

**ACURÁCIA DO TESTE DE PAPANICOLAOU NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES
PRECURSORAS DO CÂNCER CERVICAL**

Accuracy of Pap test in diagnosis of precursor lesions of cervical cancer

Maria Inês Rosa¹, Priscila Seibert,¹ Bruno Rosa Silva²

¹ Laboratório de Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma, SC, Brasil.

² Programa de Residência em Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Marieta Konder Bornhausen, Itajaí-SC, Brasil.

Suporte financeiro: Universidade do Extremo Sul Catarinense

Endereço para correspondência:

Maria Inês Rosa

Rua Cruz e Souza, 510, Bairro Pio Correa, Criciúma-SC- Brasil.

Telefone: +55 48 34339976 Fax: +55 48 34335766

CEP 88811-550

Email: mir@unesc.net

Resumo

Objetivo: Avaliar a acurácia da citologia e colposcopia. Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo entre 184 mulheres consecutivas que foram submetidas à biópsia cervical. Os desfechos (lesões precursoras e câncer cervical) assim como os resultados do teste de Papanicolaou e colposcopia, foram dicotomizadas em lesão intraepitelial de baixo grau ou menos e lesão intraepitelial de alto grau ou mais. Foi calculado sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) para cada, todos com intervalo de confiança de 95%. Resultados: Foram encontrados 184 pacientes que preencheram os critérios do estudo. A média de idade foi de 30.2 ± 10.6 (variação 15-89). A sensibilidade, especificidade e acurácia foram melhores na colposcopia do que no exame de Papanicolaou: a sensibilidade foi de 70,4% (IC 95% 67,0% - 81,0%) e 54,0% (IC 95% 46,8% - 61,2%) respectivamente, a especificidade foi de 96,3% (95% IC 93,0% -99,0%) e 91,0% (IC 95% 86,9% -95,1%) respectivamente, e a acurácia de 88,9% (IC 95% 75,3% - 86,6%) e 80,9% (IC 95% 75,3% -86,6%) na colposcopia e citologia, respectivamente. Conclusão: Os falsos negativos foram um grande problema detectado em nosso estudo, eles não diagnosticaram 46% dos casos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG) ou mais pela citologia e 26% pela colposcopia.

Palavras-chave: Acurácia; Exame de Papanicolaou; Lesões Precursoras; Colposcopia.

Abstract

Purpose: to evaluate the accuracy of cytology and colposcopy with histopathology results. Methods: We performed a retrospective study among 184 consecutive women who were submitted to cervical biopsy. The outcomes (precursors lesions and cervical cancer), the findings of Pap test and colposcopy, were dichotomized in low-grade squamous intraepithelial lesion or lower and high-grade squamous intraepithelial lesion or more. Was calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (PPV, NPV) of each test was computed and all of them have 95% exact binomial confidence intervals. Results: we found 184 patients who met the criteria of the study. The mean age was 30.2 ± 10.6 (range 15-89). The

sensitivity, specificity and accuracy was better in colposcopy than Pap test: sensitivity was 70.4% (95% IC 67.0% - 81.0%) and 54.0% (95% IC 46,8% - 61,2%) respectively, specificity was 96.3%(95% IC 93.0%-99.0%) and 91.0% (95% IC 86.9%-95.1%) respectively and accuracy 88,9 % (95% IC 75.3%-86.6%) and 80,9 % (95% IC 75.3%-86.6%) in colposcopy and cytology respectively. Conclusion: False negatives were a great problem detected in our study, they did not diagnose 46% of HSIL cases or more by cytology and 26% by colposcopy.

Keywords: Pap Test; Accuracy; Precursor Lesions; Colposcopy.

INTRODUÇÃO

O câncer cervical representa a segunda neoplasia ginecológica mais comum no mundo, com cerca de 510.000 novos casos de câncer diagnosticados anualmente¹.

A infecção pelo papilomavirus humano (HPV) de alto risco tem sido demonstrada em quase 100% de carcinomas cervicais² e foi recentemente mostrado que as infecções persistentes com o mesmo genótipo aumentam fortemente o risco de desenvolvimento de lesões precursoras de alto grau³.

Internacionalmente, a sensibilidade de um único teste de Papanicolaou varia de aproximadamente 50 a 60%; assim o sucesso dos programas de rastreio dependem de testes repetidos⁴.

Alguns estudos com base em duplos testes, comparando citologia e teste de DNA-HPV, mostraram maior sensibilidade, mas menor especificidade na detecção de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau de neoplasia^{5,6}.

Investigações histológicas das biópsias não encontraram alterações em 23 a 28% dos casos biopsiados, e que 12-51% das conizações foram realizadas com base em resultados citológicos falsos positivos^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia da citologia e colposcopia com resultados histopatológicos em pacientes que foram submetidos à biópsia cervical.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de fevereiro de 2010 a fevereiro de 2012, em um laboratório de referência em patologia cervical. Neste período foram selecionadas 184 mulheres consecutivas que foram submetidas à biópsia cervical.

Exames de congelação foram realizados, seguido pela histologia final. Foram incluídas as mulheres que tinham realizado exames de congelação e que tinham realizado exame de Papanicolaou anterior no mesmo laboratório e no mesmo ano da biópsia cervical. Na maioria dos casos, foi possível acessar os resultados colposcópicos pelo contato com o ginecologista responsável. Preparações histológicas e teste de Papanicolaou foram examinados pelo mesmo patologista e todas as colposcopias foram realizadas pelo mesmo ginecologista geral.

Portanto, 184 casos preencheram todos os critérios para análise de acordo com o protocolo do estudo (Exame de Papanicolaou e histologia) e apenas 153 casos realizaram concomitantemente exame de Papanicolaou, colposcopia e histologia.

O teste de citologia utilizado para o rastreio foi desenvolvido por Papanicolaou e é conhecido como um exame de Papanicolaou ou citologia oncológica⁹. A amostra é coletada a partir da endocérvice e ectocérvice utilizando espátula e cito-escova, garantindo que as células sejam obtidas a partir de toda a zona de transformação. A amostra é então fixada sobre uma lâmina de vidro, corada com o corante Papanicolaou, e, em seguida, examinada para anomalias cervicais sob a luz do microscópio.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o protocolo 350/2011.

Análise estatística

Os achados de exame de Papanicolaou e achados de exame de colposcopia foram dicotomizadas em baixo grau de lesão intraepitelial escamosa (LIEBG) ou inferior e lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) ou mais.

Além de métodos padrão de estatística descritiva (média, desvio padrão, frequências), os dados foram analisados por tabulação cruzada, o teste do qui-

quadrado, o teste t-Student e estatística de Cohen Kappa, utilizando o *software* SPSS. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para a avaliação estatística.

A correlação de Spearman foi calculada como uma estimativa da correlação de duas variáveis categóricas de citologia e histologia.

Comparações de duas vias foram usadas para criar tabelas 2x2 e calcular os valores preditivos positivos. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo (VPP, VPN) de cada teste foi calculado e todos eles têm intervalos de confiança binomial exatos de 95%. O padrão-ouro foi a confirmação histológica.

RESULTADOS

No período estudado, encontramos 184 pacientes que preencheram os critérios do estudo. A média de idade foi de $30,2 \pm 10,6$ (variação 15-89). Um total de 54,3% das mulheres eram nulíparas, 18,1% tinham somente um filho e todas as outras eram múltíparas. Entre os 184 casos incluídos 153, tiveram resultados de colposcopia (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Tabela de contingência: Citologia *versus* histologia.

Citologia	Histologia		Total
	LIEAG ou mais	LIEBG ou menos	
LIEAG ou mais	27	12	39
IEBG ou menos	23	122	145
Total	50	134	184

LIEAG-lesão intraepitelial de alto grau; LIEBG- lesão intraepitelial de baixo grau.

Tabela 2. Tabela de contingência: colposcopia *versus* histologia

Colposcopia	Histologia		Total
	LIEAG ou mais	LIEBG ou menos	
LIEAG ou mais	31	4	35
IEBG ou menos	13	105	118
Total	44	109	153

LIEAG-lesão intraepitelial de alto grau; LIEBG- lesão intraepitelial de baixo grau.

Resultados da citologia: três (1,6%) tiveram resultados normais, 42 (22,8%) apresentaram células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), 54,3% apresentaram Lesão Intraepitelial de baixo grau (LIEBG), 20,7% apresentaram Lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) e um caso de carcinoma invasivo (Tabela 3). Resultados da histopatologia: 68 (37,0%) casos normais, 6 (3,3%) ASC-US, 60 (32,6%) casos de LIEBG, 42 (22,8%) apresentaram LIEAG e oito (4,3%) casos de carcinoma invasivo (Tabela 3).

A correlação de Spearman entre os resultados citopatológicos e histopatológicos e resultados colposcópicos e histopatológicos foi a mesma e foi significativa ($r = 0,490$, $p = 0,0001$). O valor Kappa também foi o mesmo para ambos: 0,48.

A sensibilidade, especificidade e acurácia foram melhores na colposcopia e exame de Papanicolaou: a sensibilidade foi de 70,4% (IC 95%, 67,0% - 81,0%) e 54,0% (IC 95%, 46,8% - 61,2%), enquanto que a especificidade foi de 96,3% (IC 95% 93,0% - 99,0%) e 91,0% (IC 95% 86,9% - 95,1%) respectivamente. Na citologia o valor preditivo positivo foi de 69,2% (IC 95%, 65,5% - 75,9%) e valor preditivo negativo de 84,1% (IC 95%, 75,3% - 86,7%), enquanto na colposcopia o valor preditivo positivo foi de 88,6% (IC 95%, 84,0% - 94,0%) e valor preditivo negativo foi de 89,0% (95% IC 83,7% - 94,3%) respectivamente (Tabela 4). A partir dos 42 achados de ASC-US em exame de Papanicolaou, 17 (40,5%) foram normais na histologia. No entanto, 11 (26,2%) eram LIEBG, 7 (16,7%) eram LIEAG e 4 (0,5%) eram câncer invasivo na histologia (Tabela 3).

Entre os resultados LIEBG no exame de Papanicolaou, 44,0% foram normais, 41,0% eram LIEBG e 12,0% eram LIEAG na histologia. O exame de Papanicolaou e histologia foram concordantes em 60% dos casos de LIEAG e em 100% no câncer invasivo (apenas um caso) (Tabela 3). Os resultados colposcópicos foram concordantes com a histologia em 84,4% dos casos de LIEAG e em 100% no cancro invasivo (3 casos) (Tabela 5).

Tabela 3. Correlação de Teste de Papanicolaou e histologia

Pap test	Histologia											
	Normal		ASC-US		LIEBG n %		LIEAG n %		Câncer invasivo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	2	66,7	-		1	33,3	-		-		3	100,0%
ASC-US	17	40,5	3	7,1	11	26,2	7	16,7	4	9,5	42	100,0%
LIEBG	44	44,0	3	3,0	41	41,0	12	12,0			100	100,0%
LIEAG	5	13,2			7	18,4	23	60,5	3	7,9	38	100,0%
Câncer invasivo	-		-		-		-		1	100	1	100,0%
Total	68	37,0	6	3,3	60	32,5	42	22,8	8	4,4	184	100

ASC-US- Atipias de significado indeterminado; LIEAG-lesão intraepitelial de alto grau; LIEBG- lesão intraepitelial de baixo grau.

Tabela 4. Correlação da colposcopia e histologia.

Colposcopia	Histologia											
	Normal		ASC-US		LIEBG		LIEAG		Câncer invasivo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	16	94.1	-		1	5.9	-		-		17	100.0%
ASC-US			1	100.0							1	100.0%
LIEBG	27	27.0	5	5.0	55	55.0	12	12.0	1	1.0	100	100.0%
LIEAG	2	6.2			2	6.2	27	84.4	1	3.2	32	100.0%
Câncer invasivo	-		-		-		-		3	100	3	100.0%
Total	45	29.4	6	3.9	58	37.9	39	25.5	5	3.3	153	100.0%

ASC-US- Atipias de significado indeterminado. LIEAG-lesão intraepitelial de alto grau. LIEBG- lesão intraepitelial de baixo grau.

Tabela 5. Sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN da colposcopia e citologia comparados com padrão-ouro histologia.

	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Acurácia (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Colposcopia	70,4% (67,0%-81,0)	96,3% (93,0%-99,0)	88,9% (84,0%-94,0%)	88,6% (84,0%-94,0%)	89,0% (83,7%-94,3%)
Citologia	54,0% (46,8%-61,2%)	91,0%(86,9%-95,1%)	80,9 % (75,3%-86,6%)	69,2% (65,5%-75,9%)	84,1% (75,3%-86,7%)

VPP- Valor preditivo positivo. **VPN-** valor preditivo negativo.

DISCUSSÃO

O rastreamento de alta qualidade com a citologia (Papanicolaou) reduziu acentuadamente a mortalidade por câncer do colo do útero de células escamosas, que compreende 80% a 90% dos cânceres cervicais¹⁰.

A correlação da citologia cervical com a análise histológica, embora não seja perfeita, devido a coleta de material e erros na interpretação, permanece como o melhor método de medir a validade do exame de Papanicolaou¹¹.

O nosso estudo mostrou que a sensibilidade e especificidade de colposcopia são maiores do que na citologia. Encontramos uma sensibilidade de 54,0% e especificidade de 91,0% para Citologia vs Histologia.

Anschau et al.¹² mostraram que a sensibilidade e especificidade de Citologia foi de 87,3% e 71,0%, respectivamente. A sensibilidade foi inferior no nosso estudo, enquanto a especificidade foi maior do que os dados da literatura.

Os falsos negativos foram um grande problema detectado em nosso estudo. Devido a isso deixou-se de diagnosticar 46% dos casos de LIEAG ou mais por citologia e 26% por colposcopia. Isso realmente é um problema sério porque os exames de Papanicolaou do nosso estudo foram coletados por ginecologistas em seus consultórios e enviados para o mesmo laboratório onde apenas um patologista analisou todos as lâminas, enquanto na saúde pública esta coleta é feita por diferentes profissionais e sua interpretação frequentemente não tem um bom controle de qualidade.

Os exames de colposcopia também foram todos realizados pelo mesmo colposcopista, especialista em ginecologista e em colposcopia. Todos os exames citológicos e de colposcopia foram considerados satisfatórios. A sensibilidade estimada de colposcopia para a detecção de LIEAG 3 variou de 54% a 85%, conforme documentado em uma meta-análise de estudos 1960-1996¹³.

Dados precisos sobre a sensibilidade e especificidade do exame de Papanicolaou para lesões pré-neoplásicas são difíceis de obter, mas eles têm sido citados na literatura, variando de 50% a 90% e de 31% para 90%, respectivamente¹⁴⁻¹⁸.

Embora o valor preditivo e precisão foi maior em colposcopia do que a citologia, considerando o custo-benefício da citologia, esta é a escolha do teste de triagem, como recomendado pela literatura.

Descobertas interessantes em nosso estudo mostraram “ASC-US” no resultado citológico enquanto no padrão-ouro 16,7% destes casos foram LIEAG e 0,5% eram câncer invasivo.

Normalmente, a colposcopia é recomendada para mulheres com LIEBG ou pior na citologia. Nos casos ASC-US a colposcopia é recomendada quando persiste ou está associada com a infecção por HPV de alto risco detectado por testes de DNA¹⁹. No estudo ATHENA, HPV específico, 16 ou 18 genótipos foram encontrados na NIC 2 ou pior e NIC 3 ou pior em mulheres com ASC-US. O Cobas 4800 HPV teste é clinicamente validado para triagem ASC-US. HPV-16 / HPV-18 genotipagem pode identificar mulheres com maior risco para a doença cervical de alto grau, e essa estratificação de risco adicional pode ser usada na formulação de decisões de gestão paciente²⁰. Nossos resultados indicam que seria prudente realizar colposcopia ou HPV genotipagem imediatamente depois de encontrar resultado ASC-US na citologia.

Na nova diretriz da American Cancer Society os testes de DNA que detectam estirpes de HPV associados ao câncer de colo do útero podem ser usados em conjunto com o teste de Papanicolaou, seja como um teste de rastreamento adicional ou quando os resultados do teste de Papanicolaou são incertos²¹.

A estratégia de screening ideal deve identificar os precursores do cancro do colo do útero que possam evoluir para cânceres invasivos e evitar a detecção e tratamento desnecessário de infecção pelo HPV transitória²².

No Brasil, a incidência estimada do cancro do colo do útero foi de 52.680 novos casos em 2012²³. A recomendação atual do Ministério da Saúde no Brasil, para a população em geral, é a realização de citologia anual e após dois resultados negativos consecutivos o exame deve ser realizado a cada três anos²⁴. A alta incidência de câncer do colo do útero pode ser devido a falsos negativos e baixa cobertura do exame de Papanicolaou na população de mulheres.

Mais estudos são necessários para analisar a sensibilidade e especificidade da citologia, sendo importante discutir a precisão para detectar lesões precursoras, bem como para um diagnóstico correto do grau das lesões, uma vez que as

diretrizes recomendam o seguimento a partir dos achados do exame de Papanicolaou.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:11-25.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
3. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow-up study. *BMJ* 2002;325:(7364):572.
4. Schiffman, M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
5. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:945-51.
6. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34.
7. Thompson AD, Duggan MA, Nation J, Brasher PM. Investigation of laser cervical cone biopsies negative for pre-malignancy or malignancy. *J Low Genit Tract Dis*. 2002;6:84-91.
8. Golbang P, Scurry J, de Jong S, McKenzie D, Planner R, Pyman J, et al. Investigation of 100 consecutive negative cone biopsies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:100-4.
9. Papanicolaou GN. A survey of the actualities and potentialities of exfoliated cytology in cancer diagnosis. *Ann Intern Med*. 1949;31:661-74.
10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
11. Rohr LR. Quality assurance in gynecologic cytology. What is practical? *Am J Clin Pathol*. 1990;94:754-8.
12. Anschau F, Guimarães Gonçalves MA. Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do. *Acta Cytol*. 2011;55:158-62.

13. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;91:626-31.
14. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:308-17.
15. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers A, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:167-77.
16. Cong X, Cox D, Cantor SB. Bayesian meta-analysis of Papanicolaou smear accuracy. *Gynecol Oncol.* 2007;107:S133-7.
17. Cuzick J, Clavel C, Petry K, Meijer C, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095-101.
18. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and metaanalysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007;104:232-46.
19. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:1393-400.
20. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:468-75.
21. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2012. [Accessed in 25 May] 2012. Available in: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
22. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:147-72.
23. INCA - Instituto Nacional do Cancer Ministry of Health of Brazil. Incidence of cancer in Brazil. 2012. [Accessed in May 2012]. Available in: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.

24. INCA- Instituto Nacional de Câncer. MS Brazilian nomenclature for reporting cervical and practices: recommendations for health professionals. J Bras Patol Med Lab. 2006;42:351-73.