Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): seguimento de exames analisados no Instituto Adolfo Lutz

Atypical squamous cells of indeterminate significance (ASC-US): follow-up of assay in Instituto Adolfo Lutz

Denise Andrade Rosendo[1]
Sandra Lorente[2]
Clebia Maria dos Santos[1]
Gustavo Martins Ferreira[1]
Lethicia Moura Canello[1]
Daniela Etlinger-Colonelli[3]

Resumo
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) é uma categoria bastante subjetiva, que abrange alterações morfológicas, as quais, qualitativamente ou quantitativamente, são insuficientes para definir uma lesão intraepitelial escamosa. Dados da literatura afirmam que aproximadamente 75% retornam à normalidade após repetição da citologia, porém, parte delas, na histologia, são lesões com alto potencial neoplásico. **Objetivos:** Avaliar o seguimento de mulheres com ASC-US e a adesão às condutas preconizadas. **Métodos:** Foi realizada busca dos exames posteriores das mulheres com resultado de ASC-US em 2015, atendidas no Núcleo de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz. Foram avaliados o tempo médio de repetição, idade e exame posterior. **Resultados:** Das 675 mulheres participantes do estudo, 71,7% repetiram a citologia com intervalo médio de 9 meses e média de idade de 37 anos. Na citologia de repetição, 77,7% foram NILM. Dos exames de repetição alterados, 1,7% (8/484) foi HSIL na citologia, 13,3% (4/30) foram NIC e 3,3% (2/3) foram CAI na histologia. Considerando as diretrizes brasileiras, 17,5% das mulheres abaixo dos 25 anos, 39,9% entre 25 e 64 anos e 34,4% acima dos 65 repetiram o exame no intervalo recomendado. **Conclusão:** A maioria dos resultados posteriores foi negativa, porém, uma parte considerável das mulheres apresentou alteração no exame de repetição. Dos exames histopatológicos realizados, a maioria apresentou resultado de cervicite, porém, foram detectadas lesões mais graves subjacentes em 16,6% destas mulheres, evidenciando a importância do acompanhamento e investigação apropriada.

Palavras-chave
Teste de Papanicolaou; Programas de rastreamento; Detecção precoce de câncer

INTRODUÇÃO

Há evidências de que o papilomavírus humano (HPV) oncogênico é o principal fator etiológico das lesões precursoras do câncer do colo do útero e a persistência destas lesões está associada a fatores de risco como início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, contraceptivos orais, baixa condição socioeconômica, carga viral, subtipo do vírus e imunossupressão.[1,2] Nas adolescentes há maior risco de infecção pelo HPV devido às características do epitélio cervical e prática sexual.[3] Especialmente neste grupo, as infecções são transientes, com índices de 90% de regressão em três anos.[4]

O exame de Papanicolaou é a ferramenta de triagem de lesões precursoras do câncer de colo do útero em diversos países. No Brasil, é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às mulheres, preferencialmente na faixa entre 25 a 64 anos.[5] As alterações morfológicas observadas no epitélio escamoso são classificadas como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), células escamosas atípicas, não podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) ou carcinoma escamoso.[6]

A categoria ASC-US abrange alterações morfológicas insuficientes para definir uma lesão intraepitelial, e amostras com aumento difuso dos núcleos, presença de alterações reparativas, degenerativas, dessecamento e padrão atrófico podem ser de difícil interpretação entre negativo para lesão intraepitelial e malignidade (NILM) e ASC-US.[6]

[1]*Biomédica(o), aprimorando em citologia oncótica do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo-SP, Brasil.*
[2]*Farmacêutica, mestre em farmácia, pesquisador científico do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo-SP, Brasil.*
[3]*Biomédica, mestre em ciências, pesquisador científico do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo-SP, Brasil.*

Instituição: Instituto Adolfo Lutz – São Paulo-SP, Brasil.

Recebido em 02/03/2018
Artigo aprovado em 06/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800680

O seguimento de mulheres com ASC-US mostra que elas apresentam risco aumentado para lesões quando comparadas às mulheres com NILM, porém, em casos de ASC-US com seguimento histológico, os resultados variam de benigno a câncer.[7] Estudos associam o tamanho da lesão e limitações da amostra como as principais causas de citologias de ASC-US com lesões graves subjacentes detectadas na histologia.[8,9]

No Brasil, as condutas para ASC-US começaram a ser discutidas a partir de 2002 em encontros entre especialistas da área promovidos pelo Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer (Inca).[10] Desde então, estas condutas vêm sofrendo atualizações. A princípio, era recomendada a repetição do exame para todas as mulheres com ASC-US, independentemente da idade. Entretanto, a baixa incidência de câncer, a alta taxa de regressão de lesões intraepiteliais e a baixa taxa de progressão para câncer em mulheres jovens, associada à preocupação com tratamentos invasivos que podem aumentar o risco de partos prematuros,[11] motivou o aumento do intervalo de rastreio em mulheres com menos de 30 anos.

Há mais de 25 anos, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) realiza o exame de mulheres atendidas nas Unidades de Saúde do SUS, provenientes do Vale do Ribeira. Esta região apresenta IDH abaixo da média estadual (0,699), acrescentando à população um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesões do colo uterino.[12,13]

O presente trabalho propôs realizar levantamento de exames citopatológicos e histopatológicos posteriores de mulheres com resultado de ASC-US em 2015, a fim de avaliar o seguimento citopatológico e a adesão às condutas preconizadas pelo MS para o rastreamento do câncer de colo do útero.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo a partir de resultados de exames citopatológicos e histopatológicos, realizados no Núcleo de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz (NAP-IAL). Foram identificadas mulheres com resultado de ASC-US em 2015 e a partir deste grupo foi realizada busca de exames posteriores nos sistemas de registros SIGH® (Sistema de Informação e Gestão Hospitalar), Siscan (Sistema de Informação do Câncer) e Siscolo (Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero), até julho de 2017.

Foram obtidos dados como idade, intervalo entre as repetições, exame e resultado posterior. As mulheres foram estratificadas por faixa etária (< 25 anos, 25-64 e ≥ 65 anos) e o intervalo de tempo entre o resultado de ASC-US e a repetição foi expresso em meses. Os dados foram tabulados e analisados no Microsoft Excel® e o cálculo do χ^2 realizado no programa R estatística (https://www.r-project.org/). Foi calculado se houve relação entre idade x tempo de repetição x diagnóstico posterior.

O trabalho foi aprovado pelo Conselho Técnico Científico do Instituto Adolfo Lutz (CTC-IAL). O estudo cumpre as diretrizes normativas do Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e todos os procedimentos seguidos nos experimentos estão em consonância com os princípios éticos aceitos pelas normativas nacionais e internacionais (nº CTC-IAL 15G/2014 e nº parecer ética 750.018).

RESULTADOS

Foi estudado o seguimento de 675 mulheres com ASC-US em 2015, sendo que 139 (20,6%) tinham menos de 25 anos, 514 (76,1%) tinham entre 25-64 anos e 22 (3,3%) tinham mais de 65 anos. A média de idade das mulheres foi de 37 anos (14-80). A Tabela 1 mostra a distribuição por faixa etária do seguimento deste grupo de mulheres.

Das mulheres que repetiram o exame, 21,5% (104/484) permaneceram com exame citopatológico alterado, sendo que, destas, 28,8% (30/104) realizaram biópsia no NAP-IAL. Os resultados dos exames histopatológicos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 1 - Distribuição do seguimento de mulheres com ASC-US, por faixa etária

	Faixa etária						Total	
	< 25		25-64		≥ 65			
Sem exame posterior	49	35,3	132	25,7	10	45,5	191	28,3
Com exame posterior	90	64,7	382	74,3	12	54,5	484	71,7
NILM	66	73,3	303	79,3	7	58,3	376	77,7
ASC-US	9	10,0	43	11,3	4	33,3	56	11,6
LSIL	11	12,2	16	4,2	-	-	27	5,6
ASC-H	1	1,1	8	2,1	-	-	9	1,9
HSIL	2	2,2	5	1,3	1	8,3	8	1,7
AGC	-	-	4	1,0	-	-	4	0,8
Insatisfatório	1	1,1	3	0,8	-	-	4	0,8

Tabela 2 - Distribuição do exame histopatológico em relação ao exame citopatológico de repetição

Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico citopatológico										Total	
	ASC-US		LSIL		ASC-H		HSIL		AGC			
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Cervicite	17	73,9	2	8,7	-	-	3	13,0	1	4	23	76,7
NIC 1[1]	1	50,0	-	-	1	50	-	-	-	-	2	6,7
NIC 2[2]	-	-	1	25	1	50	1	25	-	-	3	10,0
NIC 3[3]	1	100,0	-		-		-		-		1	3,3
CAI[4]	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-	1	3,3
Total	19	63,3	4	13,4	2	6,7	4	13,3	1	3,3	30	100,0

[1] Neoplasia intraepitelial cervical grau 1; [2] Neoplasia intraepitelial cervical grau 2; [3] Neoplasia intraepitelial cervical grau 3 / Carcinoma *in situ*; [4]Carcinoma invasor

A Tabela 3 mostra a distribuição do intervalo de tempo entre o exame citopatológico inicial e o exame posterior por faixa etária. A maioria das mulheres repetiu o exame entre 5 a 7 meses após o resultado inicial (38,0%). Considerando as diretrizes brasileiras, 17,5% das mulheres abaixo dos 25 anos, 39,9% entre 25 e 64 anos e 36,4% acima dos 65 anos repetiram o exame no período recomendado.

Na análise de relação entre diagnóstico posterior e intervalo de tempo observamos que as mulheres com diagnóstico negativo para malignidade repetiram o exame com mediana de 8 meses; já as com diagnóstico de LSIL, HSIL, ASC-H ou AGC repetiram a citologia com mediana de 6 meses (p=0,0080). A idade não mostrou relação estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis.

Tabela 3 - Distribuição, em meses, do período entre a citologia inicial e a repetição, por faixa etária, dos exames classificados como ASC-US, do NAP-IAL

Meses	Faixa etária						Total	
	< 25		25-64		≥ 65			
Até 4	9	10,0	46	12,0	1	8,3	56	11,6
5 a 7	27	30,0	152	39,8	5	41,7	184	38,0
8 a 10	13	14,4	78	20,4	3	25,0	94	19,4
11 a 13	16	17,8	44	11,5	1	8,3	61	12,6
14 a 17	16	17,8	31	8,1	-	-	47	9,7
Acima de 18	9	10,0	31	8,1	2	16,7	42	8,7
Total	90	-	382	-	12	-	484	-

DISCUSSÃO

As ASC não representam uma única entidade biológica, pois podem estar relacionadas às alterações causadas pela infecção pelo HPV, a possível presença de lesão intraepitelial e, mais raramente, a carcinoma.[8,9] A categoria ASC foi desenvolvida para designar a interpretação de uma amostra inteira e não de células individuais, portanto, é variável e subjetiva.[6]

Neste estudo, 77,7% dos exames citopatológicos posteriores aos casos de ASC-US foram classificados como NILM. Galão et al.,[14] em estudo semelhante com mulheres do Rio Grande do Sul encontraram 77,5% de NILM na repetição de ASC-US, não distante dos 85,1% relatados em estudo no Chile.[15] A literatura aponta cerca de 11,9% de lesões intraepiteliais e 1,8% de HSIL na repetição de ASC-US.[9,14,15] Em nossa casuística, 11,6% tiveram resultado de ASC-US e 1,7% HSIL no exame citopatológico de repetição. Vale ressaltar que mulheres com rastreio e acompanhamento citológico adequados têm menor probabilidade de desenvolver câncer de colo do útero.[14] Segundo as diretrizes brasileiras, mulheres que apresentarem a citologia alterada após uma primeira citologia de ASC-US deverão ser encaminhadas à colposcopia para realização de biópsia, caso seja necessário.[5] Em nossa casuística, identificamos que 28,8% das mulheres realizaram o exame histopatológico no NAP-IAL, sendo que 13,3% apresentaram NIC 2/3, frequência semelhante às encontradas na literatura, que variam de 10,0% a 49,9% para NIC 2/3.[14,16-18]

Entre as mulheres acompanhadas no estudo, a média de idade foi de 37 anos, semelhante a outros estudos, com média entre 37 a 41 anos.[2,14,15] Dufloth et al.[19] demonstraram que a faixa etária com maior frequência de ASC-US foi entre 20 a 29 anos. Tal fato pode ser atribuído a fatores intrínsecos ou extrínsecos às mulheres, dentre eles, a maior variabilidade de parceiros, o que aumenta a

probabilidade de infecções recorrentes e transitórias pelo HPV.[5,20]

No grupo estudado, foi observada a variação de um a 26 meses entre o resultado de ASC-US e a repetição do exame citopatológico, com mediana de 9 meses. A análise estatística mostrou diferença significativa entre o intervalo de repetição e o resultado citopatológico, sendo que os exames com resultado NILM foram realizados após oito meses e os exames com LSIL, ASC-H, HSIL ou AGC, após seis meses. Embora este estudo não tenha avaliado a presença de infecção por HPV ou possíveis infecções no primeiro registro de ASC-US, é possível que parte das alterações induzidas por infecções ou HPV transitório tenha tido mais tempo para desaparecer nas mulheres que repetiram o exame após oito meses

As diretrizes atuais para os casos com resultado de ASC-US é a repetição da citologia em seis meses nas mulheres acima dos 30 anos, em um ano nas mulheres entre 25 a 29 anos e após três anos em mulheres com menos de 25 anos. Até 2016, a recomendação era a repetição da citologia em intervalo de seis meses para mulheres acima dos 25 anos e em um ano para mulheres abaixo desta idade. A conduta mais conservadora é justificada principalmente devido à correlação com doença de baixa gravidade e baixa reprodutibilidade deste tipo de alteração citológica.[5] Em nosso estudo, foi observado que 54,4% das mulheres abaixo dos 25 anos repetiram o exame em até dez meses. Por outro lado, foi observado que 50,0% das mulheres acima dos 65 anos realizaram o exame após oito meses do resultado inicial de ASC-US. Em mulheres acima dos 30 anos, a chance da presença de uma lesão potencialmente maligna é maior, e, se não identificada a tempo, pode resultar em consequências mais graves.[5] Tal fato nos faz refletir sobre o procedimento clínico adotado, possíveis consequências com impacto principalmente no período reprodutivo e no ônus para o SUS.

Em nosso estudo identificamos que 27,2% das mulheres com ASC-US não apresentaram o exame citológico de repetição. A avaliação precisa desta frequência pode estar limitada pelo período de abrangência do estudo e a impossibilidade de rastrear mulheres que migram para unidades básicas de saúde atendidas por outros laboratórios ou para o sistema de saúde privado. Entretanto, Galão et al.[14] relatam uma evasão ainda maior, de 40,3% após o resultado de ASC-US.

As diretrizes são recomendações de boas práticas com base em evidências científicas, a fim de orientar os usuários do SUS, gestores e educadores para as melhores decisões. Apesar de preverem a maioria das situações, as decisões devem buscar maior efetividade e eficiência dos procedimentos, e, sempre que necessário, devem ser adaptadas à realidade. No Brasil predomina o rastreamento oportunístico, ou seja, as mulheres têm realizado o exame de Papanicolaou quando procuram os serviços de saúde por outras razões.[5] Tal fato se reflete em dificuldades práticas na aplicação rigorosa das condutas preconizadas. Estudos como este são fundamentais para identificar e mapear a população atendida. Estratégias para aumento da adesão das mulheres ao rastreio e reciclagem dos profissionais envolvidos no encaminhamento, coleta e seguimento de pacientes são fundamentais para o sucesso do rastreio do câncer de colo uterino e redução de custos ao sistema de saúde.

CONCLUSÃO

Nossos dados mostram que a maioria das mulheres retornou para repetir a citologia, em média após nove meses. Identificamos que 71,7% permaneceram no rastreio. A maioria dos resultados posteriores foi NILM, porém, vale destacar que 11,6% mantiveram o resultado de ASC-US, 5,6% LSIL, 1,9% ASC-H, 1,7% HSIL e 0,8% AGC. Das mulheres que realizaram exame histopatológico no NAP-IAL, a maioria apresentou resultado de cervicite, porém, foram detectadas lesões mais graves subjacentes em 16,6% destas mulheres, evidenciando a importância do acompanhamento e investigação apropriada.

Agradecimentos

Aos profissionais do Laboratório de Citologia Oncótica, do Núcleo de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz, Juliana Mariotti Guerra e Leonardo Tadeu Araújo, do Núcleo de Patologia Quantitativa do Instituto Adolfo Lutz.

Abstract

Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) is a very subjective category, defined as changes suggestive of lesion, but which are qualitatively or quantitatively insufficient for a definitive interpretation as such. Studies report that approximately 75% of cases returning to normal in cytology analysis repeat, but some of them in histology are lesions with high neoplastic potential. ***Objectives:*** *To evaluate the follow-up of women diagnosed with ASC-US and adhesion to Brazilian guidelines.* ***Methods:*** *It was made a research for the subsequent exams of diagnoses of ASC-US in 2015, whose exams were analyzed at the Pathologic Anatomy department from Adolfo Lutz Institute. The mean time of repetition, age and subsequent diagnosis were evaluated.* ***Results:*** *Of all evaluated women, 71.7% repeated the cytology in the studied period, with a mean interval of 9 months and an average age of 37 years. In the cytology of repetition, 77.7% were negative. Of the altered repetitions, 1.7% were HSIL in cytology, 13.3% were NIC 2/3 and 3.3% were cancer in histology. According Brazilian guidelines, 17.5% of women under 25 years of age, 39.9% between 25 and 64 years old, and 34.4% of those over 65, repeated the Pap smear at the recommended interval.* ***Conclusion:*** *Most of the subsequent results were negative; however, a considerable proportion of the women had altered repetition tests. Of the histopathological examinations performed, the majority presented a result of cervicitis; however, more lesions that are serious were detected in 16.6% of these women, evidencing the importance of appropriate follow-up and investigation*

Keywords

Papanicolaou test; Mass screening; Early detection of cancer

REFERÊNCIAS

1. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. J Cell Mol Med. 2009;13(4):648-59.
2. Costa RF, Barros SMO. Prevalência de lesões intraepiteliais em atipias de significado indeterminado em um serviço público de referência para neoplasias cervicais. Acta Paul Enferm 2011;24(3): 400-6.
3. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.
4. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet. 2004;364(9446):1678-83.
5. Inca. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do colo do útero [Internet]. 2nd ed. 2016. Available from: www1.inca.gov.br/inca/arquivos_rastreamento_cancer_colo_utero.pdf.
6. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta Cytol. 2015;59(2):121-32.
7. Grenko RT, Abendroth CS, Frauenhoffer EE, Ruggiero FM, Zaino RJ. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Clin Pathol. 2000;114(5):735-40.
8. Pinto ÁP AP, Tuon FF, Bleggi Torres LF, Collaço LM. Limiting factors for cytopathological diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions: a cytohistological correlation between findings in cervical smears and loop electrical excision procedure. Diagn Cytopathol. 2002;26(1):15-8.
9. Morais AME, Morais CF, Morais CE, Anghebem-Oliveira MI, Merlin JC. ASC-US: uma revisão da literatura para responder aos problemas práticos do dia a dia do citologista. Rev Bras Análises Clínicas. 2011;43(4):309-20.
10. Veiga FR, Russomano F, 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. [Internet]. 2006 Feb;28(2):75-80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000200002&lng=en
11. Ryu KJ, Lee S, Min KJ, Hong JH, Song JY, Lee JK, et al. Management of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix with human papilloma virus infection among young women aged less than 25 years. Diagn Cytopathol. 2016;44(12):959-63.
12. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 14]. Available from: http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/
13. Regional E. Cresce o índice de desenvolvimento humano (IDH) em cidades da baixada santista [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 14]. Available from: http://www.oexpressoregional.com/cresce-indice-de-desenvolvimento-humano-idh-em-cidades-da-baixada-santista/
14. Galão AO, Ramos-Lima LF, Vettorazzi J, Mattos JC De, Naud P. Prevalência e seguimento de exame citopatológico de colo uterino com atipias em células escamosas de origem indeterminada em um hospital universitário brasileiro. Rev HCPA. 2012;32(3):296-302.
15. López-Alegría F, Poblete OQ, De Lorenzi DS, Oyanedel JC. Clinical management of the first ASCUS report in Chile . Prospective single-cohort study. Sao Paulo Med J. 2015;133(6):480-7.
16. Cytryn A. Risco de lesão intra-epitelial de alto grau e câncer cervical com diagnóstico de células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau. (2008. 64 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2008. https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/3606
17. Dias MBK, Tomazelli JG, Assis M. Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. Epidemiol Serv Saúde. 2010;19(3):293-306.
18. Cocchi V, Carretti D, Fanti S, Baldazzi P, Casotti MT, Piazzi R, et al. Intralaboratory quality assurance in cervical/vaginal cytology: evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. Diagn Cytopathol. 1997;16(1):87-92.
19. Dufloth RM, Vieira LFF, Xavier Junior JC, Vale DB, Zeferino LC. Frequency of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) for pregnant and non-pregnant women. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015;37(5):229-32. [Article in Portuguese]
20. DeMay R Mac. The art & Science of Cytopathology. Second. American Society for Clinical Pathology, editor. Chicago; 2012.

Correspondência
Denise Andrade Rosendo
Instituto Adolfo Lutz
Avenida Doutor Arnaldo, 355 - Cerqueira Cesar - 7º andar
01246-000 – São Paulo-SP, Brasil