

O diagnóstico de células escamosas atípicas em citologia oncológica cervical

Atypical squamous cell cytology diagnoses

Jurandyr Moreira de Andrade¹

O ponto de partida para o diagnóstico e tratamento de lesões pré-malignas do colo do útero é, quase sempre, um resultado anormal da citologia. Em programas de rastreamento para o carcinoma de colo aproximadamente 5% dos esfregaços citológicos são considerados indicativos de lesões causadas pelo papilomavírus humano ou sugestivos de lesões pré-neoplásicas, sendo considerados positivos. Entre estes, cerca de 0,1% indicam a presença de carcinomas invasores, 0,4 a 0,5% sugerem lesões de alto grau e 1 a 2%, lesões de baixo grau. Em 2 a 4% dos esfregaços, o laudo conclui pela presença de células escamosas atípicas. No entanto em muitas séries de casos e em listagens de laudos de laboratórios a porcentagem de casos com este diagnóstico pode chegar a 10% das amostras analisadas^{1,2}.

Pelo fato de representarem a alteração citológica mais comum, os casos com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas são responsáveis pela maior parte dos custos envolvidos na investigação das mulheres com citologia alterada (colposcopia, biópsias, tipagem viral e outras intervenções). É importante lembrar que, após investigação apropriada, apenas uma minoria dos casos apresentam, de fato, neoplasias intra-epiteliais (NIC I, II e III). No entanto, como vimos, os esfregaços com estes achados (ASCUS na classificação 1988 de Bethesda) correspondem à soma de todos os outros diagnósticos citológicos relevantes do ponto de vista oncológico e entre eles estão, portanto, quase a metade de todas as lesões de alto grau comprovadas histologicamente³. Por estes motivos é importante padronizar tanto os critérios para diagnóstico como as condutas para estes casos.

Quanto à padronização dos critérios, é conhecida a baixa reprodutibilidade do diagnóstico de células escamosas atípicas⁴. Quando se efetua revisão das lâminas com achados positivos ou suspeitos, as que apresentavam inicialmente o diagnóstico de células escamosas atípicas contribuem com o maior contingente de mudanças nos laudos. Neste processo, a maior parte dos casos anteriormente classificados como “presença de células epidermóides atípicas” são reclassificados como normais^{1,5}. Uma consequência da baixa reprodutibilidade é que a porcentagem de casos com este diagnóstico citológico varia muito entre os diferentes laboratórios que atendem a mesma população.

O trabalho de Rangel da Veiga et al.⁶ publicado neste fascículo mostra uma experiência em grande centro urbano nacional com casos com o diagnóstico de células escamosas atípicas sem outras especificações. Uma característica positiva desta série de casos é que emprega laudos citológicos provenientes de um só laboratório, que por sua vez aplica critérios padronizados para os diagnósticos e emprega procedimentos de controle de qualidade. Ambas as circunstâncias atenuam o já conhecido erro interobservador inerente a este diagnóstico. Além disto os casos foram encaminhados após o segundo resultado com o mesmo achado, o que também concorre para a melhora do valor preditivo positivo. Após a investigação com colposcopia, biópsia ou procedimentos ablativos, mostrou-se a seguinte distribuição de diagnósticos finais: cerca de metade não apresentava lesões relevantes, 10,7% apresentava lesões de alto grau e 38,6%, lesões de baixo grau. Estes números são semelhantes aos obtidos em outras séries de casos.

De fato, uma compilação dos resultados obtidos entre os casos que tiveram o diagnóstico citológico de células epidermóides atípicas (ASCUS) mostra ampla distribuição de diagnósticos: colo normal entre 28 e 42% dos casos, lesões de baixo grau em 20 a 54 %, 5 a 18% de lesões de alto grau e 0,3 a 4% de neoplasias invasoras⁷⁻⁹. Num grande estudo longitudinal com seguimento de casos com diagnóstico de ASCUS observou-se que 10% das mulheres vieram a apresentar lesão de alto grau (seguimento de até 7 anos) e 0,6%, carcinoma invasor¹⁰. Este estudo é relevante, pois incluiu toda a população submetida a rastreamento na Noruega no período 1995/1996 e demonstra que

¹ Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
Correspondência: Jurandyr Moreira de Andrade
Departamento de Ginecologia e Obstetria - Av. Bandeirantes, 3900 - 14049-900 - Ribeirão Preto-SP - Tel: (16) 3602-2803 - e-mail: andrade@fmrp.usp.br

apesar das inconsistências a detecção da presença de células escamosas atípicas está associada a riscos relevantes. Os diagnósticos de ASCUS (10.037) correspondiam a 2% de uma amostra de 536.698 mulheres. Apesar de a porcentagem de NIC II e III nesta amostra ser semelhante à das outras casuísticas, pode-se calcular neste estudo que o risco para o surgimento de uma lesão de alto grau ou carcinoma invasor dentro de dois anos após o laudo de ASCUS é 15 a 30 vezes maior em relação ao do grupo com citologia normal.

A mencionada dispersão de diagnósticos após a avaliação com colposcopia e biópsia e o fato de que em grande porcentagem das vezes o colo era normal, estimularam a modificação da classificação inicial. Na concepção inicial do sistema Bethesda (1988, emendado em 1991), “células escamosas atípicas de significado indeterminado” (ASCUS) era diagnóstico de exclusão, pois deveria ser aplicado aos esfregaços que mostrassem alterações que superassem as atribuíveis a modificações reacionais, mas eram insuficientes (qualitativamente ou quantitativamente) para diagnóstico de lesão intra-epitelial. Já em 1991, na primeira revisão, experimentou-se separar as categorias ASCUS “favorecendo reação” e ASCUS “favorecendo displasia”. Esta alteração levou à melhora do valor preditivo dos esfregaços. A última revisão (de 2001) não modificou, na essência, os critérios morfológicos, mas trouxe a proposta de mudança na interpretação e nova divisão desta categoria. O diagnóstico passou a depender de uma identificação positiva e não mais um diagnóstico de exclusão. Além disto, a categoria “provavelmente reacional” foi eliminada com a orientação de interpretar estes esfregaços como negativos.

A nomenclatura recomendada a partir de 2001 passa a ser a de “células escamosas atípicas de significado indeterminado” (ASC-US) e de “células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão de alto grau” (ASC-H)¹¹. A motivação para esta alteração era tentar detectar prioritariamente as lesões de alto grau, visto que as de baixo grau regridem sem intervenção¹².

A experiência com esta nova classificação tem mostrado resultados mais consistentes. A divisão quantitativa indica que os esfregaços incluídos na categoria “não excluindo lesão de alto grau” são menos freqüentes – correspondem a 10% do total de esfregaços com células escamosas atípicas. O valor preditivo positivo de NIC II e III para esta categoria é bem mais elevado, pois estes achados citológicos estão associados a lesões de alto grau em cerca de 40% das vezes¹³⁻¹⁵. Portanto, a conduta para os casos com este achado citológico é o encaminhamento imediato para investigação.

Os laudos indicativos de presença de células escamosas atípicas (significado indeterminado) são mais comuns que as mencionadas anteriormente (90%), mas estão associados a lesões de alto grau (NICII ou NIC III) em apenas 10% dos casos. A “Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos”, desenvolvida sob o patrocínio do Ministério da Saúde (INCA) para ser aplicada ao atendimento no sistema SUS, inclui na versão atual as categorias: “células epidermóides atípicas – possivelmente não neoplásicas” e “células epidermóides atípicas - não se podendo excluir lesão de alto grau”¹⁶. A expectativa é que com a divulgação e homogenização dos critérios empregados para o diagnóstico as porcentagens de esfregaços com o diagnóstico de células escamosas atípicas fique em torno de 5%, das quais, 4,5% para células escamosas atípicas possivelmente não neoplásicas e 0,5% para os laudos com “células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão de alto grau”¹⁷. Outro parâmetro a ser observado é que a relação entre a porcentagem de células escamosas atípicas a soma das porcentagens de lesões de alto e baixo grau deve estar entre de 1,5 e 2 como já se observou em outras investigações destinadas à avaliação da acurácia da nova classificação¹⁷.

Não há, ainda, a conduta ideal para as pacientes com diagnóstico citológico de células epidermóides atípicas (ASC-US). As alternativas mais estudadas são: a repetição da citologia em 4 a 6 meses e encaminhamento para investigação se houver persistência do achado ou modificação para pior, o encaminhamento imediato e a investigação da presença de infecção por papilomavírus. Os resultados de várias investigações dão suporte para cada uma destas condutas¹⁸⁻²¹ independente da classificação empregada para emissão do laudo citológico.

A melhor alternativa depende, portanto, de fatores e conveniências locais. Um estudo do Ministério da Saúde cujo objetivo era o de avaliar os custos do rastreamento para câncer de colo, empregou como parâmetro a relação custo-efetividade. Neste estudo se comparou a citologia convencional (Papanicolaou) com cinco estratégias de rastreamento (citologia em meio líquido, exame de DNA do HPV colhido por profissional de saúde, exame de DNA do HPV colhido pela própria paciente, citologia convencional em conjunto com exame de DNA do HPV e citologia em meio líquido em conjunto com exame de DNA do HPV). Como base deste estudo foram empregadas informações obtidas de 1777 mulheres residentes em comunidades carentes dos municípios de Caxias e Nova Iguaçu,

no estado do Rio de Janeiro. A avaliação da relação custo-efetividade adotou a perspectiva do sistema de saúde, contabilizando-se apenas os custos médicos diretos de rastreamento dos casos detectados e utilizando os valores propostos pela tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – AMB, 2004. A análise econômica mostrou que, para a população estudada, o teste de Papanicolaou foi o que apresentou a melhor razão custo-efetividade entre as estratégias analisadas²².

Portanto, para as mulheres atendidas pelo sistema SUS, no processo de rastreamento, deve-se adotar as tecnologias já empregadas e disponíveis em toda a rede. No entanto os laboratórios devem levar em consideração os novos parâmetros para classificação dos achados citológicos e as condutas devem ser diferenciadas conforme o laudo indique ou não a possibilidade de lesões de alto grau. Desta forma, os esforços devem ser dirigidos ao processo educacional e controle de qualidade dos esfregaços e laudos. Por outro lado, a conduta de repetição do exame citológico para a maior parte das pacientes antes de eventual encaminhamento para investigação deve se apoiar na garantia da redução da evasão dos casos no período entre a repetição das citologias. Paralelamente devem ser estimuladas investigações como a desenvolvida no Instituto Fernandes Figueira⁶, empregando-se agora as novas orientações para interpretações da citologia e as modificações introduzidas nas condutas para se confirmar sua adequação para a população brasileira.

Referências

1. Sebastião APM, Noronha L, Carvalho NS, Collaço LM, Bleggi-Torres LF. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(6):431-8.
2. Eltoun IA, Chhieng DC, Roberson J, McMillon D, Partridge EE. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young versus elderly women. *Cancer.* 2005;105(4):194-8.
3. Kinney WK, Manos NM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* 1998;91(6):973-6.
4. Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Parisio F, Prandi S, et al. Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology.* 2003;14(5):263-8.
5. Souza JHK, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(3):233-40.
6. Rangel da Veiga F, Russomano FB, Camargo MJ, Monteiro ACS, Reis A, Tristão MA. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(2): 75-81.
7. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol.* 1997;41(6):1671-5.
8. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagn Cytopathol.* 1997;16(1):1-7.
9. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: an argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol.* 1999;21(4):292-5.
10. Nygard JF, Sauer T, Skjeldestad FE, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer after an ASCUS pap smear. A 7-year, prospective study of the Norwegian population-based, coordinated screening program. *Acta Cytol.* 2003;47(6):991-1000.
11. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.
12. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186-92.

13. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M; ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol.* 2001;116(3):386-94.
14. Duncan LD, Jacob SV. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion: the practice experience of a hospital-based reference laboratory with this new Bethesda system diagnostic category. *Diagn Cytopathol.* 2005;32(4):243-6.
15. Pirog EC, Erroll M, Harigopal M, Centeno BA.. Comparison of human papillomavirus DNA prevalence in atypical squamous cells of undetermined significance subcategories as defined by the original Bethesda 1991 and the new Bethesda 2001 Systems. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(5):527-32.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Nomenclatura brasileira para laudos citológicos cervicais e condutas clínicas preconizadas. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
17. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(11):1224-9.
18. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):293-9.
19. Santos ALF, Derchain SFM, Sarian LO, Campos EA, Santos MR, Fonseca-Carvasan GA. Resultados histológicos e detecção do HPV em mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado e lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau na colpocitologia oncológica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):457-62.
20. Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer.* 2004;90(5):975-8.
21. Hughes AA, Glazner J, Barton P, Shlay JC. A cost-effectiveness analysis of four management strategies in the determination and follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol.* 2005;32(2):125-32.
22. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [homepage da Internet]. Estudo custo-efetividade comparando diferentes estratégias para a detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. 2005 [citado 2006 Fev 27]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/HPV/relatorio%20do%20estudo%20HPV.pdf>.