

Importância da citologia no "follow-up" de carcinomas do colo uterino irradiados

I. Efeitos imediatos (até 12 meses)

MARINA SUHEKO OYAFUSO¹, ADHEMAR LONGATTO FILHO², MARINA YOSHIÊ SAKAMOTO MAEDA², LAI WUN SONG SHIH², MARIA JOSÉ CAVALIERE², JENI BORTOLAN³

Unitermos: Colo uterino — Neoplasma. Colo uterino — Irradiação. Citopatologia.

Key words: Cervix — Neoplasms. Cervix — Radiation therapy. Cytopathology.

RESUMO — É apresentado estudo citológico de esfregaços cervicovaginais de 59 pacientes de 26 a 75 anos com carcinoma espinocelular do colo uterino, atendidas no Hospital A.C. Camargo, da Fundação Antônio Prudente, no período 1986-1987, tratadas por braquiterapia (radiomoldagem) e teleterapia. O diagnóstico foi feito por biópsia e citologia oncológica dos esfregaços. O seguimento citológico variou de um a 12 meses após o tratamento com os seguintes resultados: 42 casos negativos, 14 diagnosticados como displasias e três casos positivos. As alterações mais frequentes foram a vacuolização e metacromasia citoplasmáticas, edema citoplasmático e nuclear e presença de células em fibra. A hiperacromasia nuclear foi evidente nos casos de displasia e câncer pós-radioterapia. O índice de cariopicnose (IC) foi tanto mais alto quanto menores as alterações pós-radioterapia. Não houve casos falsos-negativos ou falsos-positivos segundo o *follow-up* clínico, do que se conclui que a citologia é um bom método de controle pós-terapêutico. O IC elevado deve ser considerado como mau prognóstico, posto que está associado com alterações radioterápicas discretas ou ausentes, o que pode indicar resposta pouco satisfatória ao tratamento. Na ocorrência de displasia, mesmo nos casos clinicamente assintomáticos, deve-se observar maior frequência no seguimento clínico e citológico. Em nossa casuística, três casos de displasia pela citologia revelaram recidiva do tumor ao exame clínico.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato citológico das alterações provocadas por irradiação data de 1947 em trabalho em que Graham⁽¹⁾ descreve minuciosamente detalhes morfológicos

O presente trabalho foi apresentado na 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), realizada de 10 a 16 de julho de 1988. Aprovado para publicação em 17/8/88.

1. Médico Titular do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo, Fundação Antônio Prudente.
2. Pesquisador Científico, Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Setor de Citologia Oncológica.
3. Biologista do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo, Fundação Antônio Prudente.

da ação ionizante. Segundo esse relato e o de vários autores posteriores^(2,3,6,8,9), as alterações citológicas mais frequentes se referem às células aberrantes de aspecto alongado e edemaciado, com núcleo preservado, embora de volume aumentado e citoplasma com vacuolização difusa, podendo ocorrer associação com metacromasia; os limites citoplasmáticos podem parecer pouco nítidos; a degeneração nuclear pode evoluir até cariorrex; multinucleação não é um achado obrigatório, embora frequente. A hiperacromasia nuclear pode ocorrer logo nos primeiros meses de controle terapêutico, associada a núcleos volumosos e contornos irregulares podendo causar dificuldade de interpretação diagnóstica⁽⁷⁾. Tais discarioses são denominadas genericamente de displasias pós-irradiação e

seu aparecimento nos primeiros anos pós-tratamento é considerado como de mau prognóstico^(5,11). Dado o fato de muitos tumores de colo uterino serem tratados por irradiação, as alterações citológicas que até certo ponto traduzem a radiosensibilidade celular podem oferecer, de maneira prática e útil, avaliação da resposta terapêutica. A citologia possibilita melhor acompanhamento das pacientes, detectando possíveis tumores residuais ou recorrentes, permitindo em tempo hábil a administração de terapia adicional⁽⁵⁾.

O presente trabalho visou estudar a importância da citologia no *follow-up* de pacientes até 12 meses pós-irradiação e descrever as alterações celulares presentes nesse período.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 59 casos de carcinoma espinocelular (CEC) do colo uterino, tratados por radioterapia (braquiterapia e teleterapia) no período 1986-1987, atendidos no Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo, Fundação Antônio Prudente. A idade das pacientes variou entre 26 e 75 anos, com idade média de 52,8 anos. Todos os casos tinham diagnóstico feito por biópsia e citologia antes do início do tratamento. O seguimento citológico foi feito de um a 12 meses pós-radioterapia, período descrito como alterações imediatas⁽²⁾, e avaliada a morfologia dos esfregaços cervicovaginais corados pelo método de Papanicolaou. Todas as lâminas foram reescrutinadas considerando-se os seguintes aspectos: citoplasmáticos (vacuolização, metacromasia, edema, arranjo em fibra), nucleares (hipercromasia, edema, cariorrex, multinucleação) e nucleolares (aumento em número e tamanho). Esses aspectos foram graduados de + a + + +, correspondendo a escasso, moderado e intenso. O IC das células superficiais foi determinado calculando-se sua percentagem em 200 a 300 células, contadas em cinco campos diferentes. Foi avaliada a percentagem de casos com IC abaixo de 10% e acima de 10%^(2,4,9,10).

RESULTADOS

Amostras citológicas de 59 pacientes tiveram os seguintes diagnósticos: 42 casos negativos (em todos foi confirmada clinicamente a ausência de tumor residual ou recidiva); 14 casos de displasias (três deles revelaram carcinomas recidivantes ao exame clínico); e três casos de ci-

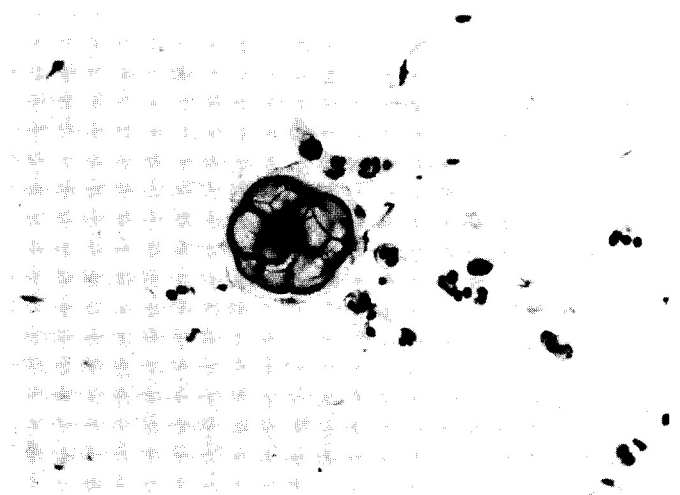


Fig. 1 — Célula com vacuolização difusa acentuada (400x, Papanicolaou)



Fig. 2 — Células em fibra, isoladas (400x, Papanicolaou)

tologia positiva (confirmados clinicamente como recidivas). Não houve casos falsos-positivos ou falsos-negativos.

Aspectos citológicos:

1) *Citologias negativas*: vacuolização e metacromasia citoplasmática: + + a + + + (fig. 1); edemas citoplasmático e nuclear: + + a + + +; multinucleação: +; presença de células em fibra: + + a + + + (fig. 2); cariorrex: +; o IC médio foi de 11,2% (em 28 casos foi inferior a 10% e em 14 casos foi superior a 10%).

2) *Citologias displásicas*: além das alterações das citologias negativas, que nestas variaram de + a + + +, foram observadas: hipercromasia nuclear: + +; aumento do número de nucléolos: + (fig. 3); o IC médio foi de

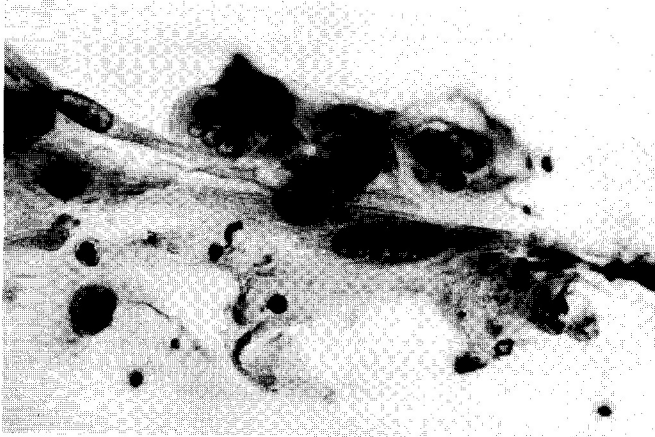


Fig. 3 — Célula multinucleada com nucléolos evidentes e anisocitose (400x, Papanicolaou)

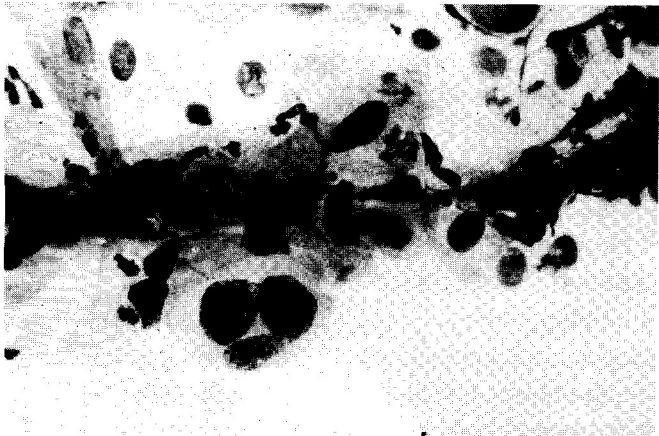


Fig. 4 — Células com caracteres de malignidade sem efeitos radioterápicos (400x, Papanicolaou)

7,8% (em 12 casos foi inferior a 10% e em dois casos foi superior a 10%).

3) *Citologias positivas*: alterações radioterápicas ausentes nas células malignas (fig. 4) e apenas discretas nos demais elementos celulares; o IC nos três casos foi de 0%, 10% e 15,5%.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a citologia mostrou ser bom método de controle de carcinomas de colo uterino tratados por radioterapia, uma vez que não houve, na casuística apresentada, casos falsos-negativos ou falsos-positivos. Três casos diagnosticados citologicamente como displasias eram carcinomas recorrentes à análise clínica, o que não

compromete a confiabilidade do método, dado que este diagnóstico pode ser indício de recorrência do tumor.

As alterações morfológicas observadas em nosso estudo não diferiram daquelas já descritas na literatura^(1,3,6-9).

Com relação ao IC, Schreiner⁽⁹⁾ refere que valores acima de 10% devem ser considerados como de mau prognóstico em esfregaços colhidos até seis semanas após o tratamento; outros autores referem também que o alto IC é um bom indicador para procurar lesões recorrentes^(2,4,10). Em nosso estudo, a maior parte dos casos negativos (66,6%) mostrou IC abaixo de 10%; nos restantes, estava acima de 10%. Segundo a literatura citada, na ocorrência de IC elevado, mesmo nos casos negativos clínica e citologicamente, o seguimento deve ser feito mais cautelosamente, devido ao maior risco de recorrência, que pode ocorrer em período pós-radioterapia superior ao por nós analisado. Das 14 displasias de nossa casuística, duas apresentavam IC superior a 10%. Por investigação clínica, três casos revelaram carcinomas recorrentes, sendo que em um deles o IC foi de 35%. Nos três casos de citologia positiva, nos quais foi confirmada clinicamente a presença de tumor ativo, dois apresentavam IC elevado (10% e 15,5%) e as células com caracteres de malignidade não apresentavam alterações radioterápicas, achado semelhante ao de Murad & August⁽⁷⁾.

Com relação às displasias pós-irradiação, sua etiologia não é clara⁽¹¹⁾; embora as alterações sejam morfológicamente similares às das displasias de epitélios não irradiados, podem persistir durante anos sem sintomatologia⁽⁸⁾ e as imagens colposcópicas e histológicas podem não apontar lesões⁽⁷⁾. No entanto, seu aparecimento durante os três primeiros anos pós-radioterapia é considerado de mau prognóstico, pois há maior probabilidade de recidiva⁽¹¹⁾. Em nossos achados, das 14 displasias, 11 eram clinicamente assintomáticas e três correspondiam a carcinomas recidivados. A percentagem total de displasias por nós encontrada (23% do total de casos tratados) está também dentro da faixa de aparecimento de displasias em tumores do colo uterino irradiados, citada por outros autores^(6,8).

Para detecção de tumores pós-radioterapia, a hiperromasia e o arranjo em "grupos" devem ser interpretados com cautela, a fim de evitar falso diagnóstico de carcinoma recorrente^(6,7). Deve-se salientar que a citologia mostra com bastante antecedência lesões recorrentes, mesmo que clinicamente assintomáticas, como as descri-

tas por Hall⁽³⁾ e Wentz & Reagan⁽¹¹⁾. Esses pesquisadores relataram achados citológicos positivos até cinco anos antes da expressão clínica. Segundo Marcial & cols.⁽⁵⁾, a presença de células neoplásicas nos esfregaços irradiados não tem significado prognóstico se observada antes do 4º mês pós-terapia, a não ser em casos isolados, como o de uma paciente que apresentou células com caracteres de malignidade na citologia sem nenhuma outra evidência da doença. Em nosso estudo, um caso apresentou tumor ativo no 3º mês pós-radioterapia. Os demais casos positivos apresentaram este resultado de seis meses a um ano após o tratamento, estando incluídos no grupo de mau prognóstico citado por outros autores^(5,7).

Embora a citologia não seja o único método de seguimento pós-radioterapia, acreditamos que esta represente grande auxílio no *follow-up* de pacientes irradiados devido à sua acuidade na detecção precoce de tumores recorrentes^(3,11) ou de lesões consideradas de mau prognóstico^(2,5-9,11).

SUMMARY

It is presented a cytological study of cervicovaginal smears from 59 women aged between 26 and 75 with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. These patients were assisted at the A.C. Camargo Hospital, Fundação Antônio Prudente, during the period from 1986 to 1987, and they were treated with radiation therapy (brachitherapy and teletherapy). Cancer diagnosis was made by cervix biopsy and cytology of cervicovaginal smears. Cytological follow-up was made from the first to the twelfth month after treatment and its diagnosis proved to be negative in 42 cases; dysplasia, in 14 cases and positive, in 3 cases. The most frequent changes were cytoplasmic vacuolization and amphophyllia, cytoplasmic and nuclear oedema and presence of fiber-cells. Nuclear hyperchromasia was evident in dysplasias and cancer postirradiation. The higher the karyopyknotic index (KPI), the lower the postirradiation changes. There were no false-positive or false-negative cases, according to the clinical follow-up. It was concluded that cytology is a

good method of post treatment control. High KPI is indicative of poor prognosis since it is related to few or even no radiation changes, which can signify a poor response to the treatment. In the occurrence of dysplasia, even in the asymptomatic cases, a careful clinical and cytological follow-up must be made. In our study three cases of dysplasia revealed recurrence of the tumor in the clinical examination.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GRAHAM, R The effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 84: 153-173, 1947.
2. GUPTA, S; GUPTA, YN; SANYAL, B Radiation changes in vaginal and cervical cytology in carcinoma of the cervix uteri. *J. Surg. Oncol.* 19: 71-73, 1982.
3. HALL, JE Posttherapy cytology in cervical carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 9: 733-734, 1957.
4. KAUFMAN, RH; TOPEK, NH; WALL, JA Late irradiation changes in vaginal cytology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 81: 859-866, 1961.
5. MARCIAL, VA; BLANCO, MS; DE LEÓN, E Persistent tumor cells in the vaginal smear during the first year after radiation therapy of carcinoma of the uterine cervix: prognostic significance. *Am. J. Roentgenol.* 102: 170-175, 1968.
6. Mc LENNAN, M & Mc LENNAN, CE Significance of cervicovaginal cytology after radiation therapy of cervical carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121: 96-100, 1975.
7. MURAD, TM & AUGUST, C Radiation-induced atypia: a review. *Diagnostic Cytopathol.* 1: 137-152, 1985.
8. PATTEN, SF et al Postirradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: an analytical study of the cells. *Cancer*, 16: 173-182, 1963.
9. SCHREINER, P Evaluation of radiocurability in uterine cervix cancer with a simple cytological test. *Neoplasma*, 28: 745-752, 1981.
10. WACHTEL, E The prognostic significance of the karyopyknotic index after radical treatment for cancer of female genital tract. *Acta Cytol.* 11: 35-36, 1962.
11. WENTZ, WB & REAGAN, JN Clinical significance of postirradiation dysplasia of the uterine cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106: 812-817, 1970.
12. ZIMMER, TS Late irradiation changes: a cytological study of cervical and vaginal smears. *Cancer*, 12: 193-196, 1959.