

M.P. Reyero^a
J.C. Naviero^b
J.S. Salas^c

^aGinecólogo. Hospital de León. León. ^bTécnico de Salud Pública. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. León.
^cAnatomopatólogo. Hospital de León. León. España.

Correspondencia:
Dr. J.C. Naviero Rilo.
Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria.
Gerencia de Atención Primaria.
Abad Viñayo, 3, Eras de Renueva, s/n. 24008 León. España.
Correo electrónico: jnaviero@gapple03.sacyl.es

Fecha de recepción: 3/7/03
Aceptado para su publicación: 13/2/04

Evaluación diagnóstica de la citología, la colposcopia y la biopsia en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia cervical intraepitelial

Diagnostic utility of cytology, colposcopy and biopsy in women with suspected precursor lesions of cervical intraepithelial neoplasia

RESUMEN

Objetivos: Este trabajo tiene como objetivo evaluar la validez de la citología, la colposcopia y la biopsia colpodirigida frente a la histología de la pieza de conización para el diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial en mujeres que presentan alguna prueba diagnóstica positiva, y valorar la capacidad diagnóstica de la biopsia en todo el rango de puntos de corte.

Pacientes y métodos: Estudio transversal con direccionalidad retrospectiva. La población de estudio fueron las mujeres sometidas a conización por presentar citologías repetidamente anormales, colposcopia microscópicamente patológica y/o biopsia con alguna alteración. Se calcularon, para cada prueba, los índices de sensibilidad y de especificidad, los valores predictivos positivos y negativos, y las razones de probabilidad con sus intervalos de confianza del 95%. Para la biopsia se realizó la curva ROC (*receiver operating characteristics*).

Resultados: La sensibilidad mayor corresponde a la colposcopia, con un 95%, pero su especificidad es del 27,3%. Los valores predictivos y las razones de probabilidad mayores los presenta la biopsia. La combinación de 2 pruebas mejora los valores predictivos. Con la prevalencia del estudio, una citología y una biopsia positivas tienen un valor predictivo positivo del 97%. El punto de corte de la biopsia más apropiado para una mejor decisión es la displasia moderada.

Conclusiones: La combinación de citología, colposcopia y biopsia en pacientes seleccionadas aumenta la validez del diagnóstico de las lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero. El punto de corte en la biopsia que aporta una decisión más adecuada es la displasia moderada.

PALABRAS CLAVE

Validez. Citología. Colposcopia. Biopsia. Cáncer de cuello.

156 ABSTRACT

Objectives: To evaluate the validity of cytology, colposcopy and colposcopically directed biopsy compared with histology of the surgical specimen in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in women with one or more positive diagnostic tests and to evaluate the diagnostic yield of biopsy throughout the range of cutoff points.

Patients and methods: We performed a cross-sectional, retrospective study. The study population consisted of women who underwent surgical excision due to repeatedly abnormal cytology, microscopically abnormal colposcopy and/or biopsy with some alterations. For each test the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and probability ratios with their 95% confidence intervals were calculated. The Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was calculated for biopsy.

Results: Colposcopy showed the greatest sensitivity (95%) but its specificity was 27.3%. Biopsy showed the highest predictive values and probability ratio. The combination of the two tests improved the predictive values: with the prevalence found in the study, positive results of both cytology and biopsy showed a positive predictive value of 97%. The most appropriate biopsy cutoff point for decision-making was moderate dysplasia.

Conclusions: The combination of cytology, colposcopy and biopsy in selected patients increases the diagnostic validity of precursor lesions of the uterine cervix. The most appropriate biopsy cut-off point for decision-making is moderate dysplasia.

KEY WORDS

Validity. Cytology. Colposcopy. Biopsy. Uterine cervix.

INTRODUCCIÓN

La lesión cervical intraepitelial es un problema complejo, ya desde su génesis. Es evidente que se trata de una lesión premaligna, y su historia natural es la evolución, en una gran parte, a un cáncer invasivo de cuello uterino¹. Su identificación temprana es de gran importancia en el tratamiento y el pronóstico de las pacientes.

Esta situación ha promovido la búsqueda de pruebas diagnósticas rápidas y fiables, entre ellas el examen citológico de Papanicolaou, que es un método válido en la evaluación del grado de alteración celular del epitelio escamoso cervical; asimismo, se han desarrollado algoritmos que permiten predecir la probabilidad de neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Los casos en que se encuentra alteración del patrón normal del epitelio cervical se dirigen a examen colposcópico; la asociación de estos métodos es de gran importancia diagnóstica². Para una mejor precisión, las pacientes en las que se identifica lesión en la colposcopia, se remiten para realizar una punción biopsica (*punch* de biopsia) para diagnóstico histológico de anormalidad.

La citología cervical, como prueba de cribado para diagnóstico temprano de neoplasia cervical, en poblaciones no seleccionadas y con baja incidencia, está bastante cuestionada³; sin embargo, si se realiza en mujeres que tienen una probabilidad alta de padecer un CIN y, a su vez, si se conjuga con colposcopia y *punch* de biopsia se puede esperar un alto rendimiento en el diagnóstico temprano del cáncer cervicouterino².

A pesar de que se ha establecido la correlación entre los diagnósticos citológico, colposcópico e histológico, varios trabajos expresan controversias entre los resultados de estas exploraciones en función de los criterios y las clasificaciones utilizadas⁴⁻⁶.

Todo ello justifica un estudio local en la unidad de patología cervical con los siguientes objetivos: *a*) evaluar, en nuestro medio, el rendimiento de diferentes pruebas diagnósticas (citología, *punch* de biopsia y colposcopia) para el diagnóstico de CIN frente a la histología de la pieza de conización en mujeres que presentan una citología previa con *squamous intraepithelial lesion* (SIL), con algún grado de alteración o una lesión observada por colposcopia, y *b*) evaluar la capacidad de discriminación diagnóstica de la biopsia en los distintos puntos de corte.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio transversal con dirección retroactiva.

Sujetos en estudio

Como población de estudio se ha considerado a todas las mujeres sometidas a conización durante el período 1997-2001, remitidas a la Unidad de Patología Cervical del Hospital de León, bien por los ginecólogos de ambulatorios, bien por los de nuestro propio servicio, por un diagnóstico de SIL de algún grado de lesión o un cuello macroscópicamente patológico. Los criterios para realizar la conización fueron tener una biopsia de CIN III, II o I persistente, de más de un año, con citologías repetidamente patológicas y colposcopias no decisorias, aunque el legrado fuera negativo; la extracción del cono se llevó a cabo con bisturí frío o asa diatérmica.

Variables de estudio

A toda mujer se le realizó, en la unidad de patología cervical, una citología mediante la clasificación de Bethesda⁷, para su diagnóstico, una colposcopia ampliada con test de Schiller que podía tomar un resultado normal o patológico, según lo propuesto por la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC), en 1990. Según el resultado de la colposcopia se realizó una biopsia dirigida si la colposcopia era patológica, o mediante legrado endocervical, si era normal. Las categorías de clasificación consideradas fueron: normal, displasia leve, displasia moderada, displasia grave, carcinoma *in situ* y carcinoma infiltrante.

La colposcopia, la citología y la biopsia son las variables predictoras de diagnóstico de CIN; para estudiar la validez de cada una de ellas sus valores se dicotomizaron en positivo o negativo de la siguiente forma: la citología se consideró positiva si había SIL de alto grado y negativa cuando era normal o evidenciaba SIL de bajo grado. La biopsia se consideró positiva cuando se evidenciaban valores de displasia moderada, displasia grave, carcinoma *in situ* o

infiltrante, y negativa si sus valores eran normales o de displasia leve.

El resultado anatomopatológico de la pieza de conización fue la variable resultado (patrón de referencia), que se dicotomizó siguiendo los mismos criterios que en la biopsia, y se consideró que las mujeres del estudio presentaban una neoplasia cervical intraepitelial cuando se demostró una displasia moderada, grave, carcinoma *in situ* o carcinoma infiltrante, y sana cuando la conización aportaba un resultado normal o de displasia leve.

Otras variables recogidas fueron la edad, el número de hijos, y la presencia y la tipificación de virus del papiloma humano (VPH), por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Análisis de datos

La validez de las pruebas diagnósticas estudiadas se analizó mediante la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, el valor global y los cocientes de verosimilitud, estableciendo el intervalo de confianza (IC) del 95% de estos indicadores. Se calcularon diversos valores predictivos positivos y negativos para 2 pruebas positivas y negativas, respectivamente, en distintos grados de prevalencia, mediante el teorema de Bayes y aplicando los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos en este estudio.

Para tener una visión más completa del rendimiento de la biopsia en los distintos ámbitos de decisión se construyó la curva ROC (*receiver operating characteristics*), que representa gráficamente la relación entre sensibilidad y (1 - especificidad) para cada valor de la biopsia. El punto de corte ideal sería el que detecta un mayor número de casos con un mínimo porcentaje de falsos positivos, y corresponde al punto que más se acerca al ángulo superior izquierdo de la figura⁸⁻¹⁰.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, se sometió a conización a 258 mujeres, de las que 227 cumplieron el criterio de inclusión; de éstas, en 183 (80,6%) la anatomía patológica de la pieza de conización mostró una neoplasia con un CIN II o mayor. Las mujeres

158 estudiadas tenían una edad media ± desviación estándar (DE) de $36,5 \pm 8,2$ años, con un promedio de $1,6 \pm 1,3$ hijos. En un 47% de los casos, la PCR mostró positividad para el VPH, y el tipo 16 fue el más frecuente (57,8%).

En la tabla 1 se observa el rendimiento diagnóstico de las 3 pruebas, que evidencia una sensibilidad alta, sobre todo para la colposcopia, el 95,1%; (IC del 95%, 90,6-97,6); por el contrario, su especificidad es del 27,3% (IC del 95%, 15,4-44), lo que conlleva una alta proporción de falsos positivos. Los valores predictivos positivos, que son función de la prevalencia, alcanzan valores elevados en este tipo de población seleccionada, y para la citología son del 90,9% (IC del 95%, 85,2-94,6). Por el contrario, los valores predictivos negativos arrojan valores bajos, un 46,8% (IC del 95%, 32,2-59,8) para la citología, de donde se deriva que la tasa de falsos negativos es del 53%. La biopsia es la prueba que aporta un ma-

yor valor global, aunque tiene una sensibilidad más baja que la colposcopia.

Las razones de verosimilitud ponen de manifiesto que una biopsia positiva es 3,6 veces más frecuente en enfermas de neoplasia intraepitelial que en las sanas.

En la tabla 2 se observan los valores predictivos, tanto positivos como negativos, en función de distintos valores de prevalencia, para la combinación de 2 pruebas positivas y negativas, respectivamente; en los valores de prevalencia de nuestro estudio (en torno a un 80%), los rendimientos clínicos de 2 pruebas positivas son elevados en cualquiera de las combinaciones posibles, y alcanzan un valor del 97% para una citología y una biopsia negativas.

En la figura 1 se muestra la curva ROC para las distintas categorías de la biopsia: el área bajo la curva es del 89% y el error estándar, del 3%, lo que indica la posibilidad de clasificar correctamente a un

Tabla 1 Rendimiento de la citología, colposcopia y biopsia frente a la anatomía patológica de la conización en el diagnóstico de cáncer de cérvix

Prueba	Sensibilidad (IC del 95%)	Especificidad (IC del 95%)	VPP (IC del 95%)	VPN (IC del 95%)	RPP (IC del 95%)	RPN (95%)
Citología	81,9 (75,5-87,1)	65,9 (50,0-79,1)	90,9 (85,2-94,6)	46,8 (32,2-59,8)	2,4 (1,6-3,6)	0,27 (0,18-0,39)
Colposcopia	95,1 (90,6-97,6)	27,3 (15,4-44)	84,5 (76,8-89)	57,1 (34,4-77,4)	1,3 (1,1-1,6)	0,18 (0,08-0,4)
Biopsia	92,6 (87,5-95,9)	74,4 (58,5-86)	93,7 (88,7-96,7)	71,1 (55,5-82,2)	3,6 (2,2-6)	0,09 (0,05-0,17)

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RPP: razón de probabilidad positiva; RPN: razón de probabilidad negativa.

Tabla 2 Valores predictivos para distintas prevalencias

Prevalencia (%)	Valores predictivos positivos (%)			Valores predictivos negativos (%)		
	Citología y colposcopia positivas	Biopsia y colposcopia positivas	Citología y biopsia positivas	Citología y colposcopia negativas	Biopsia y colposcopia negativas	Citología y biopsia negativas
10	24	33	43	100	94	99
20	42	52	63	99	93	98
30	55	65	74	99	92	97
40	65	74	82	98	91	95
50	74	81	87	98	90	93
60	81	87	91	96	87	89
70	87	91	94	95	84	84
80,6	92	95	97	91	77	75
90	96	98	98	82	64	58

En cursiva se exponen los datos de prevalencia del estudio.

par de individuos, uno sano y otro enfermo. A su vez, esto pone de manifiesto que la displasia moderada es el punto de corte que aporta un grado de decisión más acertado.

El análisis estratificado de los indicadores mencionados, según la PCR, para el VPH negativo o positivo, no aportó diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Las mujeres sometidas a estudio diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial, por presentar un alto grado de anomalías citológicas, se benefician del tratamiento con conización con escasas probabilidades de que el diagnóstico haya sido erróneo. Nuestros resultados ponen de manifiesto la alta sensibilidad de la colposcopia ampliada con test de Schiller, lo que la convierte en muy eficiente, por su capacidad de clasificación, con pocos falsos negativos.

Los valores de sensibilidad de la citología y la colposcopia se encuentran en parámetros similares a los publicados por otros autores¹¹⁻¹³, con porcentajes no desdeñables de falsos negativos (del 18 y el 5%, respectivamente), aun en las consultas especializadas. En cambio, la especificidad de ambas es mucho más baja, lo que puede explicarse por el espectro restringido de pacientes de nuestro estudio.

Las pruebas diagnósticas seriadas tienen como finalidad establecer el diagnóstico de CIN. Por tanto, en la clínica, son necesarias unas pruebas en las que, si el resultado es positivo, la probabilidad de que la mujer presente realmente un carcinoma intraepitelial sea muy alta, y análogamente, en el supuesto que la prueba arroje un resultado negativo, la probabilidad de que la paciente esté sana sea también muy alta. En términos formales, lo ideal es que los valores predictivos de cada prueba sean muy elevados, ya que son las medidas de utilidad práctica¹⁴. Es bien conocido que la sensibilidad y la especificidad son números inherentes a las pruebas, en el sentido de que no dependen de la población a la que se apliquen. No ocurre lo mismo con los valores predictivos, que dependen de la prevalencia. En este contexto, la prevalencia preprueba es alta, en torno a un 80%, por lo que obtenemos unos valores predictivos positivos altos y unos valores pre-

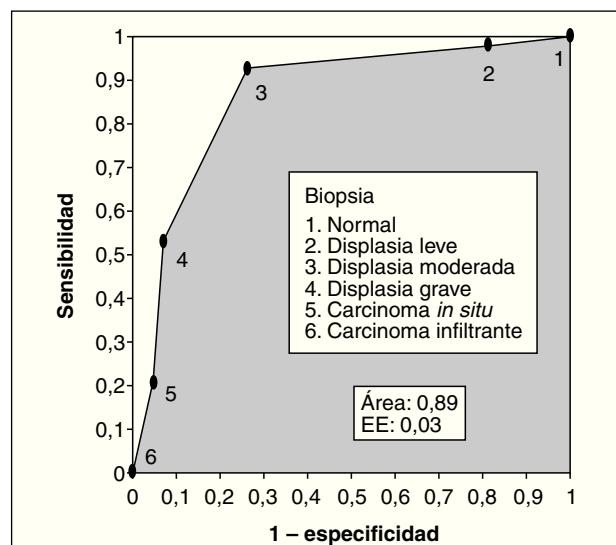


Figura 1. Curva ROC (receiver operating characteristics) de los distintos valores de la biopsia. EE: error estándar.

dictivos negativos bajos. La implicación clínica de estos resultados es que si cualquier prueba es positiva, hay una alta probabilidad de estar ante una neoplasia, por lo que la decisión de realizar tratamiento mediante conización es acertada; sin embargo, ante una prueba negativa hay grandes posibilidades de estar ante un falso negativo y, como consecuencia, no aplicar el tratamiento. Por tanto, en los casos de pruebas negativas es necesario continuar realizando otras en paralelo¹⁰.

Los valores predictivos positivos y negativos aumentan cuando se calculan para la conjunción de 2 pruebas positivas o para 2 pruebas negativas, respectivamente. Con la probabilidad preprueba de nuestro estudio una mujer con colposcopia y citología positivas tiene un 92% de probabilidad de tener una neoplasia, y con estas 2 mismas pruebas negativas, un 91% de no presentarla, sin llegar en ningún caso a diagnosticar o descartar plenamente la enfermedad.

La biopsia es la prueba que aporta, en conjunto, una mayor capacidad en el diagnóstico, según muestra el área bajo la curva ROC, con una exactitud global de clasificación adecuada, y un IC del 95% entre el 83 y el 95%. El punto de corte que llevaría una mejor decisión para someter o no a una mujer a conización es el de displasia moderada.

160

El presente estudio se basa en datos recogidos en al actividad asistencial cotidiana de la unidad de cuello del servicio de ginecología. Al haberse realizado retrospectivamente, en un contexto clínico determinado, la posibilidad de cometer un sesgo de verificación diagnóstica no está descartada, lo que supondría una sobreestimación de la sensibilidad y una infraestimación de la especificidad de manera irreal, por aumentar el número de casos positivos (verdaderos y falsos)^{15,16}; aun admitiendo esta situación, los valores predictivos son los que tienen un mayor interés práctico para el clínico y, como obtenemos unos valores predictivos positivos altos en presencia de una alta sensibilidad, se puede concluir que estamos clasificando a pocas mujeres como falsos positivos. De igual manera, es de interés destacar que nuestros valores son coincidentes con otros autores en situaciones similares de prevalencia¹³.

El sesgo de revisión se evita garantizando que la realización de cada prueba diagnóstica se haga de manera independiente del resultado de la anterior. Esta situación no es improbable en los servicios de anatomía patológica. Las mujeres que tienen mayor

probabilidad de ser clasificadas erróneamente son las que presentan valores en la prueba próximos al punto de corte^{15,16}. Partiendo de que hay un escenario donde no sería imposible este sesgo, parece poco probable, dado el espectro específico de población en la que se realiza el estudio. Esto tiene como contrapartida que la aplicabilidad de los resultados es exclusivamente para la población origen de la muestra: mujeres con SIL de alto grado o cuello con anomalía macroscópica. Las implicaciones de nuestros resultados van en la dirección de mejorar la valoración de estas pacientes y evaluar el protocolo de actuación en ellas.

Se puede concluir, a partir del análisis de los resultados del presente estudio, coincidiendo con otros autores¹⁷, que la asociación de la colposcopia a la citología es eficaz en la detección de las alteraciones neoplásicas del cuello del útero. La actuación y el seguimiento clínico en mujeres con alta sospecha de CIN mediante citología, colposcopia y biopsia, así como la combinación de éstas, aportan una buena seguridad y un rendimiento aceptable en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

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. Allahverdin 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.
3. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;136:810-9.
4. 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.
5. Horn LC, Kuhndel K, Bilek K. Histopathologic correlates of false-positive cytologic findings in the uterine cervix. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:425-30.
6. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dysacaryosis 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.
7. National Cancer Institute. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-4.
8. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)* 1988;90:779-85.
9. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (II). *Med Clin (Barc)* 1988;91:177-83.

10. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Díez de Santos, 1989.
11. Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cito-histological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. *Diagn Cytopathol* 1991;7:477-81.
12. Bondan Tuon FR, Sommer Bittencourt M, Alice Paniche M, Piazetta Pinto A. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames histopatológico e coloscópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev da Assoc Med Bras* 2002;48:2.
13. Theil Mogensen S, Bak M, Dueholm M, Frost L, Ole Knoblauch N, Praest J, et al. Cytobrush and endocervical cu-
rettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:69-73.
14. Silva LC. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
15. Ramos Rincón JM, Hernández Aguado I. Investigación sobre pruebas diagnósticas en medicina clínica. Valoración de la metodología. *Med Clin (Barc)* 1998;111:129-34.
16. Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1143-54.
17. Teale R, Moffit D, Mann H, Luesley M. Management guidelines for women with normal colposcopy after low grade cervical abnormalities: population study. *BMJ* 2000;320:1693-6.