

O Diagnóstico do Câncer do Colo Uterino Invasor em um Centro de Referência Brasileiro: Tendência Temporal e Potenciais Fatores Relacionados

The Diagnosis of Invasive Cervical Cancer in a Brazilian Reference Center: Temporal Tendency and Potentially Related Factors

Cláudio Calazan¹, Ronir Raggio Luiz², Ilce Ferreira³

Resumo

O Câncer do Colo Uterino é uma neoplasia de grande impacto na saúde pública do nosso país. Será apresentada uma análise retrospectiva dos casos diagnosticados e matriculados no Instituto Nacional de Câncer do Brasil entre 1999 e 2004. O objetivo principal foi descrever as características clínico-epidemiológicas e a tendência temporal envolvendo os casos invasores. No total, 4.877 casos foram encontrados. A raça branca foi discretamente mais afetada em relação à não-branca (74,5% vs 69,4%, $p < 0,001$) e, com relação ao nível de escolaridade, a proporção de mulheres com casos *in situ* foi maior naquelas com maior nível de escolaridade (15,9 vs 9,5%, $p < 0,001$). No total, 72,1% dos casos foram invasores e, destes, 68,4% apresentavam-se em estágio II ou III (fase localmente avançada). O Carcinoma Epidermóide foi o tipo histológico predominante (84,5%), seguido pelo Adenocarcinoma (12%). Houve uma discreta tendência de aumento de casos invasores no período analisado (OR 1,15 - $p < 0,001$), no entanto, este achado deve ser interpretado considerando o atendimento terciário exercido neste hospital.

Palavras-chave: Neoplasias do colo do útero; Epidemiologia; Prevenção de câncer de colo uterino; Estudos de séries temporais

¹Mestre em Epidemiologia pela UFRJ; médico do Hospital do Câncer II/INCA

²Doutor em Engenharia Biomédica pela UFRJ; professor adjunto do IESC/ UFRJ

³Mestre em Epidemiologia pela FIOCRUZ; enfermeira do Centro de Pesquisa do Hospital do Câncer II/INCA

Endereço para correspondência: Cláudio Calazan. E-mail: calazan@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero corresponde a uma das principais causas de morte por neoplasias na população feminina mundial, com cerca de 500.000 novos casos e 233.000 mortes anuais¹. No Brasil, a taxa de mortalidade aumentou em 29%, entre 1979 e 1998, e vem se mantendo estável desde então (a taxa nacional em 2004 foi de 4,85 casos /100.000)^{2,3}. As estimativas do Ministério da Saúde, para 2008, prevêem 18.680 novos casos⁴.

O rastreamento populacional abrangente e constante está associado a uma redução da mortalidade em mais de 70% em relação às populações não cobertas^{5,6}. Há dois importantes motivos para este efeito: (1) um grande número de mulheres é detectado ainda com doença pré-invasora (carcinoma *in situ*), antes de desenvolverem a doença propriamente dita, e (2) quando a doença é detectada na sua forma invasora, esta tende a ocorrer em estádios mais precoces, em que as chances de cura são maiores.

Nesse sentido, há duas formas possíveis de mensurar a efetividade das campanhas preventivas numa determinada região ou país: a determinação da proporção de casos detectados como pré-invasores ou, especificamente na forma invasora, através da análise da proporção de casos encontrados em estádios iniciais⁷.

Em 1998, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Controle do Câncer Cervical e de Mama⁸, cujo objetivo era formar uma rede nacional integrada e facilitadora de acesso aos serviços de saúde, disponibilizando uma estrutura para realização de diagnóstico (citopatológico e histopatológico) e tratamento precoces (Colposcopia e Cirurgia de Alta Frequência - CAF), visando a minimizar o impacto desta doença na população.

Nesse contexto, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) exerce um importante papel no sentido de participar na elaboração de normas e rotinas, bem como de gerar planejamento estratégico para o programa⁸. Do ponto de vista assistencial, ele representa um centro de referência e recebe uma grande demanda especialmente da região metropolitana do Rio de Janeiro (o número de matrículas no Hospital nos últimos cinco anos corresponde a aproximadamente 83% dos casos estimados para a capital e 39% dos casos do Estado)^{4,9}.

Este artigo foi focado nos casos de câncer do colo uterino atendidos neste centro de referência. O objetivo primário foi verificar as mudanças temporais nos padrões de referência da distribuição de casos pré-malignos e invasores matriculados no INCA, no período de 1999 a 2004, além de gerar hipóteses a respeito. De forma secundária, foi realizado um estudo das

características clínico-epidemiológicas acessadas, referentes às duas formas clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados todos os casos de tumores primários do colo uterino matriculados na Instituição e diagnosticados entre 1999 e 2004 (fonte da pesquisa: Registro Hospitalar do INCA). Esse período corresponde ao momento a partir do qual o Instituto designou uma única Unidade Hospitalar para atender a todos os seus casos ginecológicos.

Foram consideradas as seguintes variáveis: (1) raça (branca *vs* não branca), (2) idade, (3) ano do diagnóstico, (4) grau de instrução, e (5) estadiamento ao diagnóstico.

A idade ao diagnóstico foi agrupada em <30 anos, 30-54 anos, 55-64 anos e mais de 65 anos. O estadiamento utilizado foi o FIGO¹⁰ (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), que classifica os tumores em estádios: 0 (carcinoma *in situ* ou doença pré-invasora), I, II, III e IV (fases com doença invasora).

O grau de instrução foi dicotomizado em: (a) nível de escolaridade abaixo do segundo grau (inferior a nove anos de estudo, baixo) e (b) segundo grau completo ou superior (igual ou acima de nove anos, alto).

Em cada ano analisado, foi verificada a proporção de casos invasores matriculados (em relação aos pré-malignos). O teste qui-quadrado de tendência linear foi utilizado para determinar o significado estatístico das variações temporais na proporção de casos.

Considerando as diferenças clínico-epidemiológicas encontradas entre os dois grupos de pacientes, o modelo de regressão logística foi empregado com o propósito de análise multivariada, para detecção de eventuais confundimentos. Levando-se em conta a possibilidade de modificadores de associação, ou seja, que pudesse ocorrer heterogeneidade da associação de uma variável analisada com o tipo de apresentação clínica, foi realizada a pesquisa de interações baseadas no modelo multiplicativo.

RESULTADOS

Foram encontrados 4.950 casos no período analisado, dos quais, 73 foram excluídos por falta de informações essenciais para o estudo.

A figura 1 resume a distribuição de casos por estágio durante o período. A maioria da população estudada foi acometida por neoplasia invasora (72,1%). Considerando exclusivamente os casos invasores, mulheres em estádios II e III (fase localmente avançada) representaram 68,4%. Estádio I representou somente 27,9% das neoplasias invasoras.

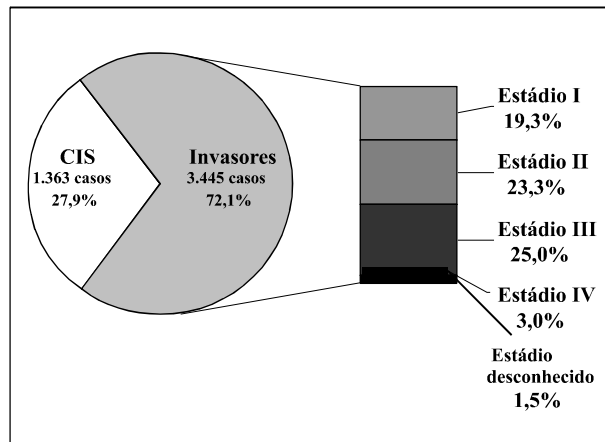


Figura 1. Distribuição por apresentação clínica e por estágio da coorte de mulheres com câncer do colo uterino matriculadas no INCA e diagnosticadas entre 1999 e 2004

A tabela 1 caracteriza a distribuição de casos de acordo com o ano do diagnóstico, no período englobado pelo estudo. O número de matrículas anuais manteve-se estável, mas a proporção de casos invasores aumentou durante o período, subindo de 65,7% no início para 78,5% no último ano analisado ($p < 0,001$).

Considerando o tipo histológico dos casos invasores (tabela 2), o Carcinoma Epidermóide foi o tipo predominante (84,5%), seguido pelo adenocarcinoma (12,0%) e o carcinoma adenoescamoso (2,6%). Detectou-se uma maior proporção de carcinoma epidermóide em estádios mais avançados (III e IV) quando comparado ao adenocarcinoma (41,8% vs 29,5%).

A tabela 3 revela a distribuição dos casos invasores de acordo com as variáveis estudadas. A doença pré-

invasora configurou a grande maioria dos casos nas pacientes abaixo dos 30 anos (67,1%). No entanto, houve um aumento progressivo e estatisticamente significativo dos casos invasores com o envelhecimento, constituindo a maioria absoluta naquelas acima de 65 anos (90,2%). No geral, a proporção de casos invasores foi maior na raça branca em relação à não-branca (74,5% vs 69,4%, $p < 0,001$). Com relação à escolaridade, a maioria se apresentou com doença invasora independente do nível de instrução, apesar das pacientes com segundo grau completo ou mais apresentarem uma proporção menor de casos invasores em relação àquelas com menor nível de instrução (60,8 vs 73,7%, $p < 0,001$).

Na tabela 4, é apresentada uma análise baseada no modelo de regressão logística. Há uma associação estatisticamente significativa das variáveis independentes testadas com o tipo de lesão, que é mantida mesmo após os ajustes no modelo multivariado. Ao mesmo tempo, as razões de chances (OR) obtidas nas análises uni e multivariadas são semelhantes para cada variável, o que não sugere confundimento entre as mesmas.

O ano do diagnóstico apresentou uma associação de pequena magnitude, apesar de estatisticamente significativa. Considerando as faixas etárias, há um gradiente entre a frequência da doença invasora e o aumento da idade, o que pode ser ilustrado pelo aumento das OR de forma progressiva e estatisticamente significativa nas faixas etárias superiores em relação ao grupo mais jovem (nas acima de 65 anos o OR ajustado atinge 17,38). Já a raça e a baixa escolaridade apresentaram uma associação de magnitude menor.

Tabela 1. Distribuição dos 4.877 casos de câncer do colo uterino matriculados no INCA e diagnosticados no período entre 1999 e 2004, por tipo de lesão e ano do diagnóstico

Ano	Total		Tipo de lesão				P-valor*
			In Situ		Invasor		
	n	%	n	%	n	%	χ^2
1999	858	100,0	294	34,3	564	65,7	< 0,001
2000	849	100,0	241	28,4	608	71,6	
2001	851	100,0	268	31,5	583	68,5	
2002	856	100,0	237	27,7	619	72,3	
2003	792	100,0	177	22,3	615	77,7	
2004	671	100,0	146	21,8	525	78,2	
Total	4.877	100,0	1.363	27,9	3.514	72,1	

*Teste χ^2 para tendência

Tabela 2. Distribuição por estágio e tipo histológico dos casos acometidos por neoplasia do colo uterino, diagnosticados no período entre 1999 e 2004. População de referência: pacientes matriculadas no INCA

Estádios	Total	Tipo histológico dos invasores							
		Carcinoma epidermóide		Adenocarcinoma		Adenoescamoso		Outros tipos	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
I	942	757	22,0	146	4,2	36	1,0	3	0,1
II	1.136	947	27,5	146	4,2	37	1,1	6	0,2
III	1.218	1.085	31,5	102	3,0	16	0,5	15	0,4
IV	149	123	3,6	20	0,6	2	0,1	4	0,1
Total	3.445	2.912	84,5	414	12,0	91	2,6	28	0,8

Obs.: Excluídos da tabela 69 casos com estágio desconhecido

Tabela 3. Distribuição de 4.877 casos de neoplasia do colo uterino invasores e *in situ*, por origem do diagnóstico, faixa etária, raça e escolaridade. População de referência: mulheres matriculadas no INCA e diagnosticadas entre 1999 e 2004

	Total		Tipo do carcinoma				P-valor
	n	%	<i>In situ</i>		Invasor		Do
			N	%	n	%	teste χ^2
Idade							
Até 29 anos	441	100,0	296	67,1	145	32,9	
30 a 54 anos	2.981	100,0	914	30,7	2.067	69,3	< 0,001
55 a 64 anos	747	100,0	84	11,2	663	88,8	
65 anos ou mais	707	100,0	69	9,8	638	90,2	
Cor/raça							
Branca	2.620	100,0	667	25,4	1.953	74,6	< 0,001
Não-branca	2.247	100,0	688	30,6	1.559	69,4	
Escolaridade							
Inferior ao 2º grau	4.316	100,0	1.139	26,3	3.177	73,7	
2º grau completo ou mais	548	100,0	215	39,2	333	60,8	< 0,001

DISCUSSÃO

De forma geral, os dados obtidos neste estudo apontam para o fato de que, neste período, menos de 1/3 dos casos matriculados representaram lesões precursoras (27,9%) do câncer do colo uterino. A grande maioria dos casos era do tipo invasor, que frequentemente foi detectado em estágio localmente avançado (68,4%). Este tipo de lesão foi encontrado mais comumente em mulheres com idade mais avançada, naquelas com menor grau de instrução e, de forma mais discreta, naquelas de raça branca. O tipo histológico predominante entre esses casos foi o carcinoma epidermóide. Além disso, houve um aumento

estatisticamente significativo na proporção de casos invasores matriculados nos últimos anos no INCA.

Estudos realizados em países europeus avaliando as últimas décadas apontam que, nas áreas onde o rastreamento foi efetivamente aplicado, houve uma progressiva redução de novos casos e aumento na proporção dos estádios iniciais de câncer do colo uterino¹¹. Países desenvolvidos, como os EUA e Austrália, também apresentaram o mesmo fenômeno, e atualmente contam com mais da metade dos tumores invasores detectados em estágio I¹².

Poucos estudos avaliaram a variação temporal do câncer do colo uterino no Brasil. De acordo com um estudo envolvendo 173 Centros de Alta Complexidade

Tabela 4. Modelos logísticos para o diagnóstico de carcinoma invasor baseado no ano do diagnóstico, faixa etária, raça e escolaridade, referentes à coorte de mulheres matriculadas no INCA e diagnosticadas entre 1999 e 2004

Características	Modelos logísticos univariados		Modelos logísticos multivariados	
	OR	p-valor	OR _{aj} *	p-valor
Ano do diagnóstico	1,13	< 0,001	1,15	< 0,001
Idade		< 0,001		< 0,001
Até 29 anos	1		1	
30 a 54 anos	4,62	< 0,001	4,23	< 0,001
55 a 64 anos	16,11	< 0,001	14,59	< 0,001
65 anos ou mais	18,88	< 0,001	17,38	< 0,001
Cor/raça				
Branca	1,29	< 0,001	1,26	0,001
Não-branca	1		1	
Escolaridade				
Inferior ao 2º grau	1,80	< 0,001	1,42	< 0,001
2º grau completo ou mais	1		1	

*OR_{aj} = Odds Ratio ajustado

em Oncologia (CACON) de todo o país¹³, houve uma redução dos casos invasores em estádios mais avançados no período entre 1995 e 2002 (estádio I-17,7%; II-33,3%; III-37,7% e IV-6,1%) em comparação ao período prévio de 1990 a 1994 (estádio I-4,5%; II-35,8%; III-40,7% e IV-18,0%).

Na literatura, um elemento fortemente associado à doença invasora é a idade, sendo mais frequente nas mais idosas^{14,15}. Essa situação também é encontrada neste estudo, em que 90,4% das pacientes acima dos 65 anos foram afetadas pela forma invasora.

Neste estudo atual, a raça branca apresentou maior chance de doença invasora (OR ajustado de 1,28). Os resultados do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) norte-americano também apontaram diferenças na incidência e no estágio inicial da doença entre as diferentes raças naquele país. Entretanto, os autores não encontraram plausibilidade biológica para esses resultados e atribuíram essas diferenças às desigualdades socioeconômicas e às disparidades no acesso à rede de saúde^{16,17}. Caso se utilize o nível de instrução como um marcador do nível sócio-econômico¹⁸ na população atendida pelo INCA, é possível se relacionar a baixa escolaridade com o risco de doença invasora neste grupo de pacientes analisados (OR ajustado de 1,56, p<0,001), confirmando outros relatos da literatura¹⁹. Entretanto, esse argumento não elucida as diferenças entre as raças encontradas aqui. Ao contrário do esperado, as mulheres de raça branca apresentaram nível de escolaridade maior em relação às de raça não-branca (13% de analfabetismo

vs 18,5% e, considerando o segundo Grau completo ou mais, 14,8% vs 7,0%). Por outro lado, as mulheres brancas pertenciam a uma faixa etária mais elevada do que as não-brancas (31,9% vs 27,4% dos casos acima dos 55 anos), e isso pode ter contribuído para a maior frequência de doença invasora nesta raça. É provável que a presença de confundimento residual neste estudo também tenha contribuído para essa diferença encontrada entre as raças, principalmente considerando a natureza retrospectiva das variáveis obtidas, as dificuldades inerentes à caracterização da raça (no caso, declarada pela própria paciente), a necessidade de categorização de variáveis contínuas (como a própria idade) e o desconhecimento de outros elementos (exemplo: nível social).

É interessante notar que, de acordo com os resultados obtidos neste estudo, há uma tendência estatisticamente significativa de aumento da proporção de casos invasores ao longo do período. Observações de anos anteriores do registro hospitalar dessa mesma unidade de saúde apontaram que a proporção de casos anuais em estágio zero havia sofrido um progressivo aumento entre 1991 e 1999 (carcinoma *in situ* mais estágio I, de 31% para 59%)²⁰. Esse período corresponde ao momento em que as campanhas nacionais e o programa Viva Mulher se intensificaram. Em 2004, carcinoma *in situ* mais estágio I totalizou 43,4% do total. Essa tendência de queda, ainda que discreta, poderia estar associada à perda de força dos programas de detecção precoce, mas certamente representam mudanças no planejamento estratégico do

hospital, que também funciona como centro de treinamento para a rede nacional e está voltado principalmente para o atendimento de alta complexidade.

Conhecendo-se as limitações relacionadas ao estudo de uma população atendida em um único centro, a distribuição de casos acima parece corroborar a idéia de um período de transição ocasionado pela melhoria do rastreamento. Numa área inicialmente caracterizada pelo predomínio de doença localmente avançada, esse fato poderia gerar o surgimento de um novo grupo em fase pré-invasora (detectado pelo rastreamento), criando um aspecto bimodal na distribuição, pela coexistência das duas situações.

O câncer do colo uterino é uma das neoplasias com maior chance de cura quando diagnosticado precocemente. É extremamente importante que o rastreamento ocorra com ampla cobertura e de forma regular para que sua efetividade e os efeitos sobre a população possam ser detectados⁶. Nesse sentido, torna-se possível reduzir a incidência dos casos invasores e, especialmente nas mais idosas, obter uma menor proporção de casos com estágio localmente avançado.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC; 2003.
2. Ministério da Saúde, Departamento de Informações do SUS. Sistema de informação sobre mortalidade 2004: dados de declaração de óbito [CD-ROM]. Brasília (DF): DATASUS; 2006.
3. Ministério da Saúde, Departamento de Informações do SUS. Sistema de informação sobre mortalidade 1979-1998: dados de declaração de óbito [CD-ROM]. Brasília (DF): DATASUS; 2000.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; 2007.
5. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249-58. Comment in: *Lancet*. 2004;364(9430):224-6.
6. Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med*. 1990;113(3):214-22. Comment in: *Ann Intern Med*. 1990;113(10):803; *Ann Intern Med*. 1990;113(7):560-1.
7. Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Medical Screening*. 2006;13(6):41-6.
8. Instituto Nacional de Câncer. Implantando o Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; 2001.
9. Instituto Nacional de Câncer. Registro hospitalar de câncer: dados do Hospital do Câncer II: relatório do período de 1999 a 2004. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; 2005. [Relatório interno].
10. International Federation of Gynecologic and Obstetrics. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancers; cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5:319-20.
11. Bray F, Loos AH, McCarron P. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European Countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;14(3):677-86.
12. Pecorelli S. FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat*. 2001;24(6):87-91.
13. Thuler LC, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;26(11):656-60.
14. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J. (Clin Res Ed)*. 1988;296(6619):386-91.
15. Kodama S, Kanasa K, Homma S, Tanaka K. Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Cancer*. 1991;68(11):2481-5.
16. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994;192(10):31-46.
17. Coker AL, Du XL, Fang S, Eggleston KS. Socioeconomic status and cervical cancer survival among older women: findings from the SEER-Medicare linked data cohorts. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):278-84. Epub 2006 Jan 24.
18. Howard DH, Sentell TL, Gazmararian JA. Impact of health literacy on socioeconomic and racial differences in health in an Elderly population. *J Gen Intern Med*. 2006;21(8):857-61.
19. Lindau ST, Basu A, Leitsch SA. Health literacy as a predictor of follow-up after an abnormal Pap smear: a prospective study. *J Gen Intern Med*. 2006;21(8):829-34.
20. Instituto Nacional de Câncer. Viva mulher - Câncer do Colo do Útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; 2002.

Abstract

Cervical cancer is one of the most common cancer problems in the world and also in Brazil. This article reports on a retrospective analysis of a cohort formed by 4.877 women with a diagnosis of cervical cancer, and treated at Brazil's National Cancer Institute between 1999 and 2004. The primary objective of the study was to evaluate the clinical and epidemiological variables found in the hospital's registry and to examine temporal trends involving the invasive cases. A total of 4.877 cases were found. White women were predominant in comparison to non-white (74.5% vs 69.4%, $p < 0.001$). In relation to school level, the proportion of women with in situ diagnosis was higher for those with higher school level (15.9 vs 9.5%, $p < 0.001$). About 72.1% of the cases were invasive and the majority was stage II or III (68.4%). Epidermoid carcinoma was the most common invasive histologic type (84.5%), followed by adenocarcinoma (12%). During this period there was a modest increase in the proportion of invasive cases (OR 1.15 - $p < 0.001$). However, this finding should be interpreted with caution, since the hospital has been given priority to tertiary care.

Key words: Uterine cervical neoplasms; Epidemiology; Cervix neoplasms prevention; Time series studies