

LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO ESTÁ ASSOCIADA COM O DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO MENOS GRAVE EM MULHERES JOVENS

HSIL screening cytologic test is associated with less severe histologic diagnosis in younger women

LUIZ CARLOS ZEFERINO^{1,2}, ROZANY DUFLOTH¹, ANA COTTA², EDSON ZANGIACOMI MARTINEZ², SAMARA MARIA MESSIAS DA SILVA¹, JOÃO GILBERTO BORTOLOTTI¹

Resumo

O total de esfregaços cervicais anormais é maior que o número de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) confirmados pelo exame histológico e são excessivamente altos em comparação com a incidência de carcinoma invasivo. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a associação entre o diagnóstico citológico de rastreamento com o diagnóstico neoplásico final do colo uterino e verificar se este resultado está associado com a idade da mulher. Foram incluídas 121 mulheres com exame de rastreamento mostrando lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL). Todas as mulheres com colposcopia anormal ou HSIL tiveram avaliação histológica. Dezesete por cento e 49% dos diagnósticos citológicos de LSIL e HSIL, respectivamente, se associaram com os diagnósticos histológicos de NIC 2 ou NIC 3. O diagnóstico de HSIL apresentou maior associação com os diagnósticos de NIC 2 ou NIC 3 em mulheres mais velhas, com OR 4,1(1,2,7,16). Com base nestes resultados, pode-se concluir que esfregaços citológicos de HSIL em mulheres mais jovens estão associados com diagnósticos histológicos menos graves, o que poderia justificar uma conduta mais conservadora. É possível que este fato seja um viés da interpretação microscópica, porque em mulheres jovens a HSIL corresponde mais freqüentemente a um diagnóstico limítrofe entre HSIL e LSIL.

Palavras-chave: Neoplasias do colo uterino; Neoplasia intra-epitelial cervical; Citologia; Detecção; Histologia.

Keywords: Cervical neoplasms; Cervical intraepithelial neoplasms; Cervical smear; Screening; Histology.

1. Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).
2. Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Zeferino - Rua Dr. Shigeo Mori, 1499 - Cidade Universitária - 13083-765 - Campinas-SP - Brasil - Fax: (19) 3788-9302 - e-mail: zeferino@caism.unicamp.br

Introdução

O número de esfregaços cervicais anormais é maior que o número de NIC confirmadas no exame histológico, que por sua vez são excessivamente altos em comparação com a incidência de carcinoma invasivo¹. Uma mulher com exame citológico alterado pode ter um resultado falso-positivo ou apresentar uma lesão que regredirá espontaneamente². Quanto menos grave é a lesão escamosa intra-epitelial, maior é a taxa de regressão³.

Portanto, mulheres com diagnóstico citológico alterado e que nunca iriam apresentar um carcinoma invasivo são submetidas a exames colposcópicos e outras abordagens diagnósticas complementares, o que pode aumentar

a morbidade conseqüente à realização de procedimentos adicionais e também eleva os custos assistenciais dos programas de rastreamento.

A prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) é alta na mulher jovem e diminui progressivamente à medida que a idade aumenta. A prevalência de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) tem padrão mais variado, sendo que alguns estudos mostraram uma curva com dois picos^{4,7}. A regressão dessas lesões parece ser mais freqüente em mulheres mais jovens⁸.

Assim, o objetivo foi analisar a associação do diagnóstico citológico de rastreamento, coletado na rotina do atendimento ginecológico ou obstétrico, com o diagnóstico neoplásico final do colo uterino e verificar se este resultado está associado com a idade da mulher.

Casuística e Métodos

De 1988 a 2001, 163 mulheres com diagnóstico citológico de LSIL ou mais grave, atendidas no Sistema Único de Saúde de Cosmópolis, Brasil, foram encaminhadas ao Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM). Cosmópolis é um município do Estado de São Paulo com cerca de 40.000 habitantes, onde a coleta de material para o exame citológico é oportunística, geralmente durante uma consulta ginecológica. Trinta e seis mulheres foram excluídas porque não completaram a avaliação diagnóstica proposta e seis mulheres porque tiveram diagnóstico citológico sugestivo de carcinoma invasivo. Portanto, 121 mulheres foram incluídas no estudo, sendo 60 com LSIL e 61 com HSIL.

A rotina assistencial estabelecia que todas as mulheres deveriam ser submetidas a um segundo exame citológico e a um exame colposcópico na mesma consulta. O exame colposcópico foi considerado normal quando apresentava epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de trans-

formação sem imagens suspeitas e com junção escamocolunar visível. As mulheres foram submetidas à biópsia dirigida quando apresentaram imagens suspeitas identificadas pela colposcopia. Quando o julgamento clínico considerou que a biópsia não foi suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo, incluindo os casos em que a junção escamocolunar não era visível no exame colposcópico, foi feita a cirurgia de conização. Todas as mulheres com diagnóstico citológico de HSIL no rastreamento foram submetidas à avaliação histológica, que foi biópsia dirigida e/ou conização.

Os casos com diagnóstico citológico de LSIL com exame colposcópico negativo e segundo exame citológico negativo não foram submetidos à avaliação histológica. Nestes casos, o diagnóstico final foi considerado negativo para neoplasia e as mulheres foram seguidas por pelo menos um ano com controles semestrais. Também não foram submetidos à avaliação histológica sete casos com LSIL no diagnóstico citológico de rastreamento e que tiveram exames colposcópicos negativos, ainda que a segunda citologia mostrou LSIL em quatro casos, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) em dois casos e HSIL (compatível com NIC 2) em um. Todos os sete casos apresentaram colposcopias e citologias negativas em controles posteriores e neste estudo foram considerados negativos para neoplasia.

Das 121 mulheres, 33 foram submetidas a biópsia e conização, 62 somente à biópsia, seis somente à conização e 20 não foram submetidas nem à biópsia nem à conização. Das 33 mulheres submetidas a biópsia e conização, os diagnósticos histológicos foram concordantes em 19 casos e o diagnóstico mais grave foi estabelecido pela conização em 12 casos e pela biópsia em dois casos. O diagnóstico final foi considerado como o

Tabela 1 - Associação do diagnóstico colposcópico com o diagnóstico neoplásico final de acordo com o diagnóstico citológico de rastreamento

Diagnóstico citológico	Diagnóstico colposcópico	Diagnóstico neoplásico final			
		Negativo n (%)	NIC 1 n (%)	NIC 2 ou 3 n (%)	Invasivo n (%)
LSIL (n = 60)	Normal	23 (38)	-	-	-
	Anormal	17 (28)	10 (17)	10 (17)	-
HSIL (n = 61)	Normal	2 (3)	-	2 (3)	-
	Anormal	17 (28)	11 (18)	28 (46)	1 (2)

Associação entre o diagnóstico citológico de rastreamento e o diagnóstico colposcópico (normal e anormal): OR (IC 95%): 8,9 (2,6-33,1); Teste Exato de Fisher: p < 0,0001

mais grave detectado pela biópsia ou conização. O diagnóstico histológico de condiloma foi considerado como não-neoplásico.

O intervalo de tempo entre o esfregaço citológico de rastreamento e a avaliação colposcópica foi considerado como variável confundidora porque foi determinado casualmente e correspondeu à somatória do tempo transcorrido para o exame de Papanicolaou ser processado no laboratório, para receber o resultado do teste e para ser atendida na Clínica de Colposcopia do CAISM. Para este estudo, consideraram-se dados do seguimento de um ano de 23 mulheres que tiveram diagnóstico citológico de LSIL e em que a primeira avaliação colposcópica foi negativa, pois não foram submetidas à biópsia.

Os exames citológicos de rastreamento e o segundo exame citológico foram realizados no Laboratório de Citopatologia do CAISM. O diagnóstico citológico foi estabelecido sem conhecimento do diagnóstico histológico, pois os espécimes para avaliação histológica foram enviados para o Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp.

A coleta de material para o exame citológico de rastreamento no município de Cosmópolis foi realizada pelos profissionais, geralmente médicos que rotineiramente realizavam atendimentos ginecológicos e obstétricos. Não houve capacitação profissional ou qualquer ajuste na prática assistencial em Cosmópolis em função deste estudo, pois desejava-se avaliar os dados obtidos nas condições em que normalmente estas atividades têm sido realizadas.

O diagnóstico histológico final evidenciou 17 casos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) 2 e 23 de NIC 3, que foram analisados em conjunto. A associação entre as variáveis foi analisada pelo teste exato de Fischer e as

diferenças foram consideradas significantes quando o p foi igual ou menor que 0,05. Para estimar a magnitude da associação entre duas variáveis foram calculados valores de odds ratio (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Resultados

A idade das mulheres variou de 13 a 71 anos, com média de 31,5 anos e a mediana de 30 anos. O intervalo entre a citologia e a avaliação colposcópica variou de um até 18 meses, com média de 3,1 meses, sendo que em 75% dos casos foi menor ou igual a 3,7 meses. O segundo esfregaço foi negativo em 50% e 22%, respectivamente, das mulheres que apresentaram LSIL e HSIL no esfregaço de rastreamento (dados não mostrados).

Os diagnósticos colposcópicos foram anormais em 93% e 62%, respectivamente, das mulheres com diagnóstico HSIL e LSIL nos esfregaços de rastreamento, diferença que teve OR de 8,9 (2,6-33,1). Houve 23 mulheres com LSIL que tiveram exame colposcópico negativo. Dentre as 37 mulheres com LSIL no esfregaço de rastreamento e exame colposcópico anormal, 17 (46%) não apresentaram neoplasia na avaliação histológica (tabela 1).

Quatro mulheres com HSIL tiveram exames colposcópicos negativos e foram submetidas à conização e, destas, duas apresentaram diagnóstico histológico negativo, uma apresentou NIC 2 e outra apresentou NIC 3. Dentre as 57 mulheres com HSIL no esfregaço de rastreamento e exame colposcópico anormal, 17 (29%) não apresentaram neoplasia na avaliação histológica (tabela 1).

Dois terços das mulheres com diagnóstico de LSIL no exame citológico de rastreamento não apresentaram neoplasia como diagnóstico final, sendo que 20 mulheres apresentaram exame colposcópico negativo, bem como

Tabela 2 - Associação do diagnóstico neoplásico final com o diagnóstico citológico de rastreamento

Diagnóstico neoplásico final	Diagnóstico citológico de rastreamento		
	LSIL n (%)	HSIL n (%)	OR (IC 95%)
Negativo sem biópsia	20 (33)	—	—
Negativo com biópsia	20 (33)	19 (31)	—
Total sem neoplasia	40 (67)	19 (31)	1
NIC 1	10 (17)	11 (18)	2,3 (0,9-7,2)
NIC 2 ou NIC 3	10 (17)	30 (49)	6,3 (2,4-17,3)
Carcinoma invasivo	0 (-)	1 (2)	—
Total	60 (100)	61 (100)	—

Tabela 3 - Associação do diagnóstico neoplásico final com a idade de acordo com o diagnóstico citológico de rastreamento

Diagnóstico citológico	Diagnóstico neoplásico final	<29 anos n (%)	>30 anos n (%)	OR bruto ¹ (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
LSIL	Não-neoplásico	20 (69)	20 (65)	1	1
	NIC 1	4 (14)	6 (19)	1,6(0,3-6,5)	1,6 (0,3-6,5)
	NIC 2 ou NIC 3	5 (17)	5 (16)	1,0 (0,2-4,9)	1,1 (0,3-8,5)
	Total	29 (100)	31 (100)	—	—
HSIL	Não-neoplásico	9 (43)	10 (24)	1	1
	NIC 1	7 (33)	4 (10)	0,5 (0,1-2,4)	0,5 (0,1-2,4)
	NIC 2 ou NIC 3	5 (24)	25 (61)	4,5 (1,2-16,8)	4,1 (1,2-16,7)
	Carcinoma invasivo	—	1 (5)	—	—
Total	21 (100)	40 (100)	—	—	

1. OR bruto = Odds ratio considerando apenas o grupo etário.

2. Odds ratio ajustado pelo intervalo entre o rastreamento citológico e a avaliação colposcópica

exames citológicos e colposcópicos subsequentes negativos e, portanto, não foram submetidas à biópsia. Vinte mulheres apresentaram diagnóstico alterado no exame histológico, sendo que 10 com NIC 1, 10 com NIC 2 ou NIC 3 e nenhum caso de carcinoma invasivo. Quando o diagnóstico citológico de rastreamento foi de HSIL, 31% das mulheres não apresentaram neoplasia, 49% apresentaram diagnóstico histológico de NIC 2 ou NIC 3 e houve um caso de carcinoma invasivo (tabela 2).

Dentre as mulheres que tiveram exame citológico de HSIL e com até 29 anos de idade, 24% tiveram diagnóstico histológico final de NIC 2 ou NIC 3, enquanto 61% das mulheres que tinham 30 anos ou mais de idade tiveram o mesmo diagnóstico, o que correspondeu ao OR de 4,1 (1,2-16,7). Dentre as mulheres que tiveram exame citológico de LSIL, o diagnóstico final não se associou com o grupo etário. Esta associação não foi influenciada pelo intervalo entre o diagnóstico citológico inicial e a avaliação histológica em nenhuma das análises (tabela 3).

Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, mulheres com 30 anos ou mais e com diagnóstico citológico de rastreamento de HSIL mais frequentemente apresentam NIC 2 ou NIC 3 na avaliação histológica do que as mulheres mais jovens. O diagnóstico citológico de rastreamento de LSIL não apresentou associação com a idade.

Melnikow et al. (1997)⁹ analisaram conjuntamente todos os diagnósticos citológicos e mostraram maior valor preditivo para diagnóstico histológico de NIC 2 ou NIC 3 em mulheres mais velhas. Van Oortmarssen et al. (1991)⁸ mostraram que há evidências epidemiológicas de que as taxas de regressão das lesões pré-invasivas são

maiores em mulheres com até 33 anos. Todavia, há restrições em comparar os dados entre os estudos, pois além das diferenças metodológicas, diferenças na prevalência das lesões podem determinar diferentes resultados.

Deve-se destacar que neste estudo a associação dos esfregaços citológicos de HSIL em mulheres mais jovens com diagnósticos histológicos menos graves pode ser devida a um viés da interpretação microscópica porque em mulheres jovens a HSIL corresponde frequentemente a um diagnóstico limítrofe entre HSIL e LSIL, pois a prevalência da LSIL é maior nas mulheres jovens¹⁰.

O percentual de diagnóstico citológico de rastreamento associado com diagnóstico histológico negativo foi alto neste estudo. Sessenta e sete por cento dos diagnósticos citológicos de LSIL e 31% dos HSIL não revelaram lesão neoplásica. É necessário considerar que estes dados referem-se à primeira citologia alterada do programa de rastreamento. A rigor, também tem sido observado que o valor preditivo positivo do esfregaço de rastreamento, oferecido para um grande contingente populacional, tem grande variação entre diferentes serviços. Dados do National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, United States of America mostraram que apenas 56% dos exames citológicos de HSIL no primeiro controle de rastreamento associaram-se com biópsia confirmada de NIC 2 ou NIC 3 e apenas 51% nos controles subsequentes¹¹.

Massad et al. (2001)² mostraram que 58,6% e 41,6%, respectivamente, das mulheres com LSIL e HSIL no rastreamento citológico, mostraram benignidade na biópsia, incluindo casos que não foram submetidos a biópsia porque a colposcopia era normal. O valor preditivo positivo dos esfregaços citológicos de HSIL para biópsia de NIC 2 ou mais grave foi de 42,7%, semelhante a este estudo.

Takezawa et al. (1998)¹², numa revisão sobre este assunto, encontraram que esfregaços com diagnóstico de LSIL estavam associados com resultados negativos em 9%-50% das mulheres. Tomando o diagnóstico de HSIL, observou-se que 6-43% dos casos associaram-se a resultados negativos, 29%-72% ao diagnóstico histológico de NIC 2 ou NIC 3% e 0%-2% ao carcinoma invasivo¹³. Outros estudos também baseados em dados do programa de rastreamento do câncer do colo uterino mostraram valores preditivos semelhantes^{14,15}.

A positividade baixa dos exames citológicos de rastreamento em relação ao diagnóstico histológico de NIC, o que corresponde ao conceito de valor preditivo, poderia

ser devida ao grande número de profissionais envolvidos na coleta, fato inerente aos programas de rastreamento e que pode associar-se a falhas na técnica de colheita do colo uterino^{16,17}. No laboratório de citopatologia poderiam ocorrer falhas de interpretação dos achados citológicos^{15,17}. Ainda pode-se admitir que lesões mínimas presentes no momento do rastreamento poderiam regredir espontaneamente, inclusive num intervalo pequeno^{2,3,18,19}.

Concluindo, parece importante que se considere a possibilidade de adotar procedimentos mais conservadores diante de lesões intra-epiteliais cervicais detectadas no exame citológico de rastreamento em mulheres mais jovens, evitando morbidade desnecessária e maiores custos assistenciais.

Summary

The total number of abnormal cervical smears is higher than the number of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) found in the histological diagnosis and it is excessively high in comparison with the incidence of invasive malignancy. The objective of this study was to evaluate the association between cervical screening cytological diagnosis with final histological diagnosis and verify if it is associated with the woman age. One hundred twenty one women with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) at screening cytologic diagnosis. Every woman with abnormal colposcopy or HSIL had histological evaluation. Seventeen percent and 49% of the LSIL e HSIL were associated, respectively, with CIN 2 or CIN 3 histological diagnosis. HSIL showed higher association with CIN 2 or CIN 3 in older women, with OR of 7.9 (CI 1.1-70.3). According to these results, HSIL in younger women is associated with less severe histological diagnosis, that it could justify a more conservative approach. Probably this fact is a bias of microscopic interpretation because in young women the HSIL more frequently corresponds to a borderline diagnosis between HSIL and LSIL.

Referências Bibliográficas

1. Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ* 2003; 326:901-4. [Erratum in: *BMJ* 2003; 327:325].
2. Massad LS, Collins CY, Meyer P. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol* 2001; 82:516-22.
3. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:186-92.
4. Carson HJ, DeMay RM. The mode ages of women with cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993; 82:430-4.
5. Borge T, Gunbjorud AB, Langmark F, Skare GB, Thoresen SO. Cervical mass screening in Norway-510,000 smears a year. *Cancer Detect Prev* 1994; 18:463-70.
6. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C et al. Population-Based study of human Papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa-Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:464-74.
7. Fonn S, Bloch B, Mabina M et al. Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa-a multicentre study. *South African Med J* 2002; 92:148-56.
8. Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991; 64:559-65.
9. Melnikow J, Nuovo J, Paliescheskey M, Stewart GK, Howell L, Green W. Detection of high-grade cervical dysplasia: impact of age and Bethesda System terminology. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:321-5.
10. D'ottaviano MGL, Zeferino L, Ceccatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, Brazil. *Cad Saude Publica* 2004; 20:109-18.
11. Lawson HW, Lee NC, Thames SF, Hensons R, Miller DS. Cervical cancer screening among low-income women: results of national screening program, 1991-1995. *Obstet Gynecol* 1998; 92:745-52.
12. Takezawa K, Bennet BB, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS. Squamous intraepithelial lesions of the cervix in a high-risk population. *J Lower Genital Tract Dis* 1998; 2:136-40.
13. Takezawa K, Bennet BB, Wilkinson EJ, Hardt NS, Drew PA. Atypical squamous of undetermined significance in a high-risk population. *J Lower Genital Tract Dis* 1997; 1:210-3.
14. Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-9.
15. Stoler MH, Shiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS_L SIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500-5.
16. Baandrup U, Bishop JW, Bonfiglio TA et al. Sampling, sampling errors and specimen preparation. *Acta Cytol* 2000; 44:944-8.
17. Zuna RE, Sienko A, Lighfoot S, Gaiser M. Cervical smear interpretations in women with a histologic diagnosis of severe dysplasia: factors associated with discrepant interpretations. *Cancer* 2002; 96:218-24.
18. Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol* 1992; 79:675-82.
19. Nasiell K, Roger V, Nasiell M: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67:665-9.