

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE RESULTADOS DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS EM COLPOCITOLOGIA E SEU CORRESPONDENTE HISTOLÓGICO

Recebido em 11/07/2014

Aceito para publicação em 11/08/2014

CT (S) Stefany Fontes Domingues¹
2º SG-PC Ellen Theodoro Machado da Silva Vasconcelos²
CF (Md) Ana Lúcia Botelho Guimarães Arêas³

RESUMO

Objetivos: Avaliar a correlação dos resultados de exames citopatológicos do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias das pacientes provenientes da Clínica de Ginecologia nos anos de 2011, 2012 e 2013, com resultados de atipias celulares (conforme a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais, do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva publicado em 2012) que porventura tenham também seu correspondente histopatológico, determinando a acurácia diagnóstica dos exames citopatológicos através do cálculo do Valor Preditivo Positivo (VPP). **Métodos:** Foram analisados 4.271 resultados de exames colpocitológicos entre os anos de 2011 a 2013. **Resultados:** Do total, 155 (3,63%) exames apresentaram resultados alterados, fora do padrão de normalidade, desses, 61 (1,42%) exames citológicos tinham seu correspondente histopatológico. No Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias foi observado um VPP de 81,8% (considerando resultados alterados de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) até Carcinoma epidermóide invasor). **Discussão e conclusão:** A prática contínua de ferramentas de garantia da qualidade na rotina laboratorial representa uma medida simples e de baixo custo que auxilia a aprimorar a relação clínico-laboratorial, que em última análise representa maior confiabilidade nos laudos e, sobretudo melhor tratamento para as pacientes.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Teste de Papanicolau; Histopatologia.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é uma causa frequente de mortalidade feminina. É considerado o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres segundo estimativas mundiais de 2012 e o terceiro tipo mais incidente no Brasil com uma estimativa de 15.590 novos casos para o ano de 2014 de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).¹ No ano de 2011, o número de mortes associadas à doença foi de 5.160. Existe uma incidência maior em países em desenvolvimento, o que representa um grande problema de saúde pública.

Um agente sexualmente transmissível, o papiloma vírus humano (HPV) é de importância fundamental na oncogênese cervical associado aos seguintes fatores de risco: idade precoce da primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais e um parceiro com várias parceiras sexuais anteriores.²

Os tipos de HPV de alto-risco, notadamente os mais prevalentes ditos 16 e 18, têm um papel primordial na instalação e desenvolvimento do câncer, sobretudo o tipo 16, considerado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) como definitivamente carcinogênico para o homem.³ Acredita-se que o HPV seja o causador de cerca de 99% dos casos de câncer de colo do útero e de uma fração variável de câncer de vagina, vulva, pênis e ânus.⁴

¹Graduação em Farmácia e Bioquímica pela UFOP. Especialista em Análises Clínicas pela UFRJ. Especialista em Citologia Clínica pela UNIG. Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular pela UFMG. Membro da International Academy of Cytology. Encarregada do Setor de Citopatologia do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: stefany.fontes@hnmd.mar.mil.br.

²Graduação em Farmácia e Bioquímica pela UNESA. Especialista em Análises Clínicas pela UFRJ. Supervisora do Setor de Citopatologia do Serviço de Patologia do HNMD.

³Graduação em Medicina pela FMV-RJ. Residência Médica em Anatomia Patológica pela UERJ. Pós-Graduação em Patologia Feto-Placentária pelo IFF-FIOCRUZ. Mestrado em Medicina (Anatomia Patológica pela UFRJ). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Patologia. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Citopatologia. Preceptora da Residência Médica em Patologia do HNMD. Chefe do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias.

As ferramentas diagnósticas disponíveis para a detecção do câncer do colo do útero variam desde a inspeção visual do colo com auxílio de ácido acético a 3 ou 5% pelo ginecologista (colposcopia) até as modernas técnicas moleculares para tipagem do HPV. O teste de Papanicolaou é o método diagnóstico principal e o mais amplamente utilizado e sua implementação como ferramenta de rastreamento pode diminuir em até 80% a incidência de câncer de colo do útero, experiência revelada por alguns países desenvolvidos, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde.⁵

Na década de 1920 Babes e Papanicolaou⁶ foram os precursores do rastreamento de câncer através de técnicas citológicas exfoliativas. O desenvolvimento dessas técnicas permitiu o diagnóstico precoce e a expansão do rastreamento de câncer de colo do útero. O pioneirismo desses pesquisadores permitiu um salto evolutivo no tocante à saúde pública. A prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais para a redução da morbidade e mortalidade associadas ao câncer.

O diagnóstico preciso, tratamento adequado e acompanhamento são de fundamental importância para assegurar saúde e qualidade de vida às pacientes acometidas pela infecção por HPV.

Por se tratar de uma doença de evolução lenta com fases pré-invasivas benignas e passíveis de rastreamento e diagnóstico antes da instalação do carcinoma escamoso invasivo, o câncer de colo de útero se enquadra perfeitamente nos requisitos para um programa de rastreamento (requisitos preconizados pela Organização Mundial da Saúde).⁷

O câncer cervical pode ser evitado desde que haja diagnóstico precoce das lesões precursoras, sem que ocorra comprometimento local ou sistêmico. Anderson e colaboradores⁸ demonstraram que a implementação de um programa sistemático de prevenção de câncer de colo do útero em mulheres da Colúmbia Britânica, uma província do Canadá, no ano de 1949 reduziu tanto a incidência quanto a mortalidade causada por esta neoplasia.

O controle de qualidade é ferramenta primordial na rotina laboratorial. As diversas práticas envolvidas nesse processo incluem: controle de qualidade interno e externo, correlação inter-laboratorial, revisão de casos, correlação de resultados citopatológicos e histopatológicos e revisão hierarquizada dos laudos (citotécnicos e citologistas).

O Colégio Americano de Patologistas (CAP)⁹ define a qualidade dos serviços prestados em um laboratório com base em três quesitos: garantia da qualidade, controle de qualidade e melhoria contínua da qualidade.

A garantia da qualidade em medicina laboratorial é a prática de avaliar o desempenho em todas as etapas do fluxo de trabalho do laboratório. São incluídas nesse tópico as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. O intuito é garantir excelência no resultado.

Controle de qualidade é um constituinte da garantia da qualidade e representa o conjunto de processos e técnicas para detectar, reduzir e corrigir as deficiências no processo analítico.

Melhoramento contínuo da qualidade representa a prática de avaliar permanentemente e ajustar a execução usando dados estatísticos e procedimentos cientificamente aceitáveis.

A correlação de achados em exames citopatológicos com biópsias cervicais tem sido um quesito rotineiro de programas de garantia/melhoria da qualidade adotado por alguns laboratórios. O CAP, desde 1988, em seu programa de acreditação laboratorial solicita que haja documentação, no laboratório que está sendo

acreditado, da revisão citológica-histológica de casos correlatos.¹⁰

É importante que haja a monitorização contínua para avaliar a concordância nos métodos utilizados no diagnóstico das lesões cervicais, sobretudo para a conduta terapêutica utilizada no combate à neoplasia cervical intra-epitelial. Assim, a paciente tem a garantia de um laudo confiável e o médico assistente tem a segurança de que pode escolher o tratamento adequado.

A avaliação de indicadores como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo são medidas que o laboratório pode utilizar para melhorar a qualidade do exame colpocitológico e assim melhorar a sua acurácia diagnóstica. A correlação dos resultados citológicos e histopatológicos fornece dados preciosos para que esses indicadores sejam verificados.

O Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias atende pacientes que são usuárias do Sistema de Saúde da Marinha. O trabalho em conjunto da Clínica de Ginecologia com o Serviço de Patologia garante às pacientes atendidas nesse Hospital um atendimento de excelência em termos de ferramentas diagnósticas para controle do câncer de colo do útero.

O objetivo do presente trabalho é avaliar a correlação dos resultados de exames citopatológicos das pacientes provenientes da Clínica de Ginecologia recebidos no Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias, nos anos de 2011, 2012 e 2013, com resultados de atipias celulares (conforme a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais, do INCA publicado em 2012) e que porventura tenham também seu correspondente histopatológico, determinando a acurácia diagnóstica dos exames citopatológicos do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias através do cálculo do valor preditivo positivo.

MÉTODO

O estudo realizado é de caráter descritivo, transversal e retrospectivo. Tem abordagem quantitativa e foi conduzido como descrito nas seguintes etapas. 1ª etapa: Foi realizada busca ativa em todos os laudos citopatológicos emitidos pelo Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias nos anos de 2011, 2012 e 2013. 2ª etapa: Desse total foram selecionados os exames citopatológicos que apresentassem o seguintes resultados de atipias celulares, conforme a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais, do INCA publicada em 2012:¹¹

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US de acordo com a nomenclatura internacional de Bethesda, 2001);

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (ASC-H de acordo com a nomenclatura internacional de Bethesda, 2001);

- Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas, tanto para as possivelmente não neoplásicas quanto para aquelas em que não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau (AGC de acordo com a nomenclatura internacional de Bethesda, 2001);

- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC (Neoplasia Intra-epitelial Cervical) de grau I (LSIL

- *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*

- de acordo com a nomenclatura internacional de Bethesda, 2001);

- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, compreendendo NIC graus II e III (HSIL - High-grade Squamous Intraepithelial Lesion - de acordo com a nomenclatura internacional de Bethesda, 2001);

- Adenocarcinoma *in situ* (AIS);
- Carcinoma epidermóide invasor.

3ª etapa: Levantamento no Prontuário Informatizado do Hospital Naval Marcílio Dias para verificar se a partir dos exames citopatológicos selecionados anteriormente haveria um correspondente histopatológico. 4ª etapa: Partindo da correlação obtida entre exames citopatológicos x histopatológicos foi determinado o valor preditivo positivo para avaliar a acurácia diagnóstica do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias.

RESULTADOS

Foram analisados 4.271 exames colpocitológicos do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias nos anos de 2011, 2012 e 2013. Os resultados encontram-se compilados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de exames colpocitológicos alterados nos anos de 2011 a 2013:

Diagnóstico citológico	Número de exames	Biópsias da mesma paciente	Resultados concordantes	Resultados discordantes
ASC-US	48	5	2	3
ASC-H	21	12	8	4
AGC	10	0	0	0
LSIL	54	30	23	7
HSIL	16	10	9	1
Ca invasor	4	2	2	0
Adenocarcinoma	2	5	2	0
Total	155	61	46	15

Ca invasor: Carcinoma epidermóide invasor

A relação de concordância entre resultados citológicos e histológicos está compilada na Tabela 2.

Tabela 2: Concordância entre os exames colpocitológicos e histológicos de 2011 a 2013.

Diagnóstico citológico	Negativo		LSIL		HSIL		Ca invasor		Adenocarcinoma		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LSIL	5	17,3	21	72,4	3	10,3	0	-	0	-	29	67,4
HSIL	1	10	2	20	6	60	1	10	0	-	10	23,2
Ca invasor	0	-	0	-	0	-	2	100	0	-	2	4,7
Adenocarcinoma	0	-	0	-	0	-	0	-	2	100	2	4,7
Total	6	13,9	23	53,5	9	20,9	3	7	2	4,7	43	100

Ca invasor: Carcinoma epidermóide invasor.

O Valor Preditivo Positivo (VPP) representa a probabilidade de ter a doença em uma paciente com resultado positivo na citologia. É calculado a partir da fórmula:

$$\text{Valor preditivo positivo}(\%) = \frac{\text{Verdadeiros positivos (VP)}}{\text{Verdadeiros positivos (VP)} + \text{falsos positivos (FP)}} \times 100$$

Foi definido como exame verdadeiro positivo a presença de diagnósticos confirmados pela histopatologia, de:

- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), as quais incluem os diagnósticos de alterações celulares consistentes com infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e displasia leve ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau I (NIC I);

- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), que incluem os diagnósticos de displasia moderada ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau II e displasia grave ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau III ou carcinoma *in situ*;
- Carcinoma epidermóide invasor, e
- Adenocarcinoma.

A Tabela 3 representa o valor preditivo positivo para cada categoria de atipia e a Tabela 4 demonstra a correlação entre histológica direta com os resultados de citologia. O VPP global do Serviço de Patologia foi calculado utilizando-se os resultados de LSIL, HSIL, Carcinoma epidermóide invasor e Adenocarcinoma.

Valor preditivo positivo (%)

$$\frac{(23 + 9 + 2 + 2) \times 100}{(23 + 9 + 2 + 2) + (7 + 1)}$$

$$(23 + 9 + 2 + 2) + (7 + 1)$$

Valor preditivo positivo global = 81,8%

Tabela 3: Valor preditivo positivo para cada categoria de resultado citológico:

Diagnóstico citológico	Valor Preditivo Positivo
ASC-US	40%
ASC-H	67%
LSIL	77%
HSIL	90%
Carcinoma epidermóide invasor	100%
Adenocarcinoma	100%

DISCUSSÃO

O exame de Papanicolaou é um exame de excelente qualidade consagrado como teste de triagem para detecção de neoplasias cervicais na sua fase pré-invasiva. Estudos em várias partes do mundo demonstram que a disseminação do exame preventivo tem relação direta com a diminuição da mortalidade por carcinoma escamoso invasivo. Uma alteração citológica pode sugerir exame colposcópico ou biópsia a critério médico e dessa forma orientar o ginecologista no melhor tratamento e acompanhamento das pacientes.¹²

O sistema de Bethesda (2001) é amplamente utilizado e classifica as lesões intra-epiteliais escamosas nos laudos do exame de Papanicolaou. Espera-se que as lesões observadas na citologia, sejam elas de baixo ou alto grau, adenocarcinomas ou carcinomas *in situ*, tenham seu correspondente histológico em uma biópsia. A correlação entre citologia cervical e a biópsia é uma ferramenta que avalia a acurácia diagnóstica de um laboratório de patologia, como recomendado pelo Colégio Americano de Patologistas.⁹

Um estudo avaliando a correlação cito-histológica de 283 casos foi realizado por Yeoh e Chan.¹³ No cômputo geral houve correlação direta entre a citologia e a biópsia em 51% dos casos. Para lesões de baixo grau esse percentual foi de 63,9% e de alto grau 74,6%.

No trabalho de Jones e Novis¹⁰ foram realizadas 22.439 análises pareadas entre citologia e biópsia cervical. A sensibilidade do

diagnóstico citológico foi de 89%, com especificidade de 65% e valor preditivo positivo de 89%.

Loreto e colaboradores¹⁴ demonstraram concordância absoluta em 75,8% de 157 casos do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo.

No presente trabalho, a correlação entre os resultados colposcópicos e histopatológicos mostra que o teste de Papanicolaou tem sensibilidade alta, considerando o valor preditivo positivo médio encontrado (81,8%). Esse indicador é uma ferramenta importante para aprimorar um sistema de garantia da qualidade em um laboratório de Patologia.

A grande maioria das pacientes com resultados citopatológicos negativos não apresenta biópsia para confirmar os verdadeiros negativos assim como os falsos negativos. Por isso a sensibilidade e especificidade do exame no Serviço de Patologia do Hospital Marcílio Dias não está representada no presente estudo.

Quanto aos resultados falsos positivos (positivos na citopatologia e negativos na histopatologia), espera-se que estes sejam resultado, em princípio, de um erro de interpretação do esfregaço pelo citologista ou pelo citotécnico. No entanto, existem trabalhos como o de Jones e Novis¹⁰ e de Izadi-Mood e colaboradores¹⁵ que mostram que o erro no exame histopatológico pode ocorrer por má amostragem da biópsia, sobretudo para detectar lesões de graus mais leves. Uma lesão que se encontra em área não visível ou de difícil acesso como no canal cervical podem dificultar a amostragem pelo ginecologista durante a colposcopia e dessa maneira contribuir para um resultado falso negativo. Por outro lado o exame histopatológico representa o padrão ouro como ferramenta diagnóstica e correlação citopatológica versus histopatológica. Os dados observados permitem uma análise crítica para avaliar a causa dos erros tanto em citologia como em histologia.

No presente estudo observou-se 17% de exames falsos positivos para LSIL (positivos para LSIL na citologia e negativos na histologia) e 10% de exames falsos positivos para HSIL (positivos para HSIL na citologia e negativos na histologia).

No tocante à correlação citopatológica versus histopatológica das lesões encontradas (LSIL, HSIL, Carcinoma epidermóide invasor e Adenocarcinoma) observou-se em cada caso um alto grau de correlação direta entre as duas metodologias conforme observado na Tabela 4.

Tabela 4 : Percentual de exames citológicos com correspondente histológico idêntico ou positivo para malignidade.

Diagnóstico citológico	Diagnóstico histológico	
	Positivo para malignidade	Resultado de biópsia idêntico
LSIL	82,5%	72,4%
HSIL	70%	60%
Carcinoma epidermóide invasor	100%	100%
Adenocarcinoma	100%	100%

Apesar do número exames correspondentes entre a citologia e sua respectiva biópsia não ser muito alto (n=61) no período avaliado, vale ressaltar que o Serviço de Patologia tem um valor preditivo positivo médio relativamente alto (81,8%), considerando a média observada em alguns trabalhos. A população estudada representa apenas uma porção de militares e seus dependentes que são atendidas pelo Sistema de Saúde da Marinha (SSM), seja diretamente no ambulatório de Ginecologia do Hospital Naval Marcílio Dias, seja encaminhada por uma unidade assistencial que faz parte do Centro Médico Assistencial da Marinha (CMAM).

A prática contínua de ferramentas de garantia da qualidade na rotina laboratorial representa uma medida simples e de baixo custo que auxilia a aprimorar a relação clínico-laboratorial, que em última análise representa maior confiabilidade nos laudos e sobretudo melhor tratamento para as pacientes.

CONCLUSÕES

- O Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias mantém um gerenciamento de garantia da qualidade através da avaliação de indicadores gerados pela rotina de trabalho e analisa criticamente o resultado dessa avaliação;

- A acurácia diagnóstica observada no Serviço de Patologia através do cálculo do valor preditivo positivo médio (81,8%) está dentro de padrões internacionalmente aceitos conforme a literatura pesquisada;

AGRADECIMENTO

A todos os profissionais do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias, os quais desempenham suas atribuições com excelência contribuindo para a qualidade da assistência prestada aos usuários do Sistema de Saúde Naval.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Magnitude do câncer no Brasil: incidência, mortalidade e tendência. Rio de Janeiro: INCA; 2013.
- 2 - Gissmann L, Zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (Condylomata acuminata). Int J Cancer. 1980;25(5):605-9.
- 3 - Human papillomaviruses. Lyon: WHO; 2007. 636 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 90).
- 4 - Mellone M, Rinald C, Massimi I, Petroni M, Veschi V, Talora C, et al. Human papilloma virus-dependent HMGA1 expression is a relevant step in cervical carcinogenesis. Neoplasia. 2008;10(8):773-81.
- 5 - Cancer Control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Geneva: WHO; 2007.
- 6 - Babes A. Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. Presse Méd. 1928;36:451-4.
- 7 - Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. Geneva: WHO; 1998.
- 8 - Anderson, G.H, et al. Organization and results of cervical cytology screening program in British Columbia, 1955-1985. BMJ. 1988;296:975-8.
- 9 - Guide to CAP proficiency testing/external quality assurance for international participants. Northfield: College of American Pathologists; 2013.
- 10 - Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytologic correlation: a college of American pathologists Q-Probes study of 22349 correlations in 348 laboratories. Arch Pathol Lab Med. 1996;120(6):523-31.
- 11 - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar da Silva (Brasil). Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012. 23 p.
- 12 - Wright TC, et al. ASCCP-Sponsored consensus 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA. 2002; 287:2120-9.
- 13 - Yeoh GP, Chan KW. The accuracy of papanicolaou smear predictions: cytohistological correlation of 283 cases. Hong Kong Med J. 1997;3:373-6.
- 14 - Di Loreto C, et al. Garantia da qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. Rev Ass Med Brasil. 1997;43(3):195-8.
- 15 - Izadi-Mood N, Samandi S, Sanii S. Quality control in cervicovaginal cytology by cytohistological correlation. Cytopathology. 2013;24:33-8.

Como citar este artigo: Domingues SF, Vasconcelos ETMS, Arêas ALBG. Estudo comparativo entre resultados de alterações citológicas em colposcopia e seu correspondente histológico. Arq Bras Med Naval. 2014 jan/dez;75(1): 43-46

COMPARATIVE STUDY BETWEEN CYTOLOGICAL ALTERATION RESULTS IN COLPOCYTOLOGY AND ITS HISTOLOGICAL CORRESPONDENT

Submitted on 07/11/2014

Accepted for publishing on 08/11/2014

CT (S) Stefany Fontes Domingues¹
2° SG-PC Ellen Theodoro Machado da Silva Vasconcelos²
CF (Md) Ana Lúcia Botelho Guimarães Arêas³

ABSTRACT

Objectives: Our aim was to evaluate the correlation between cytological results in the Pathology Service of Hospital Naval Marcílio Dias, from patients of the Gynecology Clinic in the years 2011, 2012 and 2013, and the results of atypical cells (according to the Brazilian Nomenclature for Reporting Cervical Cytopathology, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar published in 2012) that may have its corresponding histopathology, determining the diagnostic accuracy of cytological results by calculating the Positive Predictive Value (PPV). **Methods:** 4,271 Pap smear results were analyzed in the years 2011-2013 **Results:** A total of 155 (3.63%) tests had abnormal results, outside the normal range, of these, 61 (1.42%) cytological results had its corresponding histopathology. In the Pathology Lab of Hospital Naval Marcílio Dias we observed a PPV of 81,8% (considering abnormal results of LSIL until invasive squamous cell carcinoma). **Discussion and Conclusion:** The continuous practice of quality assurance by monitoring the lab results is a simple and inexpensive tool that helps to enhance the clinical and laboratory relationship, which ultimately means higher reliability in the reports and especially better treatment for patients.

Key- words: Quality Control; Papanicolaou Test; Histopathology.

INTRODUCTION

Cervix cancer is a frequent cause of female mortality. It is considered the fourth most common type of cancer according to 2012 worldwide estimates, and the third most common in Brazil with an estimate of 15,590 new occurrences for 2014 according to data from the Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)¹. In 2011, 5,160 total casualties were attributed to this pathology. A greater incidence is experienced in developing countries, which represents a major public health issue.

A sexually transmitted agent, the human papillomavirus (HPV) is of invaluable importance in cervical oncogenesis when associated to the following risk factors: early age of first sexual intercourse, multiple sexual partners and a partner with several previous sexual partners.²

The types of high risk HPV, notably the more prevalent 16 and 18, have a key role on the settlement and development of the cancer, especially type 16, considered by IARC (International Agency for Research on Cancer) as definitely carcinogenic for humans.³ It is believed that HPV is the main agent of approximately 99% of cervix cancer cases and a variable fraction of vagina, vulva, penis and anus cancer.⁴

The diagnostic tools available for detection of cervix cancer range from visual inspection of the cervix (colposcopy) by the gynecologist, helped by 3% or 5% acetic acid solution, to modern molecular techniques for HPV typing. The Papanicolaou test is the main diagnostic method and the most used, and its employment as a tracking tool may reduce up to 80% the incidence of cervix cancer, as experienced in some developed countries, according to data from the World Health Organization (WHO).⁵

¹Graduation in Pharmacy and Biochemistry for UFOP. Clinical Analysis Specialist for UFRJ. Clinical Cytology Specialist for UNIG. Master's Degree in Biochemistry and Molecular Biology for UFMG. Member of the International Academy of Cytology. Responsible for the Cytopathology Sector of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: stefany.fontes@hnmd.mar.mil.br.

²Graduation in Pharmacy and Biochemistry for UNESA. Clinical Analysis Specialist for UFRJ. Supervisor of the Cytopathology Sector of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD).

³Graduation in Medical Sciences for FMV-RJ. Medical Internship in Pathological Anatomy for UERJ. Post-Graduation in Foetal and Placental Pathology for IFF-FIOCRUZ. Master's Degree in Medical Sciences (Pathological Anatomy for UFRJ). Full Member of the Brazilian Pathology Association. Full Member of the Brazilian Cytopathology Association. HNMD Preceptor of Medical Internship in Pathology. Head of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias.

In the 1920s Babes and Papanicolaou⁶ were the pioneers of cancer tracking through cytological smearing techniques. The development of these techniques has enabled early diagnosis and expansion of cervix cancer tracking. The pioneering of these researchers enabled a leap in development regarding public health. Early prevention and diagnosis are invaluable to the reduction of mortality and morbidity rates associated to cancer.

Accurate diagnosis, proper treatment and monitoring are of major importance in order to ensure health and life quality to patients affected by HPV infection.

As a slow evolution disease, with benign pre-invasive phases with facilitated tracking and diagnosis prior to the settlement of the invasive scaled carcinoma, cervix cancer fills all requisites for a monitoring program (requisites established by the World Health Association)⁷.

Cervix cancer may be avoided provided there is early diagnosis of prior lesions, without local or systemic compromise. Anderson and associates⁸ have demonstrated that implementation of a systematic program for cervix cancer prevention on women of British Columbia, a Canadian province, in 1949, has reduced both the incidence and mortality caused by this neoplasia.

Quality control is a primary tool in lab routine. The various practices involved in this process include: internal and external quality control, interlaboratorial correlation, case reviews, correlation of cytopathological and histopathological results and hierarchical review of reports (cytotechnicians and cytologists).

The College of American Pathologists (CAP)⁹ establishes the quality of services provided in a laboratory based on three aspects: quality assurance, quality control and continuous quality improvement.

Quality assurance in laboratory medicine is the practice of evaluating performance on all phases of the laboratory work flow. Phases of pre-analysis, analysis and post-analysis are included in this topic. The purpose is to ensure excellence in results.

Quality control is a component of quality assurance and represents the group of processes and techniques used to detect, reduce and correct deficiencies in the analytic process.

Continuous quality improvement presents the practice of permanent evaluation and adjustment using statistical data and scientifically acceptable procedures.

The correlation of findings in cytopathological exams with cervical biopsies has routinely been an aspect of quality assurance/improvement programs adopted by some laboratories. CAP, since 1988, in its program of laboratory accreditation, requests documentation, in the laboratory to be accredited, review of correlated cytological and histological cases.¹⁰

Continuous monitoring is important in order to assess agreement of methods used in cervical lesion diagnoses, especially regarding therapy conducts employed in treating cervical intraepithelial neoplasia. Thus, the patient is ensured a trustworthy report and the assistant physician is safe to choose the suitable treatment.

Evaluation of indicators such as sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value are measures which the laboratory may apply in order to improve the quality of the col-

pocytological exam, therefore increasing diagnostic accuracy. The correlation of cytological and histopathological results provides precious information for verification of these indicators.

The Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias serves patients from the Navy Health System. Cooperation between the Gynecology Clinic and the Pathology Laboratory ensures patients served in this hospital state-of-the-art treatment regarding diagnostic tools for cervix cancer control.

The objective of this work is to evaluate the correlation of cytopathological exams from patients of the Gynecology Clinic received by the Hospital Naval Marcílio Dias in 2011, 2012 and 2013, with results of cellular atypia (according to the Brazilian Nomenclature for Cervical Cytopathological Reports, from INCA, published in 2012) which perhaps also have their histopathological correspondent, determining diagnostic accuracy of cytopathological exams of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias through the calculation of positive predictive value (PPV).

METHOD

The conducted study is of descriptive, transversal and retrospective character. It has a quantitative approach and was conducted as described in the following phases. 1st Phase: Active search was performed on all cytopathological reports issued by the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias on 2011, 2012 and 2013. 2nd Phase: From this amount, exams which presented the following results of cellular atypia were selected, as per the Brazilian Nomenclature for Cervical Cytopathological Reports, published by INCA on 2012.¹¹:

- Squamous atypical cells of undetermined significance, possibly non neoplastic (ASC-US according to Bethesda international nomenclature, 2001);
- Squamous atypical cells of undetermined significance, not excluding high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H according to Bethesda international nomenclature, 2001);
- Glandular atypical cells of undetermined significance, possibly non neoplastic, either for those possible non neoplastic or those not excluding high grade squamous intraepithelial lesion (AGC according to Bethesda international nomenclature, 2001).
- Low grade squamous intraepithelial lesion, comprising cytopathic effect by HPV and Cervical Intraepithelial Neoplasia grade I (LSIL, according to Bethesda international nomenclature, 2001);
- High grade squamous intraepithelial lesion, comprising NIC grades II and III (HSIL, according to Bethesda international nomenclature, 2001);
- Adenocarcinoma in situ (AIS);
- Invasive epidermoid carcinoma.

3rd Phase: Survey on the Digital Medical Records of Hospital Naval Marcílio Dias in order to check for histopathological correspondents for the cytopathological exams previously selected. 4th Phase: From the correlation obtained between cytopathological and histopathological exams, the positive predictive value for evaluation of diagnostic accuracy of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias was determined.

RESULTS

4,271 colposcycytological exams of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias were analyzed on 2011, 2012 and 2013. The results are compiled on Table 1.

Table 1: Results of altered colposcycytological exams from 2011 to 2013.

Cytological Diagnosis	Number of Exams	Biopsies of the same patient	Correspondent Results	Non-correspondent Results
ASC-US	48	5	2	3
ASC-H	21	12	8	4
AGC	10	0	0	0
LSIL	54	30	23	7
HSIL	16	10	9	1
Invasive Ca	4	2	2	0
Adenocarcinoma	2	5	2	0
Total	155	61	46	15

Invasive Ca: Invasive epidermoid carcinoma.

The correlation between cytological and histological results is compiled on Table 2.

Table 2: Correlation between colposcycytological and histological exams from 2011 to 2013.

Cytological Diagnosis	Negative		LSIL		HSIL		Invasive Ca		Adenocarcinoma		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LSIL	5	17.3	21	72.4	3	10.3	0	-	0	-	29	67.4
HSIL	1	10	2	20	6	60	1	10	0	-	10	23.2
Invasive Ca	0	-	0	-	0	-	2	100	0	-	2	4.7
Adenocarcinoma	0	-	0	-	0	-	0	-	2	100	2	4.7
Total	6	13.9	23	53.5	9	20.9	3	7	2	4.7	43	100

Invasive Ca: Invasive epidermoid carcinoma.

The Positive Predictive value (PPV) represents the probability of incidence on a patient with a positive result on cytology. This is calculated by the formula:

$$\text{positive predictive value(\%)} = \frac{\text{true positives (TP)} \times 100}{\text{True positives (TP)} + \text{false positives (FP)}}$$

It is considered a true positive exam the presence of confirmed diagnoses by histopathology, as follows:

- Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), which include diagnoses of cellular alterations consistent with infection by human papillomavirus (HPV) and light dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia grade I (NIC I);
- High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) which include diagnoses of moderate dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia grade II and severe dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia grade III or carcinoma *in situ*;
- Invasive epidermoid carcinoma, and
- Adenocarcinoma.

Table 3 represents the positive predictive value for each category of atypia and Table 4 demonstrates the direct histological correlation with cytology results. The global PPV of the Pathology Laboratory was calculated using the LSIL, HSIL, Invasive Epidermoid Carcinoma and Adenocarcinoma results.

$$\text{Positive Predictive Value (\%)} = \frac{(23 + 9 + 2 + 2) \times 100}{(23 + 9 + 2 + 2) + (7+1)}$$

Global Positive Predictive Value = 81,8%

Table 3: Positive Predictive value for each category of cytological result.

Cytological Diagnosis	Positive Predictive value
ASC-US	40%
ASC-H	67%
LSIL	77%
HSIL	90%
Invasive epidermoid carcinoma	100%
Adenocarcinoma	100%

DISCUSSION

The Papanicolaou Exam is an established triage exam of excellent quality for detection of cervical neoplasia in its pre-invasive phase. Worldwide studies demonstrate that dissemination of the preventive exam is directly related to the reduction of mortality caused by squamous invasive carcinoma. A cytological alteration may suggest a colposcopic exam or biopsy upon medical decision, thus providing guidance to the gynecologist as to the best treatment and monitoring of patients.

The Bethesda system (2001) is widely used and grades squamous intraepithelial lesions on Papanicolaou exam reports. It is expected that lesions observed in cytology, either low or high grade, adenocarcinomas or carcinomas *in situ*, have their histological correspondent on a biopsy. The correlation between cervical cytology and biopsy is a tool which evaluates diagnostic accuracy in a pathology laboratory, as recommended by the College of American Pathologists.⁹

A study for evaluation of cytological and histological correlation of 283 cases was conducted by Yeoh and Chan.¹³ An overall 51% of direct correlation between cytology and biopsy was found. For low grade lesions this percentage was of 63.9% and 74.6% for high grade lesions.

On the work of Jones and Novis¹⁰ 22,439 paired analyses were performed between cervical cytology and biopsy. The sensitivity of cytological diagnoses was of 89%, with a 65% specificity and positive predictive value of 89%.

Loreto and associates¹⁴ have demonstrated full correlation in 75.8% of a total 157 cases from Instituto Adolfo Lutz in São Paulo.

In the present work, correlation between colposcycytological and histopathological results shows that the Papanicolaou test has high sensitivity, considering the average positive predictive value found (81.8%). This indicator is an important tool for improvement of a quality assurance system within a Pathology Laboratory.

The great majority of patients with negative cytopathological results does not present biopsy for confirmation of true negatives as well as false negatives. For that reason, the sensitivity and specificity of the exam on the Pathology Laboratory of Hospital Marcílio Dias is not represented in the present study.

As for false positive results (positive in cytopathology and negative in histopathology), it is expected that these are, at first, mistaken smear interpretations by the cytologist or cytotechnician. However, works such as Jones and Novis¹⁰ and Izadi-Mood and associates¹⁵ show that mistakes in the histopathological exams may occur due to bad sampling of the biopsy, especially for detection of lower grade lesions. A lesion in a non visible area, or not so easily accessible, such as the cervical channel, may affect the sampling by the gynecologist during the colposcopy, thus leading

to a false negative result. On the other hand, the histopathological exam represents a golden standard as a diagnostic tool and cytopathological and histopathological correlation. Demonstrated data enables a critical analysis for assessment of errors, both in cytology and histology.

In the present study a 17% total of false positive LSIL exams (positive for LSIL for cytology and negative for histology) was observed, and 10% false positive HSIL exams (positive for HSIL for cytology and negative for histology).

As for the cytopathological versus histopathological correlation of lesions found (LSIL, HSIL, Epidermoid invasive carcinoma and Adenocarcinoma) in each case a high degree of direct correlation was observed between both methods as shown in Table 4.

Table 4: Cytological exam percentage with identical histological correspondent or positive for malignity.

Cytological Diagnosis	Histological Diagnosis	
	Positive for Malignity	Identical Biopsy Result
LSIL	82.5%	72.4%
HSIL	70%	60%
Invasive epidermoid carcinoma	100%	100%
Adenocarcinoma	100%	100%

Even though the number of correspondent exams between cytology and the respective biopsy is not very high (n=61) for the evaluated period, it should be noted that the Pathology Laboratory has a relatively high average positive predictive value (81.8%), considering the average observed in some works. The population object of this study represents but a fraction of military personnel and their dependents served by the Navy Health System (SSM), either directly on the Gynecology wing of Hospital Naval Marcílio Dias or on a supportive unit of the Centro Médico Assistencial da Marinha (CMAM).

The continuous practice of quality assurance by monitoring the lab results is a simple and inexpensive tool that helps to enhance the clinical and laboratory relationship, which ultimately means higher reliability in the reports and especially better treatment for patients.

CONCLUSIONS

- The Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias maintains quality assurance management through evaluation of indicators generated by the work routine and critically analyses the results of this evaluation.

- The diagnostic accuracy observed in the Pathology laboratory through calculation of the average positive predictive value (PPV) meets the internationally accepted standards as per researched literature;

ACKNOWLEDGEMENTS

All professionals of the Pathology Laboratory of Hospital Naval Marcílio Dias, who perform their respective assignments with excellence, contributing for better quality of the medical service provided to the patients of the Navy Health System.

BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Magnitude do câncer no Brasil: incidência, mortalidade e tendência. Rio de Janeiro: INCA; 2013.

2 - Gissmann L, Zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer*. 1980;25(5):605-9.

3 - Human papillomaviruses. Lyon: WHO; 2007. 636 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 90).

4 - Mellone M, Rinald C, Massimi I, Petroni M, Veschi V, Talora C, et al. Human papilloma virus-dependent HMGA1 expression is a relevant step in cervical carcinogenesis. *Neoplasia*. 2008;10(8):773-81.

5 - Cancer Control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Geneva: WHO; 2007.

6 - Babes A. Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse Méd*. 1928;36:451-4.

7 - Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. Geneva: WHO; 1998.

8 - Anderson, G.H, et al. Organization and results of cervical cytology screening program in British Columbia, 1955-1985. *BMJ*. 1988;296:975-8.

9 - Guide to CAP proficiency testing/external quality assurance for international participants. Northfield: College of American Pathologists; 2013.

10 - Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytologic correlation: a college of American pathologists Q-Probes study of 22349 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(6):523-31.

11 - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar da Silva (Brasil). Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012. 23 p.

12 - Wright TC, et al. ASCCP-Sponsored consensus 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002; 287:2120-9.

13 - Yeoh GP, Chan KW. The accuracy of papanicolaou smear predictions: cytohistological correlation of 283 cases. *Hong Kong Med J*. 1997;3:373-6.

14 - Di Loreto C, et al. Garantia da qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. *Rev Ass Med Brasil*. 1997;43(3):195-8.

15 - Izadi-Mood N, Sarmandi S, Sanii S. Quality control in cervicovaginal cytology by cytohistological correlation. *Cytopathology*. 2013;24:33-8.

How to cite this article: Domingues SF, Vasconcelos ETMS, Arêas ALBG. Comparative study between cytological alteration results in colpocytology and its histological correspondent. *Arq Bras Med Naval*. 2014 jan/dec;75(1): 47-50