

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICO E COLPOSCÓPICO EM RELAÇÃO AO EXAME HISTOLÓGICO NA IDENTIFICAÇÃO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS

FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON*, MÁRCIO SOMMER BITTENCOURT, MARIA ALICE PANICHI, ÁLVARO PIAZZETTA PINTO

Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, Hospital e Maternidade Santa Brígida & Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

RESUMO - OBJETIVO. Este trabalho teve como objetivo avaliar a concordância dos exames citológico e colposcópico com o resultado da análise histológica, obtida a partir de biópsia colpodirigida.

MÉTODOS. Foram selecionadas 80 pacientes do ambulatório de colposcopia do Hospital e Maternidade Santa Brígida de Curitiba, PR. As pacientes foram encaminhadas à colposcopia segundo os seguintes critérios: 1) exames citológicos prévios com resultado anormal, 2) dados clínicos indicativos de alteração ou 3) lesões suspeitas ao exame ginecológico. A análise da significância estatística entre os resultados dos exames foi realizada por meio do teste de Qui-quadrado e foram determinados os valores correspondentes à sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo de cada método.

RESULTADOS. As pacientes apresentaram idade média de 30,2 anos ($\pm 10,9$). A capacidade de identificação da presença de lesão na citologia com relação à histologia foi de 50%. A

especificidade da citologia foi de 77%, a sensibilidade de 41%, o valor preditivo positivo de 74% e o valor preditivo negativo de 45%. A capacidade da colposcopia em identificar a presença de lesão foi de 51%. A sensibilidade foi de 96%, a especificidade de 19%, o valor preditivo positivo de 65% e o valor preditivo negativo de 75%. A capacidade dos dois métodos associados de detectar a presença de lesões foi de 63%.

CONCLUSÕES. A citologia mostrou-se um exame de alta especificidade, enquanto que a colposcopia das pacientes selecionadas apresentou alta sensibilidade. A associação de colposcopia ao *screening* feito pela citologia, em pacientes selecionadas, aumenta muito a acurácia do diagnóstico das lesões precursoras do carcinoma do colo uterino.

UNITERMOS: Neoplasia intra-epitelial. Citopatologia. Papanicolaou. Colposcopia. Estudo comparativo. Histologia.

INTRODUÇÃO

As lesões intra-epiteliais escamosas do colo do útero são comprovadamente precursoras do carcinoma invasivo cervical¹. Sua identificação precoce é de grande importância na terapêutica e prognóstico das pacientes. Vários exames são utilizados na avaliação destas lesões. Dentre eles, destaca-se a utilização do exame citológico acompanhado de colposcopia.

O exame citológico de Papanicolaou é o método de excelência na avaliação do grau de alteração celular do epitélio escamoso cervical, e tem ajudado a diminuir drasticamente a incidência de câncer de colo uterino². Para a classificação dos resultados dos exames, vários sistemas de nomenclatura podem ser utilizados. O sistema de Bethesda³ é o mais utilizado, classificando as anormalidades do epitélio escamoso cervical em lesão de baixo grau (LIBG), lesão de alto grau (LIAG), atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS) e carcinoma invasor.

Nos casos em que há alteração do

padrão normal do epitélio cervical, encaminham-se as pacientes para avaliação colposcópica^{4,5}. A associação destes métodos mostra-se de grande importância diagnóstica⁶. Para uma maior acurácia diagnóstica, em casos de identificação de lesão durante a colposcopia, costuma-se fazer uma punção biópsia para diagnóstico histológico da anormalidade⁷.

Apesar da correlação entre os diagnósticos citopatológico, histopatológico e colposcópico estar estabelecida, vários trabalhos apontam contradições entre os resultados destas avaliações na dependência dos critérios e classificações utilizados^{6,8,9,10}.

*Correspondência:

R. Prof. Paulo Assunção, 903 - casa 3
81.540 - 260 - Curitiba - PR

Este trabalho tem como objetivo avaliar a acurácia dos exames citológico e colposcópico na detecção de lesões intra-epiteliais escamosas. Exames histológicos dos produtos de biópsias colpodirigidas, de pacientes selecionadas para exame colposcópico, foram utilizados como o indicador definitivo da presença ou ausência de doença cervical.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Hospital e Maternidade Santa Brígida de Curitiba, no estado do Paraná, no período de Junho de 1997 a Dezembro de 1998. As pacientes foram inicialmente atendidas pelo Serviço de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia deste Hospital. De todas as pacientes que procuraram o serviço durante este período, foram encaminhadas ao ambulatório de colposcopia aquelas que apresentaram exame citológico anterior ou concomitante com resultado anormal, alterações ao exame de genitália externa ou especular, história de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Pacientes com história de lesão de trato inferior e cauterizações prévias também foram avaliadas colposcopicamente. Foram incluídas no presente estudo todas as pacientes que se submeteram a biópsia, independente do resultado da análise histopatológica. Um segundo critério de seleção foi a satisfatoriedade dos exames citopatológico e colposcópico.

Resultados dos exames citopatológicos destas pacientes foram obtidos. Estes resultados foram reclassificados em negativos, lesões de baixo grau e lesões de alto grau, segundo a nomenclatura de Bethesda. Foram descartados os casos com diagnóstico de ASCUS. Após 60 dias, estas pacientes foram submetidas a col-

poscopia. A classificação colposcópica utilizada no estudo seguiu a da *Internacional Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) determinada em Roma, no ano de 1990¹¹. De acordo com esta classificação, são considerados achados normais o epitélio pavimentoso original, o epitélio cilíndrico e zona de transformação normal. Os critérios de anormalidade são divididos, de acordo com a sua gravidade, em lesões maiores e lesões menores. São consideradas lesões menores as que apresentam epitélio acetobranco fino, mosaico regular, leucoplasia fina e vasos típicos. Já as lesões maiores caracterizam-se por epitélio branco espessado, mosaico irregular, pontilhado irregular, leucoplasia espessada e vasos atípicos. Durante a colposcopia, estas pacientes foram submetidas à biópsia dirigida, sendo o material enviado para avaliação histológica, corado por Hematoxilina-Eosina e classificado como negativo, lesão intra-epitelial de baixo e alto grau. Os resultados descritos nos exames colposcópico, histológico e citológico originais foram reclassificados de acordo com as categorias acima especificadas.

A correlação dos resultados da citologia e colposcopia foi feita em relação à histopatologia, por este ser o exame que providência o diagnóstico definitivo destas lesões¹². Correlacionou-se os resultados dos exames citológicos e colposcópicos associados (presença ou não de lesão) com a histologia. Para essa associação, os exames com citologia negativa e colposcopia negativa foram agrupados sob a denominação "ausência de lesão". A "presença de lesão" foi considerada nos casos com citologia e colposcopia positivos, citologia negativa com colposcopia positiva, ou citologia positiva e colposcopia negativa. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo

(VPN) para os exames citológico, colposcópico e para a associação dos dois métodos, conforme descrito acima.

RESULTADOS

A idade das pacientes variou de 15 a 67 anos, com média de 30,2 ($\pm 10,9$) anos. Quinze pacientes eram nulíparas, 28 eram primíparas, 35 eram múltíparas (2 a 6 gestações), enquanto que em um caso, esta informação não constava no prontuário.

Quando correlacionados os resultados da citologia com os da histologia, verificou-se uma maior associação entre os casos de LIAG (79%), ou seja, a citologia acertou o diagnóstico mais vezes quando a lesão era de alto grau. Nos casos onde o exame citológico foi negativo ou LIBG, a dispersão foi maior, mostrando que nestas categorias, o erro no diagnóstico citopatológico foi maior, havendo correlação com a histologia em apenas 45% e 38% dos casos, respectivamente (Tabela 1). Utilizando a análise histológica a partir de biópsias colpodirigidas como padrão ouro, obteve-se na citologia, uma especificidade de 77% e uma sensibilidade de 41%. O VPP e o VPN foram de 74% e 45%, respectivamente.

Quando correlacionados os resultados da colposcopia com os da histologia, verificou-se uma maior associação entre os casos negativos (75%), isto é, a colposcopia acertou mais vezes quando não havia lesão. Observou-se também uma boa correlação entre as lesões maiores diagnosticadas colposcopicamente e as LIAG diagnosticadas a partir da análise histológica das biópsias (69%). Nos casos onde a colposcopia detectou lesão menor, a dispersão foi maior, mostrando que nesta categoria o erro foi maior, encontrando-se correlação com o diagnóstico de LIBG a partir da histologia em apenas

Tabela 1 – Correlação entre a citologia cérvico-vaginal e a histologia por biópsia colpodirigida de 80 pacientes

CITOLOGIA	HISTOLOGIA			
	Alto Grau	Baixo Grau	Negativo	
Alto Grau	11 (79%)	0 (0%)	3 (21%)	14
Baixo Grau	4 (31%)	5 (38%)	4 (31%)	13
Negativo	7 (13%)	22 (42%)	24 (45%)	53
	22	27	31	80

Tabela 2 – Correlação entre a colposcopia e a histologia por biópsia colpodirigida de 80 pacientes

CITOLOGIA	HISTOLOGIA			
	Alto Grau	Baixo Grau	Negativo	
Alto Grau	11 (69%)	2 (13%)	3 (19%)	16
Baixo Grau	10 (18%)	24 (43%)	22 (39%)	56
Negativo	1 (13%)	1 (13%)	6 (75%)	8
	22	27	31	80

Tabela 3 – Correlação entre a associação dos exames citológico, colposcópico e a histologia por biópsia colpodirigida de 80 pacientes, considerando-se a presença ou ausência de lesão

CITOLOGIA E COLPOSCOPIA	HISTOLOGIA		
	Presença de Lesão	Ausência de Lesão	
Presença de Lesão	50 (63%)	26 (33%)	76
Ausência de Lesão	1 (1%)	3 (4%)	4
	51	29	80

43% dos casos (Tabela 2). A sensibilidade do método colposcópico foi 96% e a especificidade de 19%. O VPP e o VPN da colposcopia foram de 65% e 75% respectivamente.

Correlacionando a colposcopia e a citologia em relação à histologia, somando-se as três categorias analisadas, obteve-se associação positiva em respectivamente 51% e 50% dos casos.

A correlação do método citológico associado ao colposcópico foi calculada em

relação à histologia. Esta associação levou em consideração a presença ou não de lesão (Tabela 3). A sensibilidade do método citológico associado ao colposcópico foi 98% e a especificidade 10%. O VPP da associação entre a citologia e a colposcopia foi 66% e o VPN foi 75%.

Quando associamos a citologia e a colposcopia em uma categoria por ausência ou presença de lesão, a correlação com a histologia aumentou para 66%.

DISCUSSÃO

A prevenção e o diagnóstico precoce correspondem às únicas maneiras de se reduzir a morbidade e mortalidade

decorrentes das neoplasias²⁵. A idéia de triagem para detecção precoce do câncer do colo do útero foi aceita a partir do desenvolvimento de técnicas de citologia exfoliativa pelo Dr. George Papanicolaou, em 1941. A citologia pelo método Papanicolaou apresenta uma boa sensibilidade e alta especificidade quando utilizada em populações como método de triagem¹⁵. Entretanto, a sensibilidade e especificidade do método se reduzem quando são analisados em pacientes com altera-

ções cervicais¹⁰. A principal finalidade do método citológico é o rastreamento populacional das lesões intra-epiteliais, as quais podem ser melhor definidas a partir de exame colposcópico e estudo anatomopatológico de material proveniente de biópsia, CAF ou cirurgia.

Em nosso estudo, foi encontrado um valor de sensibilidade para citologia igual a 41%. Este valor está dentro dos padrões para uma amostra de pacientes que já apresentam alguma alteração¹³. Estes mesmos conceitos se aplicam para o VPP e a especificidade que, se compararmos com os valores aplicados na população geral, estão bastante diminuídos. Todavia, quando calculamos estes parâmetros em populações com alterações ao nível de colo de útero, os valores de 77% e 74% para a especificidade e VPP de nosso estudo são coerentes.

A sensibilidade do método colposcópico encontrada em nosso estudo foi de 96%. Este valor mostra que o método identificou alterações com eficiência, e está dentro dos padrões internacionais^{14,18}. Por outro lado, a especificidade encontrada foi de 19%. Isto significa que a colposcopia errou muito o diagnóstico. Este valor é difícil de ser questionado, uma vez que as alterações classificadas pela colposcopia não têm uma relação direta com a histologia como têm a citologia. Quando se associou, em nosso estudo, os resultados da citologia com a colposcopia, a sensibilidade aumentou para 98%. Reafirma este fato o papel da colposcopia como um bom método para o diagnóstico de alterações do colo, quando associado a citopatologia.

No presente estudo, a correlação entre o diagnóstico citológico e histológico ocorreu em apenas 50% (40/80) das pacientes. Heatley et al.¹⁰ encontraram achados similares ao comparar resultados de citologia

cérvico-vaginal com a histologia por biópsia colpodirigida. Valor semelhante foi encontrado por Parham utilizando mesma técnica. Estes autores encontraram, respectivamente, 49% e 55% de concordância e concluíram ser a análise da histologia o método mais preciso para a estimativa do grau da lesão intra-epitelial.

A correlação entre a colposcopia e a histologia foi semelhante à concordância entre a citologia e histologia. O valor de 51% está um pouco abaixo do observado na literatura internacional¹⁶. Este baixo valor de correlação em nosso estudo ocorreu principalmente pela discrepância das lesões classificadas como lesão menor. Há uma tendência dos colposcopistas em diagnosticá-las como negativas, e isso pode ter implicações muito sérias no tratamento destas pacientes¹⁹. Este erro é diminuído quando temos uma discordância entre o laudo citológico e a avaliação colposcópica, o que leva o colposcopista a realizar uma biópsia dirigida e confirmar o diagnóstico pela histologia²⁰. Este erro no diagnóstico das lesões de baixo grau continua cada vez mais sério à medida que este se torna o tipo histológico mais freqüentemente encontrado nas populações atuais²¹. Os testes moleculares para a tipagem do HPV têm aumentado sua popularidade entre os ginecologistas e patologistas²⁸. Estes testes caracterizam-se por identificar e detectar o subtipo de HPV responsável pela alteração epitelial. Através destes exames é possível classificar o HPV em alto risco e baixo risco. Sendo as lesões de baixo grau as de maior dificuldade diagnóstica e terapêutica, a identificação do subtipo de HPV seria importante nestes casos^{2,27}.

Outro motivo que justifica as baixas correlações observadas em nosso estudo baseia-se no material utilizado como *gold standard*. Skehan et al. já

mostraram em seus trabalhos que a biópsia dirigida pela colposcopia apresenta um número muito grande de falso-negativos, podendo chegar até 54%, quando comparada com material proveniente de conização²². Quando se associou o método colposcópico ao citológico em nosso estudo, obteve-se uma correlação de 66% em relação a histologia. Isto comprovou que a associação dos métodos citológico e colposcópico apresenta uma maior eficiência do que quando utilizados isoladamente.

Na presença das lesões de alto grau, o diagnóstico é de fundamental importância para impedir a progressão do processo evolutivo do carcinoma escamoso. Em nossa casuística, a citologia mostrou-se mais eficaz que a colposcopia na detecção destas lesões. A melhor correlação cito-histológica em nossa amostra foi verificada exatamente nas lesões de alto grau (79%). Os critérios citológicos e histológicos nesta categoria são bem estabelecidos e de fácil reprodutibilidade²³. Todavia, nem sempre uma boa correlação cito-histológica nesta categoria diagnóstica tem sido relatada^{24,26}.

Em resumo, pode-se concluir, a partir da análise dos resultados do presente estudo, que a associação do método colposcópico ao citológico é eficaz na detecção das alterações neoplásicas do colo do útero, sendo a correlação cito-colpo-histológica de fundamental importância na identificação das categorias de maior dificuldade diagnóstica, como nas lesões de baixo grau. Este último fator é de importância no direcionamento do esforço de uniformização de critérios entre os clínicos e patologistas, lembrando que a colposcopia deve sempre ser indicada quando houver suspeita clínica de câncer, mesmo quando a citologia for negativa.

SUMMARY

Sensitivity and specificity of cytology and colposcopy exams with the histological evaluation of cervical intraepithelial lesions.

OBJECTIVE. To evaluate the correlation of cytopathological and colposcopic diagnosis with the histopathological analysis from biopsy.

METHODS. 80 patients from the colposcopy ambulatory of the Hospital e Maternidade Santa Brígida de Curitiba, PR, were selected. Those patients were sent to colposcopy under the following criteria: 1) previous abnormal cytopathological exams, 2) Indicative clinical data or, 3) Suspected lesions on gynecological exam. The statistical significance analysis of the results was done using the chi-square test. Sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were also determined.

RESULTS. The patients' mean age was 30.2 (± 10.9). Cytopathological capability of identifying lesions was 50% when compared to histology. Its specificity was 77%, the sensibility 41%, the PPV 74%, and the NPV 45%. Colposcopy capability of identifying lesions was 50%. Its sensibility, specificity, PPV and NPV were 96%, 19%, 65% and 75% respectively. The two methods associated were capable of identifying 63% of the lesions.

CONCLUSIONS. Cytopathology was a high specificity exam, while colposcopy from those selected patients had a high sensibility. Colposcopy association with cytopathological screening, on those selected patients, significantly raises the diagnostic accuracy of cervical cancer precursor lesions. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(2): 140-4]

KEYWORDS: Cervical intraepithelial neoplasia. Cytopathology. Pap smear. Colposcopy. Comparative study. Histology.

REFERÊNCIAS

1. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus dna before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633-8.
2. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA* 1999; 281:1605-10.
3. National Cancer Institute. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262:931-4.
4. Van Niekirk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, et al. Colposcopy, cervicography, speculocopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic cytology towards the 21st century: an international expert conference and tutorial. *Acta Cytol* 1998; 42:33-49.
5. Spuhler S, Sauthier P. Current indications for colposcopic examination. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993; 22:722-8.
6. Allahverdian V, Valaitis J, Kalis O, Pearlman S. Cytology and colposcopy in the diagnosis and management of outpatients with cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1980;24:1-4.
7. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim Guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994; 271:1866-9.
8. McCord ML, Stovall TG, Summitt RL Jr, Ling FW. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? *Obstet Gynecol* 1991; 77:715-9.
9. Horn LC, Kuhndel K, Bilek K. Histopathologic correlates of false-positive cytologic findings in the uterine cervix. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55:425-30.
10. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology* 1998; 9:93-9.
11. Staff A, Wilbanks G. International terminology of colposcopy. *Cervix* 1991; 9:91.
12. Mossetti C, De Palo G. A colposcopia ontem e hoje In: De Palo G, editor. *Colposcopia e patologia do trato genital feminino inferior*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica; 1991. p.37-63.
13. Ibrahim SN, Krigman HR, Coogan AC, Wax TD, Dodd LG, Bentley RC, et al. Prospective correlation of cervicovaginal cytologic and histologic specimens. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:319-24.
14. Parham DM, Wiredu EK, Hussein KA. The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. *Cytopathology* 1991; 2:285-90.
15. Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cyto-histological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. *Diagn Cytopathol* 1991; 7:477-81.
16. Korkolopoulou P, Kolokythas C, Kittas C, Alevritou H, Pavlakis K. Correlation of colposcopy and histology in cervical biopsies positive for CIN and/or HPV infection. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13:502-6.
17. Jesien U, Madej JG. The role of colposcopy in evaluation of the cervix for unexpectedly positive pap smears. *Przegl Lek* 1999; 56:17-9.
18. Maziah AM, Sharifah NA, Yahya A. Comparative study of cytologic and colposcopic findings in preclinical cervical cancer. *Malays J Pathol* 1991; 13:105-8.
19. Chow VT, Tay SK, Tham KM, Lim Tan SK, Bernard HU. Subclinical human papillomavirus infection of the male lower genital tract: colposcopy, histology and DNA analysis. *Int J STD AIDS* 1991; 2:41-5.
20. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *Lancet* 1990; 336:229-31.
21. Pearlstone AC, Grigsby PW, Mutch DG. High rates of atypical cervical cytology: occurrence and clinical significance. *Obstet Gynecol* 1992; 80:191-5.
22. Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse DJ. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:811-6.
23. Brown FM. LSIL biopsies after HSIL smears. Correlation with high-risk HPV and greater risk of HSIL on follow-up. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:765-8.
24. Lonky NM. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:560-6.
25. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in the carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193-206.
26. Collaço LM, Tuon FF, Soares MF, Totsugui J, Torres LF, Pinto AP. Correlação cito-histológica em 326 pacientes submetidas a cirurgia de alta frequência (CAF) no programa de Prevenção de Câncer Ginecológico do Estado do Paraná. *J Bras Patol* 2000; 36:191-7.

Artigo recebido: 10/01/2001
 Aceito para publicação: 22/02/2002

À BEIRA DO LETO

Envie sua contribuição para esta nova seção da RAMB, que apresenta perguntas com respostas objetivas sobre condutas práticas. Sua colaboração é muito importante para nós.

**Ramb - Rua São Carlos do Pinhal, 324 - CEP 01333-903
 São Paulo - SP - Tel.: (11) 3266-6800 - ramb@amb.org.br**