

EFICÁCIA DIAGNÓSTICA DA HISTEROSCOPIA NAS METRORRAGIAS PÓS-MENOPAUSA

José METELLO, Andreia RELVA, Elsa MILHERAS, João COLAÇO, Hélio RETTO

RESUMO

Objectivo: Avaliar a eficácia diagnóstica na nossa unidade para sangramento metrorragia, especialmente no que respeita a lesões proliferativas

Métodos: Foram analisadas 335 histeroscopias realizadas durante os últimos 8 anos na nossa unidade de histeroscopia e o resultado histológico foi comparado com o do examinador. Os resultados foram agrupados em 3 grupos: sem patologia, patologia benigna e patologia proliferativa. Os dados foram analisados por comparação directa, recorrendo ao índice kappa como medida de concordância entre avaliações. Os testes de verosimilhança e o valor da probabilidade pós-teste foram determinados para avaliar a eficácia da histeroscopia.

Resultados: A idade média das mulheres foi de 61,5 anos, variando entre os 36 e os 88. A histologia foi concordante com atrofia em 42,1% dos exames, com pólipo em 43,3%, com fibromioma sub-mucoso em 5%, com lesões hiperplásicas em 4,8% e com carcinoma em 4,8%. No global o valor do índice Kappa foi de 0,831 correspondendo a um nível de concordância excelente. Relativamente a lesões proliferativas (hiperplasia + carcinoma vs só carcinoma) e comparativamente com a histologia, a sensibilidade da histeroscopia foi de 78,1% vs 81,3%; a especificidade de 95,7% vs 98,7%. A razão de verosimilhança positiva foi de 18,2 vs 64,8 e a negativa de 0,23 vs 0,19. A probabilidade pós-teste positivo subiu para 66% vs 76% e pós-teste negativo desceu para 2,4% vs 0,95%. Não foram identificados casos de carcinoma em mulheres com o diagnóstico histeroscópico de atrofia. No entanto 3,9% das lesões diagnosticadas como pólipos mostraram ser lesões proliferativas em histologia.

Conclusão: Na nossa unidade a histeroscopia é um procedimento eficaz no diagnóstico de metrorragia pós-menopausa, com resultados concordantes com a literatura. O diagnóstico de atrofia ou a exclusão de lesão proliferativa na histeroscopia foi suficiente para excluir carcinoma em 301 de 302 histeroscopias (erro de 0,33%). Os pólipos deverão ser abordados como potenciais lesões proliferativas. Apesar deste bons resultados, acreditamos que todos os resultados histeroscópicos deverão ser consubstanciados por histologia.

J.M., A.R., E.M., J.C., H.R.:
Unidade de histeroscopia. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Garcia Orta. Almada

© 2008 CELOM

SUMMARY

HYSTEROSCOPIC DIAGNOSTIC ACCURACY IN POST-MENOPAUSAL BLEEDING

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of hysteroscopy at our unit for postmenopausal bleeding, specially concerning proliferative lesions.

Methods We analyzed the results of 335 hysteroscopies that were done during the last 8 years in our hysteroscopic unit and we compared the hysteroscopic diagnosis with the biopsy result done during the procedure. Data were group according to pathologic findings in three groups normal, proliferative lesions and benign lesions. Data were analyzed by direct comparison. Sensitivity and specificity were calculated, Kappa index was used to access the inter-rater reliability, and likelihood ratio and the post test probability were used to analyze the true value of hysteroscopy.

Results: Women were aged between 36 and 88 years, with an average of 61,5. Histological diagnosis was atrophy in 42,1% patients, polyps in 43,3%, sub-mucous fibromioma in 5%, hyperplasic lesions in 9,6%, half of them being carcinomas. Overall Kappa index for the 3 groups was 0,831 which is in line with excellent agreement.

Concerning proliferative lesions (hyperplasia + carcinoma vs carcinoma alone) and comparing to histology, sensitivity was 78,1% vs 81,3%; specificity 95,7% vs 98,7%. The positive likelihood ratio was 18,2 vs 64,8 and the negative likelihood ratio was 0,23 vs 0,19. The probability post positive test was 66% vs 76% and the probability post negative test was 2,4% vs 0,95%. No cases of carcinoma were identified among the 129 women diagnosed as having atrophy. However 3,9% of all the lesions regarded as being polyps at the histerocopy proved to be proliferative lesions at histeroscopy.

Conclusion: Histerocopy at our unit is a high accurate procedure concerning post menopausal endometrial bleeding, with its results being in line with the literature. Diagnosing atrophy or excluding a proliferative lesion by the observer was highly predictive of a negative carcinoma in the histology. Using this argument whenever a proliferative lesion was excluded only 1 in 302 histeroscopies hid a carcinoma. Polyps should be regarded as possible proliferative lesions. Despite this results we believe a biopsy should always be undertaken no matter the observer's diagnosis.

INTRODUÇÃO

O carcinoma do endométrio é a neoplasia mais comum do trato genital feminino e em países como os EUA é a quarta causa de cancro na mulher e a oitava neoplasia no que respeita a mortalidade. Calcula-se que 2% a 3% das mulheres desenvolvam carcinoma endometrial durante a sua vida¹, sendo diagnosticados na grande maioria (94%) após os 50 anos e muito raramente abaixo dos 35. A incidência sobe abruptamente até ao grupo 60-69 anos, diminuindo a partir dos 80 anos². Cerca de 90% das mulheres com neoplasias do endométrio apresentam-se com metrorragia. Por outro lado calcula-se que 15-20% das hemorragias pós-menopausa tenham subjacente uma lesão proliferativa- hiperplasia ou carcinoma³⁻⁵.

O método clássico de investigação do endométrio – dilatação e curetagem – consegue retirar material representativo de apenas cerca de 60% do endométrio, falhando muitas vezes lesões focais como pólipos e miomas sub-mucosos^{6,7}. Por outro lado o uso de cânulas plásticas como a Pipelle®, tem apresentado taxas de sensibilidade e especificidade na ordem dos 99,6% e 91% respectivamente⁸.

A abordagem mais comum à metrorragia pós-menopausa tem sido a ecografia associada a biópsia aspirativa. No entanto começaram já a surgir trabalhos demonstrando uma relação custo/efectividade favorável na utilização da ecografia associada a histeroscopia como abordagem inicial desta situação⁹. Ainda que discutível, este método só tem sentido se for assegurada uma boa correlação entre os achados histológicos e a histopatologia.

O objectivo deste trabalho foi investigar a eficácia diagnóstica da histeroscopia como método de estudo da cavidade uterina na metrorragia pós-menopausa, na nossa unidade, especialmente no que respeita a lesões proliferativas.

MATERIALE MÉTODOS

Os autores realizaram um estudo retrospectivo com 335 doentes submetidas a histeroscopia entre 1996 e 2006. Os resultados avaliados foram em primeiro lugar a concordância global da histeroscopia comparativamente com os achados histopatológicos e a eficácia diagnóstica de doença proliferativa, especialmente carcinoma, comparativamente com a literatura. Secundariamente procurou-se avaliar a eficácia diagnóstica de patologia benigna intracavitária.

Os critérios de inclusão foram: mulheres submetidas a histeroscopia, por metrorragia pós-menopausa que durante o exame realizaram biópsia endometrial ou fizeram Pipelle® imediatamente a seguir, independentemente de estarem ou não submetidas a qualquer terapêutica hormonal de substituição. Foram excluídas todas as mulheres com suspeita de sangramento não intra-uterino, com dispositivos intra-uterinos, submetidas a tamoxifeno e todas aquelas em que a histeroscopia foi interrompida antes de uma conclusão definitiva.

As histeroscopias foram todas realizadas em ambulatório, recorrendo a analgesia local, ou mesmo sem qualquer analgesia. Para a realização das histeroscopias utilizaram-se ópticas Richard Wolf 8974.401®, fonte de luz Storz xénon-lightsource-615® e bainhas Richard Wolf

8974.251®. O meio de distensão foi o soro fisiológico ou o CO₂. As biópsias foram obtidas através de pinça de biópsia, de Versapoint® ou biópsia aspirativa com Pipelle®.

Os resultados das biópsias e da histeroscopia foram subdivididos em três grupos: normal se endométrio atrofico e sem alterações intra-cavitárias; patologia proliferativa se hiperplasia ou carcinoma e patologia benigna se pólipos ou fibróides.

Como medida de concordância global utilizou-se o índice Kappa e nos três grupos aferiu-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, teste de razão de verosimilhanças e o valor preditivo pós-teste negativo, teste de razão de verosimilhanças e o valor preditivo pós-teste.

RESULTADOS

As 335 mulheres apresentavam idades compreendidas entre 36 e 88 anos (Quadro 1) com média de 61,5 e desvio padrão de 8,7.

Quadro 1 – N° mulheres por grupo etário

Idade	N° de mulheres
< 50	21
51-60	157
61-70	105
71-80	45
> 81	7

O índice de concordância Kappa foi calculado tendo em conta 2 contextos. Quando considerada a divisão em três categorias: normal, patologia benigna e patologia pro-

Quadro 3 – Análise da eficácia diagnóstica da histeroscopia

	Normal	Patologia Benigna	Patologia Proliferativa	Hiperplasia	Carcinoma
Incidência	42,1%	48,4%	9,6%	4,8%	4,8%
Sensibilidade	82,5%	91,1%	78,1%	56,3%	81,3%
Especificidade	98,5%	97,6%	95,7%	96,2%	98,7%
valor preditivo negativo	89,0%	91,6%	97,6%	97,8%	99,1%
valor preditivo positivo	97,4%	97,5%	65,8%	42,9%	76,5%
razão de verosimilhanças positiva	54,4	38,02	18,2	15	64,8
razão de verosimilhanças negativa	0,18	0,09	0,23	0,45	0,19
probabilidade pós-teste positivo	97%	97%	66%	43%	76%
probabilidade pós teste negativo	11%	7,8%	2,4%	2,2%	0,95%

Quadro 2 – frequência dos achados histopatológicos e histeroscópicos

	Biopsia		Histeroscopia	
	n	%	n	%
Atrofia	141	42,1%	129	38,5%
Pólipo	145	43,3%	152	45,4%
Fibroma	17	5,1%	16	4,8%
Hiperplasia	16	4,8%	21	6,3%
Carcinoma	16	4,8%	17	5,1%

liferativa obteve-se um índice 0,831 (IC 95% [0,746;0,917]). Quando considerada a divisão em cinco categorias: normal, pólipo, fibroma, hiperplasia, carcinoma, obteve-se um índice 0,793 (IC 95% [0,718;0,867]).

Os achados histeroscópicos (Quadro 2) mostraram uma frequência de 45,4% para pólipo (n = 152), 38,5% para atrofia endometrial (n = 129), 4,8% para fibromas sub-mucosos (n = 16), 6,3% para hiperplasia (n = 21) e 5,1% para carcinoma (n = 17). Quanto aos achados histopatológicos, verificou-se em 43,3% a presença de pólipo (n = 145), em 42,1% atrofia endometrial/material escasso (n = 141), em 5,1% fibromas (n = 17), em 4,8% hiperplasia (n = 16) e noutros 4,8% carcinoma (n = 16).

Verificou-se que três carcinomas histopatologicamente diagnosticados não foram correctamente identificados por histeroscopia, sendo que num caso foi-lhe atribuído o diagnóstico de pólipo e em dois de hiperplasia. Por outro lado, as sete hiperplasias que não foram identificadas correcta-

mente por histeroscopia, tiveram um diagnóstico de pólipo (5), carcinoma (1) e atrofia (1). Os valores de análise da histeroscopia figuram no Quadro 3.

A sensibilidade para detectar lesões proliferativas foi de 78,1% (56,3% para hiperplasia e 81,3% para carcinoma), a especificidade de 95,7% (96,2% para hiperplasia e 98,7% para carcinomas), um VPP de 65,8% (42,9% para hiperplasia e 76,5% para carcinomas) e um VPN de 97,6% (97,8% para hiperplasia e 99,1% para carcinoma). Quanto à razão de verosimilhança positiva, foi de 18,2 (15 para hiperplasia vs 64,8 para carcinoma) e a de verosimilhança negativa foi de 0,23 (0,45 para hiperplasia vs 0,19 para carcinoma).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliado um grupo de mulheres pós-menopausicas com metrorragia que realizaram a histeroscopia por metrorragia persistente. Nesta população de 335 mulheres, verificou-se que 42,1% sangravam por atrofia, 48,4% apresentavam patologia intracavitária benigna (destes, cerca de 85% eram pólipos) e 9,6% lesões proliferativas (50% hiperplasias e 50% carcinomas).

O índice Kappa é uma medida estatística que permite testar a concordância entre duas avaliações, tendo em conta a probabilidade prévia de um determinado achado e os resultados são comparados com valores padrão publicados por Landis JR¹⁰. Neste estudo os achados histeroscópicos foram agrupados de duas formas. Primeiro, em três categorias: normal, patologia benigna e patologia proliferativa e sendo o valor do índice Kappa de 0,831, que segundo o Quadro referido ronda entre concordância substancial e a perfeita. Se forem consideradas as cinco categorias: normal, pólipo, fibroma, hiperplasia, carcinoma, o valor de Kappa diminui ligeiramente para 0,793 – indicando concordância substancial.

Outra medida utilizada foi a taxa de verosimilhança positiva e negativa. Trata-se de uma medida que incorpora tanto a sensibilidade como a especificidade de um teste, para estimar de que forma esse teste irá modificar a probabilidade de um determinado doente ter (se positiva) ou não ter (se negativa) uma doença. Esta taxa, quando combinada com a prevalência de uma determinada doença numa população (probabilidade prévia ao teste) permite-nos quantificar o efeito do teste diagnóstico, através do cálculo da probabilidade pós-teste, que não é mais do que a probabilidade de determinado doente ter uma determinada doença quando o teste diagnóstico é positivo, ou a probabilidade de não a ter quando o teste diagnóstico é negativo. Recorremos a estas medidas para comparar a eficácia diagnóstica do carcinoma endometrial com uma

metanálise¹ publicada em 2002 sobre histeroscopia na pós-menopausa, que envolveu um total de 65 estudos contemplando mais de 25 000 mulheres. Segundo esta metanálise, verificou-se uma grande variabilidade nos valores da sensibilidade inter-estudos analisados para a detecção de carcinoma com uma média de 86,4%, comparativamente com 81,3% no nosso estudo; uma especificidade de 99,2% vs 98,7%, uma razão de verosimilhanças positiva de 60,9 vs 64,8 e uma razão de verosimilhanças negativa de 0,15 vs 0,19%. Na nossa amostra, uma razão de verosimilhanças positiva de 64,8 foi suficiente para aumentar a probabilidade pré-teste de 4,8% de carcinoma para 76% (71,8% na metanálise já referenciada) após uma histeroscopia sugestiva de carcinoma. Por outro lado a razão de verosimilhanças negativa foi de 0,19, o que diminui a probabilidade pré-teste de 4,8% para 0,95% (0,6% na metanálise) na presença de uma histeroscopia não sugestiva. Estes valores implicam que por cada 105 com histeroscopias negativas para carcinoma, uma delas terá sido erradamente diagnosticada e que 76% das doentes com lesões suspeitas terá mesmo um carcinoma. Na nossa população três carcinomas histologicamente confirmados foram confundidos histeroscopicamente com hiperplasias (2) e pólipo (1).

Quanto à eficácia diagnóstica para patologia proliferativa, o mesmo estudo mostrou uma eficácia diagnóstica menor, com uma sensibilidade de 78,0% vs 78,1% na nossa população; especificidade de 95,8% vs 95,7%; uma razão de verosimilhanças positiva de 10,4 vs 18,2 e uma razão de verosimilhanças negativa de 0,24 vs 0,23. A probabilidade pós-teste positivo nesta metanálise aumentou para 55,2% a probabilidade de se constatar histopatologicamente uma lesão proliferativa vs 66% na nossa amostra. E no caso de teste negativo diminui para 2,8% vs 2,4% na nossa população. As sete hiperplasias que não foram identificadas correctamente por histeroscopia, tiveram um diagnóstico de pólipo (5), carcinoma (1) e atrofia (1).

Se considerarmos todas as lesões que na histeroscopia sejam sugestivas de patologia proliferativa como carcinomas potenciais, a sensibilidade deste exame aumenta de 81,3% para 93,8%, com uma especificidade de 94,7%. Naturalmente que esta maior abrangência condiciona uma redução da razão de verosimilhança positiva de 64,8 para 17,6 permitindo uma melhoria na razão de verosimilhança negativa de 0,19 para 0,066. Traduzindo estes dados, reduzindo a probabilidade pós-teste positivo de 76% para 47%, obtém-se uma probabilidade pós-teste negativa de cerca de 0,33%. Ou seja, na nossa população se utilizarmos o critério ausência de lesão proliferativa para excluir carcinoma, verificamos que apenas um doente em 302 com histeroscopias negativas terá um carcinoma, tendo em con-

ta que apenas 47% dos doentes com histeroscopia positiva terão um carcinoma histopatologicamente diagnosticado.

Apesar destes resultados, em nosso entender e independentemente do critério utilizado, estes valores são suficientes para justificar uma biópsia em todas as mulheres, mesmo na presença de histeroscopias inocentes, e tendo em conta o optimismo que um resultado negativo para carcinoma ou para patologia proliferativa pode traduzir.

Por outro lado no contexto de patologia benigna, tantos pólipos com fibromas passam muitas vezes despercebidos em ecografia ou em curetagens. No nosso estudo a histeroscopia mostrou grande eficácia diagnóstica. As razões de verosimilhança positiva e negativa, permitiram modificar a probabilidade pré-teste de 48,4% após-histeroscopia positiva para 97% e no caso de histeroscopia negativa reduzi-la para 7,8%. No entanto seis dos 152 pólipos (3,9%) diagnosticados na histeroscopia revelaram-se lesões proliferativas na histopatologia. Não se verificou nenhum caso semelhante nos diagnósticos de fibromas com componente intra-cavitário. Na nossa opinião a importância de realizar polipectomias no caso destes serem identificados fica reforçada, não só pelo risco referenciado na literatura de malignização de um pólipo, mas também porque lesões proliferativas podem ter um aspecto morfológico que as confunda com pólipos.

Por outro lado em nenhum caso de atrofia biopsado foi identificado um carcinoma, no entanto foi detectada uma situação de hiperplasia. Este facto reforça a ideia que apesar de um exame normal, a biópsia histero-guiada ou aspirativa deverá ser efectuada sempre.

CONCLUSÃO

A histeroscopia diagnóstica de ambulatório na nossa instituição é um procedimento com elevada eficácia diagnóstica, com resultados semelhantes aos obtidos em outras instituições.

A sensibilidade máxima para detectar carcinoma é obtida quando se buscam lesões proliferativas (93,8%) e não apenas carcinoma. Neste contexto em apenas 0,33% das histeroscopias negativas para lesão proliferativa se identificou um carcinoma (1:302).

Na população estudada, lesões histeroscopicamente sugestivas de pólipos em 3,9% dos casos eram na histopatologia lesões proliferativas.

Apesar dos nossos resultados, tendo em conta a ele-

vada taxa de cura para doentes diagnosticados em fases precoces e considerando a quase ausente morbidade de uma biópsia realizada em contexto de histeroscopia, pensamos ser importante a sua execução mesmo na sequência de histeroscopias negativas para lesão maligna.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se a todo o pessoal médico, de enfermagem e auxiliares que tornaram este trabalho possível, especialmente à equipa de Patologistas do Serviço de Anatomia Patológica sem os quais este trabalho não seria concluído.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-130
2. Office for National Statistics, Cancer Statistics registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2003, England. Series MBI no.34 National Statistics: London 2006
3. FORTIER KJ: Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29(2):440-5
4. LIDOR A, ISMAJOVICH B, CONFINO E, DAVID MP: Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(1):41-3
5. HAWWA ZM, NAHHAS WA, COPENHAVER EH: Postmenopausal bleeding *Lahey Clin Found Bull* 1970;19(2):61-70
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of Post-Menopausal Bleeding. Section 5: Interpretation of transvaginal ultrasound (TVUS). <http://www.sign.ac.uk> [Acedido em 28 de Maio de 2007]
7. SMITH-BINDMAN R, KERLIKOWSKA K, FELDSTEIN VA: Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280(17):1510-7
8. POLENA V, MERGUI JL, ZERAT L, SANANES S: The role of Pipelle® Mark II sampling in endometrial disease diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Oct 6 [Epub]
9. LOTFALLAH H, FARAG K, HASSAN I, WATSON R: One-stop hysteroscopy clinic for postmenopausal bleeding. *J Reprod Med* 2005;50(2):101
10. LANDIS JR, KOCH GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174
11. CLARK TJ, VOIT D, GUPTA JK, HYDE C, SONG F, KHAN KS: Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288(13):1610-21



Hospital Garcia Orta, Almada