

## *Cancro do colo do útero: que rastreio?*

**Andreia Pereira**

*Departamento de Estudos e Planeamento, Administração Regional de Saúde do Norte*  
- [andreia@arsnorte.min-saude.pt](mailto:andreia@arsnorte.min-saude.pt)

**Ana Maria A.C. Rocha**

*Departamento de Produção e Sistemas, Universidade do Minho* - [arocha@dps.uminho.pt](mailto:arocha@dps.uminho.pt)

**Fernando Tavares**

*Departamento de Estudos e Planeamento, Administração Regional de Saúde do Norte*  
- [ftavares@arsnorte.min-saude.pt](mailto:ftavares@arsnorte.min-saude.pt)

**Resumo:** O cancro do colo do útero é um dos cancros evitáveis mais frequente nas mulheres, Ferlay (2004) e Parkin(2005). O padrão epidemiológico da doença, caracterizado por um período longo entre a detecção das primeiras lesões e a instalação da doença, favorece a sua inclusão em programas de rastreio organizado, por serem custo-eficientes e terem ganhos de saúde associados, ver Anttila (2004), Castellsague (2006) e Koutsky (1998). O presente estudo teve como objectivo auxiliar os elementos da Comissão de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Norte na tomada de decisões relativas aos aspectos mais controversos dos rastreios ao cancro do colo do útero: limite de idade das mulheres rastreadas, intervalo entre exames e método utilizado. Assim, construiu-se um modelo matemático, com o intuito de simular os impactos económicos e de saúde, das combinações das várias alternativas de rastreio. Por fim, foi feita uma análise custo-benefício das soluções encontradas e determinou-se a solução, *i.e.* a opção de rastreio, mais vantajosa.

**Palavras-chave:** Cancro do colo do útero, rastreio, análise custo-benefício.

**Abstract:** Cervical cancer is one of the most frequent avoidable cancers in women, Ferlay (2004) and Parkin(2005). The natural history of the disease, characterized for a long period between the detection of the first injuries and invasive cancer, favours its inclusion in organized screening programs, since they are cost-effective and have clear advantages for the health of the population, see Anttila (2004), Castellsague (2006) and Koutsky (1998). The aim of this study is to construct a mathematical model that can help the elements of the Commission delegated for planning the screening program, to decide about the most controversial aspects: target population, interval between examinations and method to be used. The mathematical model allows to simulate the economical and health impact of all the possible solutions. Finally, a cost-benefit analysis of the combined screening alternatives was done to determine the solution, *i.e.* the more advantageous screening program.

**Keywords:** Cervical cancer, screening programs, cost-benefit analysis.

## 1 Introdução

O cancro do colo do útero é um dos cancros evitáveis mais frequente nas mulheres. Ao contrário da maioria dos problemas oncológicos é provocado por um vírus sexualmente transmitido, como estudado por Castellsague (2006) e Koutsky (1998). No campo da prevenção primária deve considerar-se o uso de preservativo para evitar o risco de infecção e a vacina que deve ser administrada às adolescentes antes de se tornarem sexualmente activas. No entanto, apesar da comprovada eficácia da vacina, ela só actua eficazmente em 70% dos casos, só garante a imunidade por 5 anos e só tem reflexo na incidência da doença ao longo de várias gerações. Neste contexto surge o rastreio organizado como estratégia de prevenção secundária da doença. O tempo que medeia entre o aparecimento de lesões detectáveis e o aparecimento da doença propriamente dita é muito longo, pelo que a implementação de um programa de rastreio organizado e sistemático produz claras vantagens para a saúde das mulheres e reduções significativas nos gastos associados ao tratamento das doentes com este tipo de cancro, ver Anttila (2004), Goldie (2004) e Koutsky (1998). A Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN) pretende avançar com uma estratégia desta natureza de modo que, a partir do ano de 2008, as mulheres residentes na região norte de Portugal sejam convocadas pelo seu Centro de Saúde para um exame de rastreio, com garantia de obtenção atempada de resultados laboratoriais e acompanhamento hospitalar adequado para os casos positivos.

Este artigo está organizado da seguinte forma. A Secção 2 apresenta as alternativas de rastreio, a metodologia a usar e o modelo matemático construído. A análise custo-benefício das alternativas de rastreio encontra-se na Secção 3, assim como, uma breve discussão dos resultados. Na Secção 4 apresentam-se as principais conclusões.

## 2 Programa de rastreio

O prognóstico no cancro do colo do útero depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando a sua mortalidade fortemente associada ao diagnóstico tardio e a fases avançadas, ver Castellsague (2006). Além do teste de Papanicolaou, tradicionalmente usado há mais de 30 anos, surgiram novas tecnologias para a detecção precoce deste tipo de neoplasia, entre as quais se destacam a citologia em meio líquido e os testes para a detecção do HPV por captura híbrida. A cada tipo de exame está associada uma determinada sensibilidade e especificidade. Um teste é altamente sensível quando detecta quase todos os casos em que a doença está presente, ou seja verifica-se uma percentagem baixa de falsos negativos. Diz-se que um exame é específico se apresenta uma percentagem baixa de falsos positivos. O teste de Papanicolaou (também designado neste estudo por citologia tradicional ou apenas citologia) é capaz de detectar o cancro do colo do útero em fase pré-maligna ou incipiente, mas a sua técnica de realização é vulnerável a erros de colheita e de preparação da lâmina e

à subjectividade na interpretação dos resultados, resultando numa grande variabilidade nas estimativas de sensibilidade, entre 18.6-94.0%, e especificidade do exame, entre 77.8-99.5%. A citologia em meio líquido (Citologia ML) é um método em que as células cervicais são imersas em líquido conservante antes da fixação da lâmina produzindo menor taxa de exames insatisfatórios. A melhor qualidade dos resultados resulta numa estimativa para a sensibilidade de 76%. Os testes HPV têm sido propostos como estratégia complementar ou substituta na detecção precoce do cancro do colo do útero e de lesões precursoras com uma sensibilidade de 81.8-96.5%, ver Anttila (2004), Renshaw (1997) e van Ballegooijen (2000). Além dos 3 tipos de exames referidos, foram também consideradas variantes que diferem relativamente aos grupos etários das mulheres abrangidas pelo rastreio e ao intervalo entre rastreios. Assim, foram propostos os seguintes limites de idades das mulheres a rastrear: 25-65 anos, 30-60 anos e 35-60 anos; e como intervalo entre rastreios, o período de 3 ou 5 anos. Consideram-se, portanto, 18 alternativas de rastreio.

## 2.1 Pressupostos

No cancro do colo do útero, o tempo médio entre o aparecimento de lesões detectáveis e o desenvolvimento de doença invasiva é de cerca de 10-15 anos, Castellsague (2006) e Koutsky (1998). No entanto, são necessários intervalos de tempo inferiores entre os exames, devido ao número de testes falso-negativos, ou seja, as mulheres têm de ser rastreadas 3 ou 5 anos após um exame normal, não devido ao rápido desenvolvimento da doença, mas para reduzir a probabilidade de ficarem por detectar anormalidades existentes, Sawaya (2003). Além destes factos, para cada teste em particular foram assumidos como pressupostos, valores médios conhecidos, como a seguir se descreve. Para o exame de Citologia, assumiu-se um valor de 61.3% para a sensibilidade e de 93.5% para a especificidade. Considerou-se ainda que as mulheres apresentam lesões detectáveis através da citologia (seja ela citologia tradicional ou citologia ML) 10 anos antes do aparecimento de cancro do colo do útero. Para o exame de Citologia ML assumiram-se valores de 76.0% e 93.5%, para a sensibilidade e especificidade, respectivamente. No caso do Teste de HPV, é possível detectar a infecção por HPV 15 anos antes do aparecimento de cancro do colo do útero, com um valor de 91.1% para a sensibilidade e de 89.3% para a especificidade.

## 2.2 Metodologia

Com o objectivo de comparar as várias alternativas vai ser efectuada uma análise custo-benefício. Os dados que serviram de base à análise foram obtidos do Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO) de 1999, e os dados relativos à população da região norte foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE). Os benefícios comparativos da implementação das diferentes alternativas foram expressos em percentagem de casos de cancro do colo do útero que seriam evitados, assim como, em custos anuais envolvidos na utilização de

cada uma das opções de rastreio. O número de casos de cancros evitados foram calculadas a partir da função de probabilidade acumulada decorrente do número de novos casos por grupo etário divulgados pelo RORENO 1999. Note-se que, o presente problema enquadra-se no âmbito da optimização multi-objectivo, uma vez que existem dois factores conflituosos a optimizar: o custo do rastreio, que interessa minimizar e a sua eficácia, em termos de casos de cancro evitados, que deve ser maximizada. Assim, o modelo elaborado não permite alcançar uma solução ideal, mas sim, um conjunto de soluções óptimas, o que quer dizer que todas as outras opções são válidas correspondendo a diferentes equilíbrios entre custos e benefícios, cabendo ao decisor escolher a mais vantajosa.

### 2.3 Modelo Matemático

Sabendo que cerca de 10 anos antes do aparecimento do cancro do colo do útero, normalmente existem lesões detectáveis, quer pela citologia tradicional quer pela citologia em meio líquido, determinaram-se o número de casos que poderiam ter sido detectados, com base nos dados do RORENO de 1999. Utilizando os dados disponibilizados pelo INE relativos à população residente na região norte calculou-se a probabilidade de uma mulher de determinada idade ter uma lesão detectável pela citologia (seja ela a citologia tradicional ou em meio líquido) que não regride espontaneamente. Com base nestes valores, foi calculada uma estimativa da probabilidade acumulada, que por sua vez, foi ajustada à seguinte função, através da melhor aproximação conseguida pelo SPSS (2007), sendo  $x$  a idade da mulher,

$$F_1(x) = \frac{-1.2699 \times 10^{-8} x^3 + 1.7313 \times 10^{-6} x^2 - 2.4609 \times 10^{-5} x + 4.0846 \times 10^{-5}}{0.00254} \quad (1)$$

O teste de HPV permite detectar a infecção viral que leva ao aparecimento das lesões precursoras do cancro tornando-se possível identificar as situações de risco numa fase mais precoce. Neste contexto, considerando que os casos de cancro verificados seriam passíveis de ser detectados 15 anos antes da data de diagnóstico, determinou-se a seguinte função de probabilidade acumulada, em que  $x$  é a idade da mulher

$$F_2(x) = \frac{-1.2649 \times 10^{-8} x^3 + 1.4984 \times 10^{-6} x^2 - 8.3772 \times 10^{-6} x - 7.2681 \times 10^{-6}}{0.00243} \quad (2)$$

Os valores dos denominadores de (1) e (2), referem-se à probabilidade acumulada das mulheres que em algum momento da sua vida têm lesões detectáveis por citologia ou pelo teste do HPV que venha a provocar cancro, respectivamente. Para determinar a percentagem de casos que seriam evitados com cada um dos programas propostos é preciso, também, ter em conta que o rastreio não será efectuado a todas as mulheres residentes na Região Norte, mas apenas àquelas com idades compreendidas entre idade mínima e máxima para serem convocadas. Por outro lado nenhum dos exames tem uma sensibilidade de 100%,

logo, é necessário ter em consideração que existe uma percentagem de casos que serão dados como negativos quando na realidade não o são. Esta falha será tanto mais compensada quanto menor for o intervalo entre rastreios. Após todas estas considerações, as fórmulas para o cálculo da percentagem de casos de cancro do colo do útero evitados para o teste de Papanicolaou e Citologia em meio líquido (3) e para o teste de HPV (4) são, respectivamente, dadas por

$$\%CE_{Citol.} = \sum_{i=0}^{10/IR} ((F_1(I_{max}) - F_1(I_{min} - 10))/0.00254) \times (1 - ST)^i \times ST \quad (3)$$

$$\%CE_{HPV} = \sum_{i=0}^{15/IR} ((F_2(I_{max}) - F_2(I_{min} - 15))/0.00243) \times (1 - ST)^i \times ST \quad (4)$$

em que  $CE$  = casos evitados,  $I_{max}$  = idade máxima,  $I_{min}$  = idade mínima,  $IR$  = intervalo entre rastreios e  $ST$  = sensibilidade do teste.

### 3 Resultados

A avaliação dos custos anuais envolvidos na execução dos vários programas de rastreio engloba, para além do custo da consulta para efectuar a recolha da amostra e do kit de exame, os custos referentes ao reexame decorrente das amostras inadequadas, aos exames inconclusivos (*borderline*) e aos falsos-positivos. Foram também tidas em conta as condutas clínicas associadas aos resultados obtidos com o exame inicial. Os membros da Comissão de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Norte decidiram tomar como ponto de partida os custos unitários decorrentes dos preços praticados actualmente e de propostas informais apresentadas por alguns laboratórios. Assim, não havendo consenso acerca do preço unitário dos exames considerados, fixaram-se inicialmente os valores seguintes: Teste de Papanicolaou - 9.85 euros, Citologia em Meio Líquido - 18 euros e Teste de HPV - 18 euros. Após o cálculo dos custos anuais e percentagem de casos evitados por cada um dos rastreios alternativos (a Tabela 1 apresenta um resumo destes resultados) foi feita uma análise de quais as possibilidades que representam um melhor equilíbrio entre o custo e o benefício. A cada alternativa fez-se corresponder uma letra, de A a R.

#### 3.1 Análise custo-benefício

Para uma melhor visualização das diversas alternativas dos programas de rastreio, encontra-se na Figura 1 a representação gráfica dos resultados listados na Tabela 1. Pode-se concluir que todos os programas de rastreio considerados permitem evitar pelo menos 58% dos cancros do colo do útero. A citologia tradicional é o método que acarreta menores custos anuais, no entanto a percentagem de casos evitados é mais baixa. No extremo oposto situam-se os programas de rastreio com testes de HPV mais dispendiosos, mas mais eficazes. As soluções

Tabela 1: Custos anuais e percentagem de casos de cancro evitados.

Tipo de Exame	Idades	Intervalo	Custos Anuais (€)	% casos evitados
A	25-65	3	9866887	83.38%
B	25-65	5	6195487	75.25%
C	30-60	3	7648775	70.94%
D	Citologia	30-60	4867402	64.03%
E		35-60	6312137	64.65%
F		35-60	4057803	58.35%
G		25-65	3	12007247
H	25-65	5	7539434	83.41%
I	Citologia	30-60	9307974	74.26%
J		ML	30-60	5923256
K		35-60	7681388	67.68%
L		35-60	4938035	64.68%
M		25-65	12165511	92.84%
N		25-65	7638809	92.78%
O	Teste	30-60	9430660	81.81%
P		HPV	30-60	6001329
Q		35-60	7782635	75.16%
R		35-60	5003122	75.11%

não dominadas são as correspondentes às letras D, F, H, L, M, N, P e R. Portanto, as alternativas a considerar seriam, utilizando a citologia tradicional, a D e a F, recorrendo à citologia em meio líquido, a L e a H e realizando testes de HPV a M, N, P e R. Para cada uma das outras possibilidades, existe, de acordo com o modelo, pelo menos uma alternativa menos dispendiosa ou com custos semelhantes e com benefícios superiores. As opções D, L, H e M apesar de serem não dominadas, não são boas opções, pois para cada uma delas existem soluções com claras vantagens a nível de uma das variáveis em questão e que acarretam relativamente à outra prejuízos mínimos. O estudo permitiu constatar que os testes de rastreio mais sensíveis (por garantirem que uma maior proporção de indivíduos com doença são captados no rastreio) permitem um alargamento dos intervalos entre exames sem prejuízo da segurança e com implicações importantes para os custos e eficiência comparativa entre métodos. Por exemplo, com o teste de HPV, para o mesmo intervalo de idades a percentagem de casos de cancro evitados é sensivelmente a mesma para 3 ou 5 anos.

### 3.2 Discussão de resultados

Os resultados obtidos foram submetidos à consideração dos elementos da Comissão de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Norte. Alguns espe-

Figura 1: Custos anuais e percentagem de casos de cancro evitados.

cialistas opuseram-se à utilização do teste de HPV como método de rastreio primário, por ser um teste relativamente recente e manifestaram algum receio na sua adopção. Além disso, defenderam que as orientações Europeias e Mundiais ainda continuam a apontar para a utilização da citologia. Assim, analisando e comparando apenas as soluções obtidas utilizando como método de rastreio a citologia tradicional e a citologia em meio líquido, a Figura 1 permite constatar que, excluindo da análise os rastreios com utilização de teste de HPV, o conjunto das soluções não dominadas é agora composto pelas opções B, D, F, G, H, J e L. Após um longo debate, foi decidido, que o método a eleger seria a citologia em meio líquido e o rastreio seria efectuado a mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos com um intervalo de 5 anos entre exames (opção J). De facto, o estudo revela que, para os preços unitários apontados inicialmente, a opção R (Teste de HPV de 5 em 5 anos para mulheres com idades entre os 35 e os 60 anos) é mais económica e traz mais benefícios que a opção escolhida. Por outro lado, para as idades e intervalo de exames seleccionados, utilizar o teste de HPV (opção P) em vez da citologia em meio líquido corresponderia apenas a uma variação de 1.3% nos custos e conduziria a uma variação de 15.2% na percentagem de casos evitados.

#### 4 Conclusões

Neste artigo, apresenta-se um estudo cujo objectivo era auxiliar a ARSN na implementação de um programa de rastreio, do cancro do colo do útero, na região norte de Portugal. Assim, fez-se uma análise custo-benefício para evidenciar, de

entre um conjunto de alternativas de rastreio, aquela que seria mais vantajosa. Ficou decidido que o programa de rastreio a implementar na região norte iria utilizar a citologia em meio líquido em mulheres com idades entre os 30 e os 60 anos e seria realizado de 5 em 5 anos.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, pois não foram considerados os custos de processamento e interpretação dos exames, assim como, não foram considerados os custos de recrutamento e formação de recursos humanos. Pode-se concluir que seria interessante contabilizar os gastos anuais actuais em tratamento de cancros de colo do útero e comparar com os custos dos programas de rastreio. Pensa-se que os custos de tratamento são muito mais elevados que os do diagnóstico precoce, embora a diferença não esteja quantificada.

Se existissem dados de um universo temporal mais longo e com outro nível de detalhe, poder-se-ia partir para um estudo mais completo, que contemplasse os vários estágios da evolução natural das lesões precursoras do cancro do colo do útero, os efeitos das transições entre esses estados, e os custos dos métodos de tratamento de cada uma das situações. No futuro seria interessante realizar um novo estudo partindo da análise dos resultados do rastreio implementado.

## Referências

- [1] Anttila, A., Ronco, G. e Clifford, G. (2004). Cancer of the cervix screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*, 91, 935-941.
- [2] Castellsague, X.D., Diaz, M. e de Sanjose, S. (2006). Worldwide human papilloma virus etiology of cervical adenocarcinoma and its co-factors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*, 98, 303-315.
- [3] Ferlay, J. (2004). *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Em *IARC Cancer Base No. 5. Version 2.0.*, Lyon, France, IARC Press.
- [4] Goldie, S., Kohli, M. e Grima, D. (2004). Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papilloma virus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 96, 604-615.
- [5] Koutsky, L.A., Galloway, D.A. e Holmes, K.K. (1998). Epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Epidemiol Rev*, 10, 122-163.
- [6] Parkin, D.M., Whelan, S.L. e Ferlay, J. (2005). *Cancer incidence in five continents (GIS)*. Volume VIII, 606-611, Lyon, France, IARC Press.
- [7] Renshaw, A.A., DiNisco, S.A. e Minter, L.J. (1997). A more accurate measure of the false-negative rate of cervical smear screening is obtained by determining the false-negative rate of the rescreening process. *Cancer Cytopathol*, 81, 272-276.
- [8] Sawaya, G.F., McConnell, K.J. e Kulsingam, S.L. (2003). Risk of cancer of the cervix associated with extending the interval between cancer of the cervix screenings. *N Engl J Med*, 349, 1501-1509.
- [9] SPSS Inc. (2007). *SPSS Base 16.0 User's Guide*. United States, SPSS INC.
- [10] van Ballegooijen, M. et al (2000). Overview of important cancer of the cervix screening process values in European Union countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer*, 36, 2177-2188.