

# ATIPIAS GLANDULARES DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (AGUS) QUE ENTIDADE ?

M.<sup>a</sup> ADELAIDE PIRES, M.<sup>a</sup> TERESA REBELO, MARGARIDA F. DIAS, NATÁLIA AMARAL, MADALENA DINIS, CARLOS F. OLIVEIRA, HENRIQUE M. OLIVEIRA

Serviços de Ginecologia e Anatomia Patológica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO/SUMMARY

**OBJECTIVO:** Determinar a incidência e avaliar a evolução das atipias glandulares de significado indeterminado sem outras lesões associadas, no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo englobando 33.923 citologias morfológicas do colo uterino realizadas no Serviço de Anatomia Patológica dos H.U.C. entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 1997. O diagnóstico de AGUS isolado ou associado a outras lesões foi efectuado em 716 casos. Destes, 444 eram referentes a doentes do Serviço de Ginecologia dos H.U.C. e as restantes 272 a doentes de outros Sistemas de Saúde. Foram classificados como AGUS isolado 177 casos dos quais 62 pertenciam ao Serviço de Ginecologia dos H.U.C. onde foram seguidos em consultas num período que variou entre 3 e 36 meses. Neste estudo são apenas incluídas estas doentes com AGUS sem outras lesões associadas (N=62). **RESULTADOS:** Foram estudados 62 casos de AGUS isolado sendo a incidência de 0,52% e a média de idades de 44,7±11,7 [19-75]. O *follow-up*, efectuado entre 3 e 36 meses após o diagnóstico, consistiu na realização de citologias cervicais isoladamente (N=9), citologias cervicais e curetagem endocervical (N=15), citologia com colposcopia e biópsia do exocolo e/a endocolo (N=11), citologia cervical com colposcopia (N=19). Em oito casos foi realizada histerectomia total por outros motivos. As citologias cervicais foram

## ATYPICAL GLANDULAR CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (AGUS) WHICH ENTITY?

**OBJECTIVE :** The aim of this study was to determine the incidence and evolution of the atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) without associated lesions identified on cervical Pap smear. **MATERIAL AND METHODS :** Retrospective study concerning 33.923 cervicovaginal smears performed in the Cytopathology Department of the Coimbra University Hospital (H.U.C.) between January 1995 an December 1997. AGUS diagnosis, isolated or associated with other lesions, was made in 716 cases. Four hundred forty-four of them were referred to patients of the H.U.C. Gynecology Department. One hundred seventy-seven cases were classified as AGUS alone; 62 related to the Gynecology Department where follow-up was performed within a period from 3 to 36 months. This study concerns exclusively AGUS patients without associated lesions (N=62). **RESULTS:** Sixty two cases of isolated AGUS were studied; the incidence was 0,52% and the average age 44,7 ±11,7 [19-75] years old. Follow-up, performed between 3 and 36 months, revealed: isolated cervical smears (N=9), cervical smears and endocervical curettage (N=15), cervical smears with colposcopy and directed biopsy and/or endocervical curettage (N=11), cervical smears and colposcopy (N=19). Total hysterectomy was

normais em 91,2 % dos casos (N=62). O estudo histológico das biópsias do endocolo ou do exocolo e peças operatórias de histerectomia total (N=36) foi normal em 38,9% dos casos (N=14). As alterações encontradas corresponderam a cervicite crónica/endocervicite (N=14), Lesões de Baixo Grau (N=7) e pólipos endocervicais (N=1). CONCLUSÃO: Embora incluindo um número de casos reduzido e tratando-se de um estudo retrospectivo, os resultados obtidos parecem indicar não ser imperativa uma avaliação diagnóstica *agressiva* perante situações de AGUS isolado. No entanto, serão necessários estudos prospectivos com um número de casos mais significativo para determinar com segurança qual a conduta correcta: conduta *agressiva versus* conduta expectante.

*Palavras-chave:* AGUS; diagnóstico; tratamento; lesões cervicais

performed in 8 cases by other reasons. Cervical smears were normal in 91,2 % of the cases (N=62). Histologic examination of surgical samples referring to total hysterectomy, cervix biopsies was normal in 14 cases (38,9%), revealed chronic cervicitis in 14 cases, LSIL in 7 cases and endocervical polyps in one case. CONCLUSION: In spite of the reduced data of the study, the results point to no need to an aggressive therapeutical approach at AGUS diagnosis in Pap smears.

*Key-words:* AGUS; therapeutical approach; cervical lesions

## INTRODUÇÃO

O sistema Bethesda para o diagnóstico citológico de alterações cervico-vaginais foi desenvolvido em 1988, numa tentativa de uniformizar os relatórios citológicos e limitar a definição de *atipia*, termo que poderia conduzir a erros diagnósticos e tratamentos desnecessários.

A nova categoria de atipias glandulares de significado indeterminado (AGUS) veio substituir as *atipias glandulares endocervicais* definindo-se como “células com diferenciação endometrial ou endocervical que demonstrem atipia nuclear que exceda as alterações reactivas/regenerativas, mas sem as características inequívocas de adenocarcinoma invasivo”<sup>1,2</sup>.

Segundo Stephens et al,<sup>1</sup> o diagnóstico de AGUS é uma categoria de exclusão. As lesões deverão ser classificadas como AGUS se não podem ser incluídas nas categorias de lesão benigna, pré-neoplásica ou maligna.

Estas lesões glandulares parecem ser menos frequentes que as epiteliais variando, segundo os Autores, de 0,16 %<sup>3</sup> a 0,74 %<sup>1</sup> podendo alcançar valores de 2,5 %<sup>1</sup> quando associadas a lesões epiteliais.

A história natural das atipias de significado indeterminado é, ainda, desconhecida e, de acordo com estudos retrospectivos já efectuados, este diagnóstico poderá ser um marcador de lesões cervicais mais graves,

tendo-se verificado estar associado a lesões intraepiteliais de alto grau 30 a 50%<sup>4,6</sup> dos casos, a adenocarcinoma invasivo em 3 % a 10%<sup>5,6</sup> e a adenocarcinoma *in situ* em 4% a 11 %<sup>5,7</sup>

Com base nos estudos retrospectivos já realizados, os Autores deste trabalho procuram determinar a incidência e a evolução das atipias glandulares de significado indeterminado sem outras lesões associadas, no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), numa tentativa de determinar a conduta mais adequada nestas circunstâncias.

## MATERIAL E MÉTODOS

Das 33.923 citologias morfológicas do colo uterino analisadas no Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 1997, diagnosticaram-se 716 casos de AGUS isolado ou associado a outras lesões epiteliais. Destas citologias, 444 pertenciam a doentes do Serviço de Ginecologia dos HUC e as restantes 272 a doentes de outros Sistemas de Saúde. Foram classificados como AGUS isolado 177 casos, dos quais 62 pertenciam ao Serviço de Ginecologia dos H.U.C. onde foram seguidas em consultas num período que variou entre 3 a 36 meses. Neste estudo são apenas incluídas as doentes com AGUS sem lesões

associadas, ou seja, 62 casos, uma vez que a presença de lesões epiteliais implica uma conduta já estabelecida e mais agressiva.

## RESULTADOS

A incidência do diagnóstico de AGUS isolado ou associado a lesões epiteliais foi de 2,11% (716 em 33.923) e a de AGUS isolado foi de 0,52% (177 em 33.923).

Nos 62 casos de AGUS isolado a média de idades das doentes foi de 44,7±11,7 [19-75] sendo 64,5% (N=40) pré-menopausicas e 35,5% (N=22) pós-menopáusicas.

Em 20 casos (32,2%) havia antecedentes de citologias alteradas (Quadro I).

*Quadro I - Tipos de lesões cervicais existentes em citologias anteriores das 62 doentes com AGUS isolado*

ASCUS	12
CINI	5
AGUS	2
CINI+AGUS	1

O *follow-up*, efectuado entre 3 e 36 meses, consistiu na realização de citologias cervicais a todas as doentes (N=54), excepto em oito que foram submetidas a histerectomia total por outros motivos. Além das citologias cervicais efectuou-se também, colposcopia em 19 casos, curetagem endocervical em 15 casos e colposcopia com biópsias do exo e/ou endocolo em 11 casos. Houve apenas nove doentes em que se realizou citologia cervical isoladamente (Quadro II).

*Quadro II - Estudos efectuados no follow-up de 62 doentes com AGUS isolado*

Citologia cervical	9
Citologia cervical com colposcopia	19
Citologia cervical, colposcopia e biópsia do exocolo e/ ou endocolo	11
Citologia cervical e curetagem endocervical	15
Histerectomia	8
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>

Do total de 68 citologias cervicais efectuadas nas 54 doentes, 91,2% foram normais (N=62). As alterações encontradas nas restantes consistiram em diagnósticos de ASCUS (N=4), AGUS (N=1) e CIN I (N=1). (Quadro III).

*Quadro III - Resultados das Citologias Cervicais realizadas no Follow-up das 54 doentes com AGUS isolado*

Citologias efectuadas	N.º	(%)
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>(100)</b>
Sem alteração	62	(91,2)
ASCUS	4	(5,8)
AGUS	1	(1,5)
CINI	1	(1,5)

Estas doentes foram submetidas a colposcopia que foi normal em cinco casos e foi compatível com Lesão de Baixo Grau em um caso.

Das 62 doentes estudadas, 34 possuem estudo histológico havendo, no entanto, duas doentes com biópsias do exo e endocolo perfazendo o total de 36 histologias: 15 curetagens endocervicais, 13 biópsias orientadas por colposcopia, sendo 11 do exocolo e duas do endocolo, e oito peças de histerectomia. Estas histologias foram normais em 38,9% dos casos (N=14) e as alterações encontradas foram compatíveis com cervicite crónica/endocervicite em 14 casos (38,9%), Lesões de Baixo Grau em sete casos (19,4%) e pólipos endocervicais em um caso (2,8%) (Quadro IV).

*Quadro IV - Resultados dos Estudos Histológicos realizados no Follow-up das 34 doentes com AGUS isolado*

Histologias efectuadas	N.º	(%)
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>(100)</b>
Sem alterações	14	(38,9)
Cervicite crónica / Endocervicite	14	(38,9)
Lesões de Baixo Grau	7	(19,4)
Pólipos endocervicais	1	(2,8)

As restantes 28 doentes foram submetidas a controle citológico e colposcópico, à excepção de nove casos, nos quais, como já referido, realizaram-se apenas citologias cervicais que foram todas normais. Estas doentes não foram submetidas a outros exames por não comparecerem ao *follow-up*. A colposcopia, efectuada em 19 casos, foi normal, motivo pelo qual não se realizaram biópsias.

## DISCUSSÃO

A importância das atipias glandulares de significado indeterminado não se encontra, ainda completamente

definida. Alguns estudos demonstraram a sua relação com patologia cervical mais grave, incluindo lesões epiteliais pré-neoplásicas, carcinoma *in situ* e adenocarcinoma do endocolo<sup>3,5,7</sup> e com adenocarcinoma do endométrio<sup>3,5,6</sup>.

Com base nestes resultados é, actualmente, recomendada uma avaliação diagnóstica “agressiva” que inclui colposcopia com eventuais biópsias dirigidas, curetagem endocervical e biópsia endometrial em todos os casos de AGUS<sup>5</sup> ou apenas em doentes que se encontrem na pós-menopausa<sup>6</sup>. Se o primeiro estudo é negativo, alguns autores sugerem a conização para melhor avaliação do endocolo<sup>6,9</sup> e ecografia pélvica,<sup>3,6</sup> enquanto outros<sup>4</sup> preconizam apenas vigilância com citologias morfológicas a cada 4 a 6 meses até que sejam obtidos no mínimo 4 exames negativos. A conização estará indicada se durante a vigilância surgirem citologias anormais, ou se houver AGUS persistente<sup>4</sup>.

No trabalho que se apresenta, os autores verificaram que a percentagem de pacientes com diagnóstico isolado de AGUS foi de 0,52 %, valor idêntico aos publicados, bem como a média de idades encontrada (44,7 anos). No entanto, em nenhum dos casos estudados foram encontradas lesões cervicais graves.

Embora se trate de um estudo retrospectivo, incluindo um número de casos reduzido, os resultados obtidos parecem indicar não ser imperativa uma avaliação diagnóstica *agressiva* perante situações de AGUS isolado.

No entanto, a determinação da conduta mais adequada necessitará de estudos prospectivos com um número de

casos significativo com o objectivo de determinar a necessidade, ou não, de conduta agressiva *versus* conduta expectante.

#### BIBLIOGRAFIA

1. RAAB SS, ISACSON C LAYFIELO LJ et al: Atypical glandular cells of undetermined significance-Cytological criteria to separate clinically significant from benign lesions. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(5):574-581
2. The Bethesda Committee. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1993; 37:115-124
3. DUSKA RL, FLYN CF, CHEN A et al: Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecol* 1998; 91(2): 278-282
4. COX JT ASCCP Practice Guidelines: Management of Glandular Abnormalities in the Cervical Smear. *J Lower Genital Tract Disease* 1997; 1(1): 41-45
5. KENNEDY AW, SALMIERI SS, WIRTH SL et al: Results of clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol. Oncol* 1996; 63: 14-18
6. ZWEIZIG S, NOLLER K, REALE F et al: Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology *Gynecol Oncol* 1997; 65: 314-318
7. GOFF BA, ATANASOF P, BROWN E, et al: Endocervical glandular atypia in Papanicolau smears. *Obst Gynecol* 1992; 79(1):101-104
8. LEE RK, MANA AE, ST JOHN T: Atypical endocervical glandular cells: Accuracy of cytologic diagnosis. *Diagnostic Cytopathology* 1994; 13(3):202-207
9. KURMAN RJ, HENSON DE, HERBST AL et al: Interim guidelines for management of abnormal cervical smear. *JAMA* 1994;271:1866-9