

Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) – Estudo de 208 Casos.

Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) – Study of 208 Cases

José Eleutério Junior, Diane Isabelle Magno Cavalcante, Maria Tereza M. P. Dias
Rossana M. Alves, Gabriela C. Queiroz, Aline R. Proença

RESUMO

Objetivos: avaliar aspectos clínicos, colposcópicos e acompanhamento citológico de quadros classificados como atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS).

Métodos: foram analisados retrospectivamente 208 casos de ASCUS diagnosticados entre 1996 e 1998 e tabulados quanto a idade, queixas clínicas, colposcopia e seguimento.

Resultados: a relação ASCUS:lesão intra-epitelial escamosa foi de 1:1,2, confirmando adequado controle de qualidade. Pacientes com menos de 35 anos corresponderam a 72,6% dos casos. Um grande número não tinha queixas clínicas (36,5%). Nos casos em que foi realizada colposcopia (n = 58), a zona de transformação atípica foi observada em 60%. A subclassificação das ASCUS em provavelmente displásico (D), provavelmente reativo (R) e não-determinado (U) indicou predominância do primeiro (65%). O acompanhamento de 86 pacientes mostrou que, após 3 a 6 meses (média de 4,5 meses), em 12,5% foi possível detectar citologicamente uma lesão intra-epitelial escamosa.

Conclusão: com base nos resultados deste trabalho foi possível concluir que as ASCUS incidem em mulheres jovens, com queixas clínicas corriqueiras e apresentam correlação colposcópica positiva. Nestes casos o acompanhamento citológico se faz imprescindível para esclarecimento de lesão intra-epitelial escamosa subjacente ou subsequente.

PALAVRAS-CHAVE: Colo: lesão pré-neoplásica. Câncer: rastreamento. Colposcopia. Colpocitologia.

Introdução

Dentre os novos termos criados pelo Sistema Bethesda para melhoria de comunicação entre o serviço de citopatologia e o clínico, figuram as atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS), definidas como anormalidades mais marcantes que as esperadas para alterações reativas, mas que quantitativamente e qualitativamente não são suficientes para o diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa¹⁻³. Dos ditames do novo sistema este é o ponto que mais tem causado polêmica, inclusive com relação à

sua terminologia⁴. Apesar da inespecificidade do termo, tem-se sugerido que se busquem pistas indicativas do processo subjacente. Assim, foi observado que ASCUS em célula escamosa madura (atipia escamosa madura) teria um risco de 10% de progressão ou associação com lesão intra-epitelial escamosa, ASCUS em célula metaplásica escamosa (metaplasia escamosa atípica) teria este risco aumentado para 24% e ASCUS em metaplasia imatura (atipia metaplásica imatura) teria o risco de 41%⁴, indicando a necessidade de uma melhor definição do tipo de atipia escamosa diagnosticada. Ao mesmo tempo, trabalhos sugerem a adoção de nomenclatura que refira a provável associação da ASCUS, como ASCUS-R (provavelmente reativo), ASCUS-D (provavelmente displásico) e ASCUS-C (não identificado)^{4,5}.

A tradução histológica de ASCUS denuncia, independente de sua subclassificação, um amplo leque de possibilidades que varia desde o achado

Departamento de Análise Clínicas e Toxicológicas (DACT) – Universidade Federal do Ceará; Laboratório Prof. Eleutério da Costa – LABPEC.

Correspondência:

José Eleutério Junior

Rua Barão de Aracati, 450 – Meireles

Fax: (85)2191758 – e-mail: dr.eleuterio@zipmail.com.br

601150-40 – Fortaleza - Ceará

de normalidade até carcinoma escamoso invasor, não havendo, portanto, uma correlação direta entre o diagnóstico citológico e uma lesão histológica. Antes, tal achado chama a atenção para um melhor acompanhamento e eventual aprofundamento da investigação^{6,7}.

Com a finalidade de se evitar um excesso de classificação citopatológica de espécimes cérvico-vaginais como ASCUS, tem-se sugerido que os serviços tenham como controle de qualidade os seguintes parâmetros:

1) relação ASCUS/lesão intra-epitelial escamosa (no estudo citológico) inferior a 3^{9,12}.

2) Em casos diagnosticados como ASCUS a identificação do HPV por hibridização "in situ" deve ocorrer em cerca de 41% das oportunidades^{2,12}.

Além dos pontos apontados acima, é necessário uma revisão por segundo citopatologista e correlação com colposcopia e histologia¹².

Diante de tamanha gama de dados nos sentimos compelidos a uma análise dos nossos diagnósticos de ASCUS, buscando identificar fatores semelhantes e diferentes em relação aos estudos até então existentes, bem como suas correlações clínicas e citocolposcópicas, contribuindo para a normatização do diagnóstico das lesões escamosas de natureza indeterminada.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo em dados arquivados de 208 pacientes provenientes de clínica privada com diagnóstico citológico de ASCUS, cujos esfregaços haviam sido corados por método colorimétrico de Papanicolaou e identificados por escrutínio, no período de abril de 1996 a março de 1998.

A análise dos esfregaços foi realizada observando os preceitos do Sistema Bethesda, de tal sorte que apenas exames considerados satisfatórios ou satisfatórios com limitação foram estudados. O diagnóstico de ASCUS foi baseado segundo os critérios propostos por Kurman e Solomon⁸:

1. Aumento nuclear de duas e meia a três vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária, com discreto aumento na relação núcleo: citoplasma.

2. Variação na forma e tamanho nuclear; binucleação pode ser observada.

3. Hiper Cromasia leve sem alterações no padrão cromatínico.

4. Contornos nucleares regulares; uma irregularidade muito limitada pode ser observada.

Foram analisados a faixa etária, as queixas clínicas, os achados de colposcopia e a subclassificação citológica de ASCUS em ASCUS-R, ASCUS-

D ou ASCUS-U.

Apenas 58 dos 208 prontuários (27,8%) apresentavam dados de colposcopia. A análise dos resultados baseou-se nas anotações fornecidas pelos ginecologistas, no pedido de solicitação da colpocitologia, portanto anterior ao diagnóstico de ASCUS. Não houve um protocolo definido para colposcopia, a qual foi realizada em serviços privados diversos.

Em 86 casos (41,3%) foi realizada colpocitologia subsequente, com intervalo de 3 a 6 meses (média de 4,5 meses) do diagnóstico inicial.

Resultados

Os 208 casos de ASCUS estudados correspondem a 1,15% do total de exames, cerca de 18.087, submetidos a escrutínio em um período de 2 anos. Neste mesmo intervalo, foram diagnosticadas 249 lesões intra-epiteliais escamosas (1,3%). Assim, a relação ASCUS/lesão intra-epitelial escamosa foi de 1:1,2.

A distribuição etária mostrou uma preponderância entre 26 e 35 anos (32,6%) e um pouco menos na faixa de 15 a 25 anos (30%), de sorte que aquelas com 35 anos ou menos perfizeram um total de 62,6%.

Dentre as pacientes estudadas, 36,1% não apresentavam qualquer queixa ginecológica, e simples corrimento era queixa de 34%.

A colposcopia foi realizada por indicação clínica, imediatamente antes da colheita para exame colpocitológico, e, portanto, sem tendenciosidade ao diagnóstico da lesão, em cerca de 27,8% dos casos (n = 58). O exame detectou suspeita, ou seja, zona de transformação atípica (ZTA) em 60%, zona de transformação normal em 38% e em 2% a avaliação foi considerada insatisfatória (junção escamo-colunar inacessível). Dentre as ZTA identificadas (n = 35), o epitélio aceto-branco foi observado em 56% das oportunidades, seguido por mosaico em 26% e pontilhado em 6%. Nos casos restantes (12%) os colposcopistas não definiram o tipo de lesão (Figura 1). Tais relatos de exames colpocíticos foram realizados por diversos serviços de onde os esfregaços eram oriundos, portanto, sem a possibilidade de uma normatização de laudo mais adequada.

Numa tentativa de subclassificação citopatológica das ASCUS, 65% mostrou indícios de tratar-se de uma ASCUS-D, 33% ASCUS-U e 2% ASCUS-R (Figura 2).

Em 86 casos foi possível um seguimento, sem qualquer intervenção propedêutica outra, que não a própria citologia, para se tentar observar qual seria a evolução natural de uma provável lesão associada. Assim, pudemos observar que 10,9%

tiveram em exame subsequente, entre 3 e 6 meses, evidenciada citologicamente uma lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, e em 1,6% foi identificada lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (Figura 3).

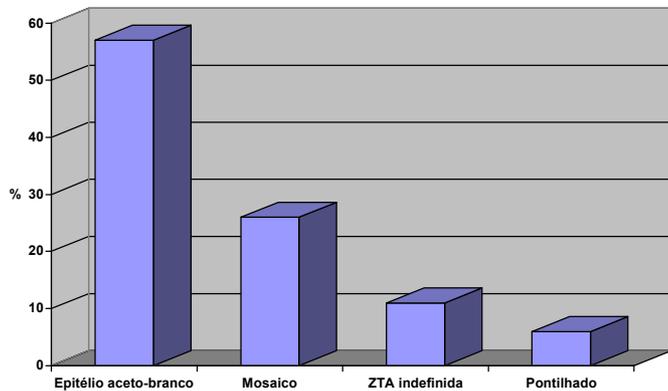
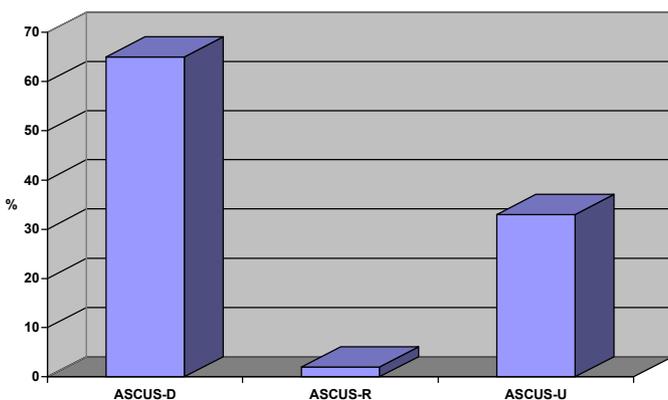


Figura 1 – Achados colposcópicos na zona de transformação atípica (ZTA) em pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS (n = 35).



ASCUS-D : ASCUS provavelmente displásico
 ASCUS-R : ASCUS provavelmente reparo
 ASCUS-U : ASCUS de origem inespecífica

Figura 2 – Subclassificação citológica de 208 casos com diagnóstico de ASCUS.

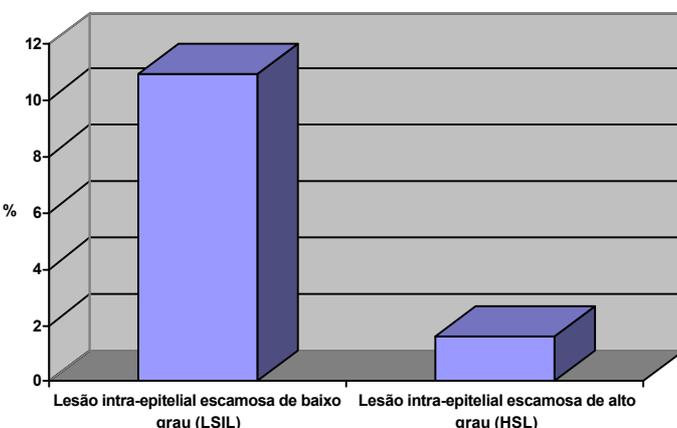


Figura 3 – Quadro evolutivo dos 86 casos diagnosticados (D) citologicamente como ASCUS e que tinham exame citológico subsequente, em um intervalo médio de 4,5 meses.

Discussão

Com receio de um exagero no diagnóstico das ASCUS, o Colégio de Patologistas Americanos realizou em 1993 estudo tentando encontrar uma média plausível para este diagnóstico. Uma relação ASCUS/lesão intra-epitelial escamosa de 1:1,3 foi a encontrada¹⁰. O presente trabalho demonstrou uma relação que está dentro daquela esperada como controle de qualidade, ou seja, 208 casos de ASCUS para 249 de lesões intra-epiteliais escamosas, diagnosticadas em 18.087 exames, portanto uma relação de 1:1,2. Tal proporção nos permite concluir que não houve exagero diagnóstico com relação às lesões inespecíficas escamosas.

A análise da incidência etária talvez encontre pouca repercussão pela própria característica do diagnóstico citológico de ASCUS, uma vez que há possibilidade de não haver lesão histológica alguma, o que tende a ocorrer em 39%¹¹, podendo se detectar até carcinoma, com relatos de ocorrência em até 1,3%¹²; portanto, com possível grande variação na faixa etária. No presente estudo foi demonstrada uma prevalência maior na faixa entre 15 e 35 anos, o que nos permite questionar se não seria pelas peculiaridades de eventuais lesões subjacentes do tipo intra-epitelial escamosas, ou tão somente por ser este o período em que as mulheres mais procuram serviços de ginecologia para prevenção de câncer ginecológico em clínica privada.

O motivo da consulta ao ginecologista não coloca qualquer sintoma como sugerindo uma alteração específica, como seria de se esperar para um diagnóstico de ASCUS, já que presume-se que muitas possibilidades diagnósticas reais existam designadas por este termo, embora saibamos de eventual maior possibilidade de encontrar lesões intra-epiteliais escamosas, em relação à população geral.

O auxílio colposcópico no diagnóstico das lesões cervicais pré-neoplásicas é inquestionável. Em situação de indefinição diagnóstica, na qual atipias citológicas chamam a atenção, este procedimento passa a ser imprescindível. Desta forma, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América protocolou a realização do exame colposcópico em casos de ASCUS-D e após dois laudos sugestivos de ASCUS⁹. A correlação colposcópica e citológica em relação ao diagnóstico de ASCUS ainda é pouco explorada, necessitando uma melhor atenção por parte dos serviços-escola, onde é possível se traçar um protocolo para uma avaliação colposcópica homogênea, sem variações de termo que naturalmente impedem adequadas conclusões. Por ser o presente estudo de natureza retrospectiva e baseado em dados de ser-

viços de clínica privada, onde além de eventual variação de terminologia, há freqüente falta de dados, a análise sofreu forte prejuízo para adequadas conclusões, o que, no entanto, não impossibilita a averiguação de que o achado de lesões como epitélio aceto-branco, mosaico e pontilhado, indicando biópsia imediata, pode diagnosticar uma lesão intra-epitelial escamosa subjacente^{5,7}.

O Sistema Bethesda em 1991 recomendou uma melhor qualificação do diagnóstico de ASCUS, quando possível, para indicar se uma lesão pré-maligna ou processo reativo era favorecido. O programa de comparação interlaboratorial do *American College of Pathologists* em citologia cérvico-vaginal (PAP) relatou que 62% dos laboratórios subclassificaram mais de 50% dos ASCUS, favorecendo pré-malignidade ou reação. O seguimento destes casos mostrou uma predição correta em cerca de metade deles (48,7% de ASCUS tipo reativo foram negativos para displasia e 46,5% das ASCUS tipo displásico foram displásicos)¹³. Vários serviços têm criado sua terminologia própria, como ASCUS-D e ASCUS-P, que teriam o mesmo significado (provavelmente displásico ou provavelmente associado ao papilomavírus humano), ASCUS-R (sugerindo processo reativo) e, ainda, ASCUS-U e ASCUS-C, também sinônimos (sem indícios para displasia ou para reatividade)^{4,5,8}.

Com finalidade específica de avaliação de nossos dados, adotamos os termos ASCUS-D, para lesões sugestivas de associação a lesão intra-epitelial escamosa, ASCUS-R, para provável origem reativa, e ASCUS-U, para aqueles casos em que nada pode ser sugerido. Os achados foram, em parte, comparáveis aos descritos na literatura⁸, ou seja, 65% para ASCUS-D, 33% para ASCUS-U e 2% para ASCUS-R. Chamamos a atenção que, consoante o programa do *American College of Pathologists*, nossos resultados indicam que foi possível uma subclassificação em mais de 50% dos casos, mais precisamente em 69% das vezes.

Creemos que a maior virtude deste trabalho foi o acompanhamento de cerca de 86 casos, por meio unicamente da citologia, sem a possibilidade de que determinada propedêutica pudesse interferir na evolução natural de provável lesão subjacente, já que os demais casos não foram submetidos a seguimento citológico isolado. Assim, foi possível observar o diagnóstico em um segundo esfregaço de lesão intra-epitelial escamosa em cerca de 12,5% dos casos, comparando-os a achados já publicados de 18,5%¹³.

Talvez o termo que mais tenha sido motivo de controvérsia, desde a adoção do Sistema Bethesda pela Sociedade Americana de Citopatologia e pela Academia Internacional de Citologia⁹, seja o de atípicas de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS). Motivado pela ampla possibilidade diagnóstica e total falta de rela-

ção histopatológica, muitas pesquisas têm sido realizadas em todo o mundo buscando uma maior intimidade com este novo diagnóstico citológico. Assim, por meio deste estudo observamos que as atípicas de células escamosas de significado indeterminado são lesões de cunho unicamente citológico, a manifestar-se com freqüência em faixa etária jovem, quer por lesões cervicais subjacentes, quer pela maior procura dos serviços por esta clientela. O papel da colposcopia como método esclarecedor e prognóstico é essencial, assim como tem valor prognóstico a subclassificação das ASCUS em D, R ou U, que com o acompanhamento indicam em maior percentual lesões intra-epiteliais escamosas em casos de ASCUS-D. Sem dúvida muito ainda há de se estudar sobre estas lesões citológicas e suas relações epidemiológicas, colposcópicas e histológicas.

SUMMARY

Purpose: to assess clinical, colposcopic profile and follow-up of patients with a cytological report of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS).

Methods: a total of 208 cases of ASCUS diagnosed between 1996 e 1998 were analyzed retrospectively regarding age, symptoms, colposcopy and follow-up.

Results: the ASCUS:SIL (squamous intraepithelial lesion) ratio reported was 1:1.2, showing an adequate quality control. Most of the patients were between 15 and 35 years old (72.6 %). The majority referred no symptoms (36.5 %). The colposcopy showed (n = 58) the atypical zone of transformation in 60% of the cases. The subclassification into ASCUS favoring a dysplasia (ASCUS-D), reactive process (ASCUS-R) and unqualified (ASCUS-U) showed that 65% of cases belonged to the first category (ASCUS-D). In the follow-up of 86 patients for 3 to 6 months (average of 4.5 months), 12.5% had a subsequent SIL.

Conclusion: the findings of this study indicate that ASCUS occurrence in young women with common symptoms, is frequent and there is the possibility of diagnosing by colposcopy. The follow-up is very important to define the concurrent or subsequent development of a squamous intraepithelial lesion.

KEY WORDS: ASCUS. Colposcopy. Cervical smear.

Referências

1. Eleutério Jr J. Conduta nas lesões cervicais escamosas e glandulares inespecíficas (Ascus/Agus – Sistema Bethesda). *Femina* 1998; 26:819-20.

2. Eleutério Jr J, Almeida GM. Sistema Bethesda - importância no contexto atual. *Femina* 1997; 25:947-50.
3. Frankell KA. ASCUS diagnoses. *Acta Cytol* 1998; 42:271-2.
4. Cashmore RW. ASCUS: a misnomer. *Acta Cytol* 1997; 41:1864-5.
5. Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda System. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1188-95.
6. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance - a cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol* 1997; 41:1671-5.
7. Autillo-Touati A, Joannes M, d'Ecole C, Robaglia-Schlupp A, Lambert A, Mazella E, et al. HPV typing by *in situ* hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS. *Acta Cytol* 1998; 42:631-8.
8. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses - definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1994.
9. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ, et al. ASCUS and AGUS criteria - IAC Task Force summary. *Acta Cytol* 1998; 42:16-24.
10. Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance: stratification of the risk of association with, or progression to squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization. *Acta Cytol* 1997; 41:1065-72.
11. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997; 16:1-7.
12. Lachman MF, Cavallo-Calvanese C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:421-9.
13. Kline MJ, Davey DD. Atypical squamous cells of undetermined significance qualified: a follow-up study. *Diagn Cytopathol* 1996; 14:380-4.

COMUNICADO AOS ASSOCIADOS E LEITORES

FEBRASGO na Internet

Para informações e consultas temos à disposição quatro endereços eletrônicos:

febrasgopresiden@uol.com.br
secretaria_executiva@febrasgo.org.br
publicacoes@febrasgo.org.br
tego_habilitacao@febrasgo.org.br

Home page: www.febrasgo.org.br