

*Critical evaluation
of the role of liquid
based cervical
cytology in screening
for cervical cancer*Avaliação crítica do
papel da citologia
cervical em meio líquido
no rastreamento do
câncer do colo uterino

Cecília de Souza Monteiro¹
 Marcelo Antônio Pascoal-Xavier²
 Marilene Vale de Castro Monteiro³
 Agnaldo Lopes Silva-Filho⁴

RESUMO

A citologia cervical em meio líquido (CML) foi aprovada pela Administração de Drogas e Alimentos dos EUA (*Food and Drug Administration - FDA*) com objetivo de reduzir as falhas da citologia cervical convencional (CC). Segundo a literatura atual, a CML aumenta a sensibilidade da citologia cervical, a adequabilidade das amostras e diminui o número de esfregaços insatisfatórios quando comparada com a CC. Embora alguns países tenham legitimado o modelo de CML no rastreio de neoplasia do colo do útero, há controvérsias a respeito da escolha do melhor método de exame citopatológico cervical. Dessa forma, o objetivo da presente revisão é avaliar o impacto da introdução da CML em termos de eficácia, custos, conhecimento técnico necessário e implicações para a sua introdução.

Descritores:

Citologia; Cervical;
 Rastreamento; Neoplasia do
 colo do útero

ABSTRACT

The liquid based cervical cytology has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) in order to reduce failures of conventional cervical cytology (CC). According to current literature, CML increases the sensitivity of cervical cytology, the suitability of the samples and reduce the number of poor smears compared with CC. Although some countries have legitimized the CML model in screening cancer of the cervix, there is a controversy about the choice of the best cervical Pap smear method. Thus, the aim of the current review is to evaluate the impact of the introduction of CML in terms of effectiveness, costs, necessary technical knowledge and implications of its introduction.

Keywords:

Cytology; Cervix; Tracking;
 Uterine cancer

1-4. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. **Autor correspondente:** Agnaldo Lopes da Silva Filho. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. agnaldo.ufmg@gmail.com. **Data de Submissão:** 24/02/2016. **Data de Aprovação:** 18/05/2016.



INTRODUÇÃO

No Brasil, o método principal para rastreamento do câncer do colo do útero é o exame citopatológico, que deve ser oferecido às mulheres na faixa etária entre 25 e 64 anos, a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados em um intervalo de um ano.⁽¹⁾ O exame citopatológico do colo do útero pode ser realizado pela citologia cervical convencional (CC) ou em meio líquido (CML). A CC consiste em uma das estratégias de maior eficácia para a prevenção de câncer. No entanto, necessita uma infraestrutura específica e bem organizada para obter resultados satisfatórios; é método sujeito à subjetividade do observador, apresentando grandes variações na sensibilidade (30 a 70%) e especificidade (86 a 100%). Em programas ou serviços sem o rígido controle ou garantia de qualidade é praticamente impossível atingir e manter o desempenho clínico desses métodos em níveis considerados ótimos.⁽²⁾

A CML foi aprovada em 1996 pelo Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para uso em Ginecologia.⁽³⁾ Foi desenvolvida para diminuir as falhas da CC por meio da obtenção de uma lâmina com fundo mais limpo, sem superposições de células e obscurecimento de outros elementos, vantagens atribuídas ao sistema de filtros que retém as células epiteliais, resultando em uma citologia em monocamada ou em camada fina.⁽⁴⁾ Existem várias técnicas diferentes disponíveis para a realização dessa nova metodologia. Dentre estas, ThinPrep® e Sure-path® receberam aprovação pelo FDA e são os métodos mais amplamente utilizados.⁽⁴⁾

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicou um protocolo em 2011, definindo recomendações para prevenção e controle do câncer de colo do útero no Brasil. Neste documento, é citada a utilização da CML como modalidade de maior sensibilidade para a detecção de lesões cervicais. Porém, a implantação deste método no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não se efetivou devido ao elevado custo para sua instituição, sendo disponibilizada apenas pela iniciativa privada.⁽⁵⁾ Assim, a CML pode ser considerada uma inovação metodológica relevante para o rastreamento de câncer do colo do útero. Dessa forma, a revisão visa realizar uma análise crítica do papel da CML no rastreamento do câncer do colo uterino e atualizar os conhecimentos técnicos e práticos sobre CML.

ASPECTOS TÉCNICOS DA CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO

Através deste método, células do raspado cervical são colocadas imediatamente em uma solução fixadora. Para o exame citopatológico, as células cervicais são filtradas e transferidas, em forma de monocamada, para uma lâmina histológica apropriada para a interpretação morfológica. Considerando a fixação imediata das células, após a coleta e processo de filtração, há redução na quantidade de outros materiais, como sangue e muco e dos artefatos morfológicos celulares, como sobreposições ou agregações celulares.⁽⁶⁾

VANTAGENS DA CML

As vantagens da CML decorrem, principalmente, do armazenamento de todo o material coletado no líquido fixador. Essa inovação possibilita a realização de testes histoquímicos e de biologia molecular e de novos ou outros exames, se necessários. Essa preservação celular também melhora a qualidade da amostra, facilita a leitura morfológica, favorece menor número de resultados falso-negativos e de esfregaços insatisfatórios e reduz o tempo de duração dos exames em 30%, o que aumenta a produtividade dos laboratórios.⁽⁶⁾

Em relação à CC, a CML permite a detecção e a tipagem do DNA do *Human papillomavirus* (HPV), a quantificação de oncoproteínas virais do HPV, a identificação da flora vaginal e o estudo da expressão de biomarcadores do câncer do colo do útero. Em comparação com a citologia, o teste de HPV-DNA oferece um equilíbrio entre o aumento da sensibilidade e menor especificidade. Porém, uma avaliação mais rigorosa revela uma surpreendente falta de estudos de alta qualidade em configurações de rastreio.⁽⁷⁾

Uma outra vantagem da CML é a opção da técnica de bloco celular. Essa técnica foi introduzida em 1896, usando celoidina como meio de inclusão.⁽⁸⁾ No entanto, ganhou ampla aceitação como uma ferramenta de diagnóstico em 1947. A principal vantagem dos blocos de células é servir de fonte adicional de material, com cortes seriados do mesmo exemplar, para oferecer ou repetir análises moleculares em futuros estudos de diagnóstico e pesquisa.⁽⁸⁾ Há diversos estudos realizados em vários países comparando a CC com a CML⁽⁹⁻¹²⁾, que apontam a CML



como a citologia de maior sensibilidade para detecção de lesões de baixo e alto grau, com maior adequabilidade das amostras e menor número de esfregaços insatisfatórios. Em relação à especificidade, nem todos concordam com a superioridade da CML.⁽⁶⁾

DESvantagens da CML

Dentre as desvantagens da CML, incluem os altos custos do equipamento e a manutenção dos mesmos, bem como o treinamento de pessoal para leitura de um aspecto morfológico celular diferente da CC, o que pode gerar maior número de esfregaços com atipias, já que células atróficas e de metaplasia imatura podem ser confundidas com células atípicas, se mal interpretadas por essa técnica.⁽⁶⁾

Em coleta simultânea com e sem diagnóstico histológico, o desempenho das duas técnicas (CC e CML) foi o mesmo. No entanto, em pacientes de alto risco para neoplasias, com colposcopias alteradas, detectaram-se lesões de alto grau pela biópsia em 55,4% na CC e 31,2% na CML.⁽¹³⁾

Em outro estudo comparativo, avaliando a qualidade dos esfregaços, encontraram-se elementos da junção escamocolunar (JEC) em maior número de casos quando a CC foi utilizada. Por outro lado, nesse mesmo estudo, maior acurácia em detectar atipias celulares com sensibilidade de 67%, foi obtida com a CML.⁽⁶⁾

Embora muitos estudos preliminares tenham concluído que a técnica de CML seja melhor do que a citologia convencional, uma revisão sistemática demonstrou que poucos estudos foram adequadamente projetados para comparar esses testes de modo adequado, destacando a necessidade de mais estudos controlados randomizados em larga escala.⁽¹⁴⁾

Em outra revisão, CML e CC parecem não diferir substancialmente na sensibilidade e especificidade absoluta para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 e 3.⁽⁷⁾ Nessa revisão também não houve diferença na detecção, mas observou-se uma proporção menor de lâminas insatisfatórias com a CML.⁽⁷⁾

Em estudo incluindo mais de 45 mil mulheres com idade entre 25 e 60 anos, realizou-se colposcopia em todas as mu-

lheres com ASC-US ou resultados citológicos piores.⁽¹⁵⁾ Os testes com base na CML foram mais susceptíveis de serem interpretados como anormais; no entanto, apesar do maior número de resultados positivos com a CML, não houve maior detecção de NIC de alto grau, sugerindo que todos os testes extrapositivos pareciam ser falsamente positivos.⁽¹⁵⁾ O benefício potencial de se obter menos testes insatisfatórios com a CML parece não justificar o seu uso, especialmente à luz da evidência de testes falso-positivos.⁽¹⁵⁾ Ainda é difícil avaliar os estudos realizados até agora devido às diferenças em suas populações de estudo, estratégias para recrutar mulheres para o teste, tipos de testes e metodologias.⁽¹⁵⁾

As evidências disponibilizadas nos últimos 10 anos não conseguiram definir se a CML apresenta melhor eficácia e nem mais adequado quando o objetivo é diminuir o número de colposcopias desnecessárias. Os estudos com melhor evidência sugerem que a CML não assegura identificação de maior número de lesões do colo uterino e, além disso, deve-se considerar um aumento do número de testes falso-positivos com essa técnica.⁽¹⁵⁾ As vantagens e desvantagens da CML estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1. Vantagens e desvantagens da citologia cervical em meio líquido

Citologia Cervical em Meio Líquido	
Vantagens	Desvantagens
Menor número de esfregaços insatisfatórios	
Permite tipagem do DNA do HPV	Menor especificidade
Maior sensibilidade	Alto custo do equipamento
Permite técnica de bloco celular	Necessidade de adaptação profissional à nova técnica
Quase totalidade do material fixado é coletado	
Preparo laboratorial mais rápido	
Melhor disposição das células	
Menor tempo de leitura	

Por outro lado, um número significativo de publicações aponta que a realização do teste de HPV-DNA, através da CML, concomitante com a citologia oncológica (coteste) é mais sensível do que a citologia sozinha.

Devido a estes achados, as recomendações mais atuais adotadas nos Estados Unidos incluem exames citológicos associados ao teste de HPV-DNA como rotina a cada 5 anos para as mulheres acima de 30 anos quando os pri-



meios resultados forem negativos. O teste de HPV-DNA ainda não faz parte das etapas de rastreamento do câncer de colo do útero preconizado pelo Ministério da Saúde e INCA no Brasil. A diretriz brasileira define a repetição do exame citológico a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. ⁽¹⁶⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As publicações atualmente disponíveis não são suficientes para estimar o desempenho relativo dos métodos de CML e CC e não há nenhuma evidência de que a CML seja mais precisa do que a CC na detecção de doença de alto grau, considerando os estudos com melhor qualidade metodológica.

Portanto, o profissional de saúde responsável pela coleta da citologia oncótica deverá avaliar cada caso individualmente, verificar a disponibilidade de cada método e priorizar a técnica mais adequada para a história patológica do paciente.

Por último, há uma clara necessidade de realização de novos estudos randomizados e controlados, especialmente no Brasil, a fim de direcionar a melhor conclusão comparativa entre CML e CC, em prol de um exame de maior qualidade e menor custo.

REFERÊNCIAS

1. LUHM, Karin Regina; PINO, Kênia Maria Brero Del. Programa Viva Mulher em Curitiba: o controle do câncer de colo de útero e mama. Divulgação em Saúde para Debate, [periódicos na Internet]. 2003 [acesso em 11 mai 2017] n. 26, p. 44-50, abr. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/edicoes-antiores/2001-a-2016/172-edicoes-2004/isn-4-out-dez-2004/1511-neoplasias-do-colo-do-utero>
2. Girianelli VR, Santos Thuler LC. Evaluation of agreement between conventional and liquid-based cytology in cervical cancer early detection based on analysis of 2,091 smears: experience at the Brazilian National Cancer Institute. Diagn Cytopathol. [periódicos na Internet] 2007 [acesso em 11 mai 2017];35(9):545-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17703446>
3. Chacho MS, Mattie ME, Schwartz PE. Cytohistological correlation between conventional papanicolaou smears and Thin Prep cervical cytology: A comparison. Cancer [periódicos na Internet] 2003 [acesso em 11 mai 2017];99(3):35-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811853>
4. Ronco G, Confortini M, Maccallini V, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Giorgi Rossi P. [Health technology assessment report. Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening]. Epidemiol Prev. [periódicos na Internet] 2012 [acesso em 11 mai 2017];36(5 Suppl 2):e1-e33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139163>
5. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde do Brasil [homepage na internet] controle do câncer do colo do [acesso em 11 mai 2017]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_utero
6. Stabile SA, Evangelista DH, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RG. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncótica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. einstein. [periódicos na Internet] 2012 [acesso em 11 mai 2017];10(4):466-72. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n4/pt_v10n4a13.pdf
7. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. [periódicos na Internet] 2011 [acesso em 11 mai 2017];155(10):687-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006930>
8. Jain D, Mathur SR, Iyer VK. Cell blocks in cytopathology: a review of preparative methods, utility in diagnosis and role in ancillary studies. Cytopathology. [periódicos na Internet] 2014 [acesso em 11 mai 2017] Dec;25(6):356-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113785>
9. Davey E, d'Assunção J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. BMJ. [periódicos na Internet] 2007 [acesso em 11 mai 2017];335(7609):31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604301>
10. Zhu J, Norman I, Elfgrén K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, et al. A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. Oncol Rep. [periódicos na Internet] 2007 [acesso em 11 mai 2017];18(1):157-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549362>
11. Lerma E, Quintana MJ, Quilez M, Esteve E, Carreras A, Bonfill X, et al. Effectiveness of liquid-based cytology and papanicolaou tests in a low risk populations. Acta Cytol. [periódicos na Internet] 2007 [acesso em 11 mai 2017];51(3):339-406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536542>
12. Rahimi S, Carnovale-Scalzo C, Marani C, Renzi C, Malvasi A, Votano S. Comparison of conventional Papanicolaou smears and fluid-based, thin-layer cytology with colposcopic biopsy control in central Italy: a consecutive sampling study of 461 cases. Diagn Cytopathol. [periódicos na Internet] 2008 [acesso em 11 mai 2017];37(1):1-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973131>
13. Alves VA, Castelo A, Longatto Filho A, Vianna MR, Taromaru E, Namiyama G, et al. Performance of the DNA-Citoliq liquid-based cytology system compared with conventional smears. Cytopathology. [periódicos na Internet] 2006 [acesso em 11 mai 2017];17(2):86-93. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548993>
14. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. [periódicos na Internet] 2006 [acesso em 11 mai 2017];367(9505):122-32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413876>
15. Sawaya GF. Evidence-based medicine versus liquid-based cytology. Obstet Gynecol. [periódicos na Internet] 2008 [acesso em 11 mai 2017];111(1):2-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165385>
16. Fregnani JH1, Scapulatempo C, Haikel RL Jr, Sacchetto T, Campacci N, Mauad EC, Longatto-Filho A; RODEO Study Team. Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO Study Team. Acta Cytol. [periódicos na Internet] 2013 [acesso em 11 mai 2017];57(1):69-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221353>