

Original

Estudio retrospectivo de citologías cervicovaginales diagnosticadas de displasia sin confirmación histológica: problemas diagnósticos

P. San Miguel, C. Gómez, M. Reguera, C. Canal, I. Antón, J.A. Ortiz-Rey,
C. Álvarez y A. de la Fuente

Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico POVISA, Vigo (Pontevedra).

SUMMARY

*Background: Papanicolaou cytology represents the most effective technique for preventing and detecting precancerous conditions of the uterine cervix, but discrepancies between Papanicolaou smear and cervical biopsy are still a reason for different quality controls in the cytology laboratory. Materials and methods: A pathologist and three cytology technicians reviewed 48 cases of cervical smears that showed a lack of correlation with the biopsy: the biopsy was negative and the smear positive. Results: In the majority of cases, the diagnosis of the smear and the biopsy were confirmed on review. The discrepancies were attributed to the following sampling error (56%), interpretative error (21%), screening error (15%) and combined sampling and interpretative errors (8%). Conclusions: The inter-observer correlation is much greater for HSIL than for LSIL. The sampling error was the most frequent; these results suggest that in some cases the cytology can be more representative than the biopsy. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 25-31.***

Key words: Quality control - Cytology - Sampling error - Interpretative error - Dysplasia

RESUMEN

*Introducción: La citología es la técnica diagnóstica más eficaz para detectar lesiones precancerosas de cérvix; sin embargo, la presencia de errores en el screening citológico sugiere emplear distintos controles de calidad en nuestros laboratorios. Material y métodos: Tres citotécnicos y un patólogo revisamos 48 citologías cervicovaginales con diagnóstico de displasia en la citología que no fue confirmado en la biopsia. Resultados: En la mayoría de los casos el diagnóstico (citología y biopsia) se confirmó en la revisión. Las discrepancias diagnósticas se atribuyeron a los siguientes tipos de errores: de muestreo (56%), de interpretación (21%), de screening (15%), y una combinación de error de muestreo y de interpretación (8%). Conclusiones: La correlación interobservador es mayor en la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) que en la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), y el error de muestreo fue el más frecuente. Este último resultado sugiere que en estos casos la citología puede ser más representativa que la biopsia. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 25-31.***

Palabras clave: Control de calidad - Citología - Error de muestreo - Error de interpretación - Displasia

INTRODUCCIÓN

La citología cervicovaginal es un método diagnóstico de *screening* poco agresivo, rápido, sencillo y de bajo coste, por lo que permite identificar en poco tiempo la mayor parte de la enfermedad y estudiar a grandes poblaciones de riesgo (1, 2). Tiene como objetivo interpretar células exfoliadas de los epitelios de revestimiento para el diagnóstico precoz de lesiones neoplásicas y preneoplásicas, detectando los cambios displásicos que caracterizan a estas lesiones.

Sin embargo, y a pesar de ser ésta la técnica más útil, está ampliamente descrita la presencia de diferentes errores en el *screening* citológico (3-8), de forma que la correlación citohistológica ha sido propuesta por el Colegio Americano de Citología como un excelente método de control de calidad en los laboratorios de citología (9, 10) para reducir nuestros errores (6, 11). Por esto hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de las citologías diagnosticadas de lesión intraepitelial escamosa en nuestro centro, analizando especialmente aquellos casos en que no se confirmó el diagnóstico en la biopsia, con la finalidad de: primero, conocer la correlación diagnóstica entre tres citotécnicos y un patólogo de nuestro servicio, y, en segundo lugar, valorar los diferentes tipos de errores en el *screening* citológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente 217 citologías cervicovaginales diagnosticadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico POVISA como lesión intraepitelial escamosa y de las cuales se disponía de estudio histológico posterior. El período de reclutamiento comenzó en el año 1988, y el seguimiento finalizó en noviembre de 1999. Se excluyeron de la muestra a las mujeres cuyo diagnóstico citológico de displasia fue confirmado en la biopsia, quedando constituida finalmente por 48 pacientes (22%) que fueron diagnosticadas en la biopsia de cérvix como cambios reactivos.

El control de cada paciente consistió en la revisión retrospectiva de todas las citologías y biopsias de cérvix que las pacientes presentaban hasta el momento del cierre del estudio. La revisión del diagnóstico de las citologías fue realizada por tres citotécnicos y un patólogo, sin conocer en ningún caso los diagnósticos previos de

las mismas, reclasificándose los casos en los siguientes grupos según el Sistema Bethesda (12):

- Cambios reactivos.
- Atipia escamosa de naturaleza indeterminada (ASCUS).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL).
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).

Además de la revisión de la citología, en cada control se procedió a la revisión de la biopsia por el patólogo.

Una vez revisados los diagnósticos de las citologías, los diferentes tipos de errores se clasificaron en los siguientes grupos:

- Error de muestreo: cuando los diagnósticos previos de la citología y biopsia coinciden con el diagnóstico después de la revisión.
- Error de interpretación: cuando las células previamente evaluadas por el citotécnico y/o patólogo como displásicas o no son interpretadas de forma diferente después de la revisión diagnóstica.
- Error de *screening*: cuando las células preneoplásicas o neoplásicas han pasado desapercibidas durante el *screening* citológico y se evalúan después de la reclasificación diagnóstica.
- Una combinación de varios errores.

Los errores en los diagnósticos de la biopsia se clasificaron en:

- Sobrevalorados o falsos positivos: cuando la biopsia tiene menor grado de displasia del que se había diagnosticado previamente.
- Infravalorados: cuando la biopsia tiene mayor grado de displasia del que se había diagnosticado previamente.

Las citologías revisadas estaban extendidas por el ginecólogo según el método convencional, y se tiñeron con el método de Papanicolaou. Después de esta revisión se excluyeron de la muestra aquellas citologías y/o biopsias que no podían valorarse correctamente por una deficiente celularidad (especialmente ausencia de células endocervicales), alteración en la fijación o en la extensión.

RESULTADOS

Las pacientes eran mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 78 años (media 40 años). En las 217 cito-

logías cervicovaginales diagnosticadas de displasia en 48 casos (22%), el diagnóstico no se confirmó en la biopsia de cérvix, siendo el diagnóstico final de ésta de cambios reactivos.

En las 169 citologías cervicovaginales diagnosticadas de displasia cuyo diagnóstico se confirmó en la biopsia, la proporción de biopsias realizadas en estas pacientes fue de 1,3 (1,2 en las citologías diagnosticadas de LSIL y 1,5 en las diagnosticadas de HSIL).

De las 48 citologías cervicovaginales sin correlación citohistológica objeto de este trabajo, el número medio de biopsias por paciente fue de 1 tanto para las diagnosticadas de LSIL (34 casos) como para las diagnosticadas de HSIL (14 casos). El 50% de los casos diagnosticados de LSIL tenían una citología diagnosticada de displasia, y el resto disponían de un máximo de tres citologías con este diagnóstico. De las citologías diagnosticadas de HSIL, el 75% tenían en nuestro servicio una única citología, y las demás incluían como máximo dos citologías con este diagnóstico. En ningún caso se confirmó el diagnóstico de displasia con la biopsia, ya que fue una condición imprescindible para la inclusión del caso en este trabajo, a pesar de los 12 años de seguimiento en algunas pacientes.

De los 48 casos revisados, 34 (16%) habían sido diagnosticados de LSIL inicialmente. En la revisión, el patólogo reconsideró el diagnóstico en 17 de ellos (50%) como cambios reactivos, manteniendo el diagnóstico de LSIL en el resto (50%). Tomando como media los diagnósticos de los citotécnicos para los casos diagnosticados previamente de LSIL, se observó que 15 casos (44%) se revaluaron como cambios reactivos, 4,7 casos (14%) como ASCUS, 13,3 casos (39%) como LSIL y un caso (3%) como HSIL (Tabla 1 y Fig. 1).

Los 14 casos restantes (6%) fueron diagnosticados inicialmente como HSIL. Ninguno de ellos se reconsi-

deró en la revisión como cambios reactivos ni como ASCUS, tanto por los diferentes citotécnicos como por el patólogo. Éste etiquetó en la revisión cinco casos (35,7%) como LSIL y nueve (64,3%) como HSIL. Los citotécnicos consideraron para los mismos grupos 4,6 (33,3%) y 9,4 (66,7%) casos como LSIL y HSIL, respectivamente (Tabla 2 y Fig. 2).

En la revisión de todas las biopsias se confirmó el diagnóstico inicial de cambios reactivos. Los falsos negativos no pudieron detectarse en este trabajo, ya que la condición imprescindible para la inclusión de las pacientes en el estudio fue que en las biopsias no se confirmara el diagnóstico de displasia, que previamente había sido realizado en las citologías.

En nuestra muestra la causa más frecuente de error diagnóstico fue el error de muestreo en 31 casos (64%). Este porcentaje fue más relevante en aquellos casos diagnosticados de HSIL en la primera citología (14 casos [100%]) que en las diagnosticadas de LSIL (17 casos [50%]). Así, hemos comprobado que en estos casos, a pesar de no mostrar displasia en la biopsia, nuestro diagnóstico citológico sigue siendo el mismo (Tabla 3 y Fig. 3).

El segundo error más frecuente en nuestro estudio fue el error de interpretación en 14 casos (29%). Este error lo encontramos exclusivamente en aquellas citologías diagnosticadas previamente de LSIL (diez casos) o asociado a un error de muestreo (cuatro casos) en los casos diagnosticados de HSIL. En las lesiones donde se observó un mayor grado de discordancia diagnóstica fue entre los diagnósticos de cambios reactivos, ASCUS y LSIL, situaciones donde pensamos que la subjetividad, la experiencia y los datos clínicos de la paciente contribuyen directamente en el diagnóstico final. El tercer error más frecuente fue el error de *screening*, en siete casos (15%), y, por último, en cuatro casos diagnóstica-

Tabla 1. Resultados después de la revisión diagnóstica en citologías cervicovaginales con el diagnóstico previo de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL).

Diagnóstico previo	Revisor	Diagnóstico después de revisión			
		Reactivo	ASCUS	LSIL	HSIL
LSIL	Patólogo	17	0	17	0
	Citotécnico 1	13	2	16	3
	Citotécnico 2	20	0	14	0
	Citotécnico 3	12	12	10	0

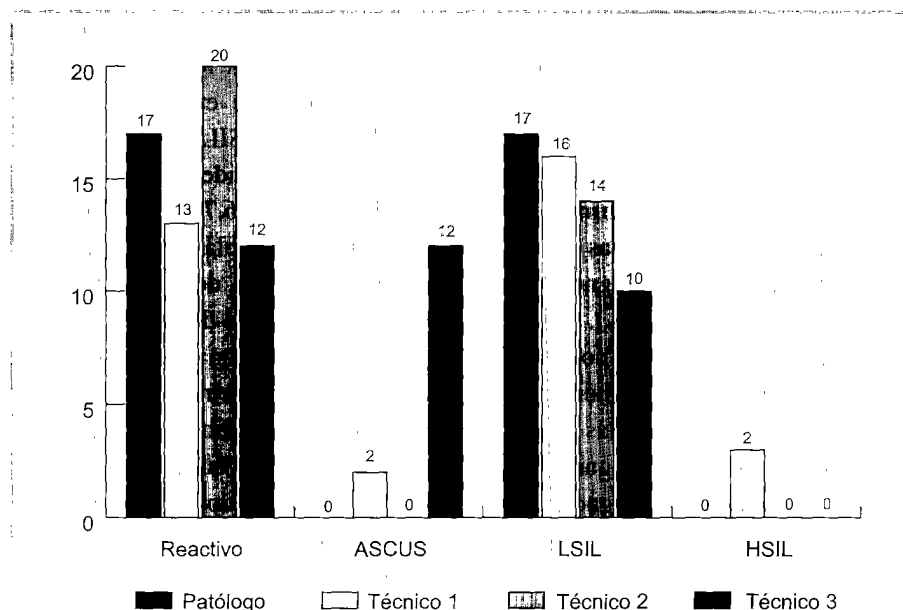


Figura 1. Distribución de los distintos diagnósticos en las citologías cervicovaginales previamente diagnosticadas de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado después de la revisión según los diferentes técnicos y patólogo.

dos previamente de HSIL se demostró un error de muestreo y de interpretación. En todos estos casos se diagnosticó después de la revisión diagnóstica de LSIL (Tabla 3 y Fig. 3).

DISCUSIÓN

En los últimos años la citología cervicovaginal ha experimentado un incremento casi exponencial que se relaciona con las evidencias que prueban el efecto carcinogénico del virus del papiloma humano (HPV), y la detección por el estudio citológico de las anomalías pre-

malignas que anteceden al carcinoma de cérvix (1, 2). Con el aumento del número de estudios, los criterios para el diagnóstico de los casos que se encuadran en el espectro cambios reactivos-ASCUS-LSIL-HSIL se han mejorado y normalizado, lo que facilita la consecución de una buena correlación entre el diagnóstico citológico y el histológico.

No obstante, muchos casos que se diagnostican como displásicos en citología no son confirmados en la biopsia, ocasionando una posible pérdida de credibilidad en la citología vaginal por parte del ginecólogo. Con este estudio pretendemos, entre otras cosas, revisar nuestra experiencia en este campo en los últimos 12 años,

Tabla 2. Resultados después de la revisión diagnóstica en citologías cervicovaginales con el diagnóstico previo de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).

Diagnóstico previo	Revisor	Diagnóstico después de revisión			
		Reactivo	ASCUS	LSIL	HSIL
HSIL	Patólogo	0	0	5	9
	Citotécnico 1	0	0	5	9
	Citotécnico 2	0	0	4	10
	Citotécnico 3	0	0	5	9

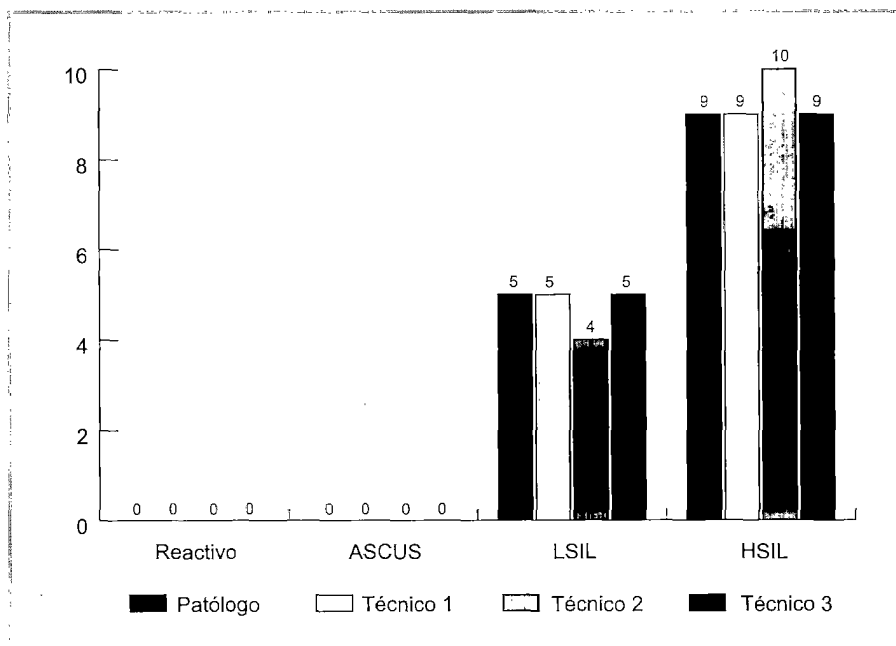


Figura 2. Distribución de los distintos diagnósticos en las citologías cervicovaginales previamente diagnosticadas de lesión intraepitelial escamosa de alto grado después de la revisión según los diferentes técnicos y patólogo.

revaluando las citologías en las que no se demostró correlación citohistológica sin conocer su diagnóstico final para intentar precisar si la fuente de la discordancia se encontraba en la falta de criterios estándar que existía hace años, o si, por el contrario, existe un alto porcentaje de displasias en las citologías que no se confirman con la biopsia, bien por problemas de interpretación o *screening* en la citología, por mala representatividad de la biopsia, o porque existe un porcentaje de casos cuyos hallazgos citológicos inducen a confusión y a una sobreinterpretación de los mismos. Además, tradicionalmente la mayoría de los estudios de controles de calidad en la citología cervicovaginal han pretendido evaluar los falsos negativos (4, 8, 13, 14). Con este trabajo nosotros pre-

tendemos evaluar fundamentalmente los falsos positivos, que están insuficientemente representados en la literatura (13).

En nuestra serie, todos los casos que se habían diagnosticado como HSIL en la citología fueron reevaluados al menos como LSIL (34%), y en la mayoría (66%) se mantuvo el diagnóstico previo de HSIL, lo que sugiere que los criterios para las displasias moderadas-graves son bastante reproducibles entre observadores y están muy extendidos con la introducción del Sistema Bethesda (Tabla 2 y Fig. 2). Otro aspecto de interés en estos casos es su diagnóstico final en la biopsia como cambios reactivos, una discordancia que parece acentuarse al no existir en la mayoría de los casos un cambio

Tabla 3. Distribución de los distintos tipos de errores en nuestra serie.

Tipos de errores	Diagnóstico previo en la citología		
	LSIL (34 casos)	HSIL (14 casos)	Nº total (48 casos)
Error de muestreo	17 casos (50%)	10 casos (71%)	27 casos (56%)
Error de interpretación	10 casos (29%)	0 casos	10 casos (21%)
Error de <i>screening</i>	7 casos (21%)	0 casos	7 casos (15%)
Combinación de errores: muestreo + interpretación	0 casos	4 casos (29%)	4 casos (8%)

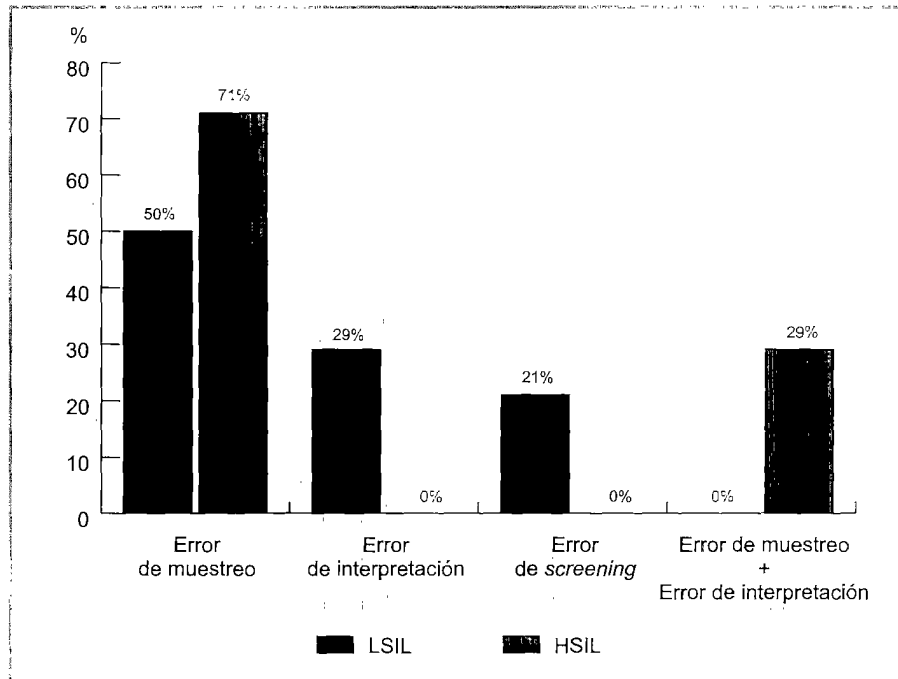


Figura 3. Distribución de los errores en la citología en nuestra serie.

en el diagnóstico tras la reevaluación diagnóstica en la citología. Pensamos que esto puede deberse a dos motivos: un error de muestreo, que es el más frecuente en las citologías diagnosticadas de HSIL, lo cual puede ser debido a que la lesión displásica sea focal o esté localizada en el canal endocervical y no esté representada en el material remitido en la biopsia; o bien a que exista una sobreinterpretación de los cambios reactivos, es decir que se trate de un falso positivo.

Finalmente, es destacable la alta concordancia tanto entre patólogo y citotécnicos como entre los últimos para los casos diagnosticados de HSIL, lo que parece indicar una fácil reproducibilidad de sus criterios diagnósticos en estas lesiones.

En cuanto a las citologías diagnosticadas de LSIL, los problemas diagnósticos son mayores que en las diagnosticadas de HSIL, tanto por las divergencias diagnósticas en la revisión como entre los diferentes observadores, como está ampliamente descrito en la literatura (10, 15). Además pensamos que en el diagnóstico definitivo de las lesiones de bajo grado de displasia interviene también la subjetividad del observador, la edad de la paciente, así como otros datos clínicos de la misma. Finalmente está descrita en la literatura, especialmente en las lesiones de bajo grado, la regresión de las mismas (16). Conti-

nuando con nuestros resultados el error más frecuente en los casos diagnosticados de LSIL fue el de muestreo, seguido del error de interpretación y de screening.

Por otra parte, hemos comprobado cómo el número de biopsias es inferior en las pacientes en quienes no se demostró displasia en la biopsia que en aquellas en las que sí se confirmó. Estos datos fueron más relevantes en las citologías diagnosticadas de HSIL, donde el número medio de biopsias en las pacientes diagnosticadas de displasia o no en la biopsia fue de 1,5 y 1, respectivamente. Estos datos sugieren que la biopsia no es el patrón oro de la citología ginecológica, y que aquellos casos en que la biopsia es negativa no deben ser interpretados como falsos positivos por el ginecólogo, sobre todo si el patólogo considera que la causa de discordancia citohistológica es un error de muestreo, que es el más frecuente en nuestra serie.

En cualquiera de los casos, pensamos que en los falsos positivos en que la biopsia es negativa y el diagnóstico citológico de displasia se sigue confirmando después de la revisión citológica retrospectiva, la paciente debe ser controlada mediante repetición de la citología, de la biopsia, o bien realizarse determinación de HPV con técnicas de hibridación *in situ* o biología molecular para descartar completamente una lesión preneoplá-

sica (14, 17, 18), y no indica que los falsos positivos en la citología siempre sean un error en el *screening* citológico (13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL y cols. *Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85*. Br Med J 1988; 296: 975-978.
2. Christopherson WM, Scott MA. *Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening*. Acta Cytol 1997; 21: 5-9.
3. Coppleson LW, Brown B. *Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology*. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 953-958.
4. Gay JDH, Donaldson LD, Goellner JR. *False-negative results in cervical cytologic studies*. Acta Cytol 1985; 29: 1043-1046.
5. Husain OAN, Butler EB, Evans MD, MacGregoir JE, Yule R. *Quality control in cervical cytology*. J Clin Pathol 1974; 27: 935-944.
6. Mitchell H, Medley G, Drake M. *Quality control measures for cervical cytology laboratories*. Acta Cytol 1988; 32: 288-292.
7. Sedlis A, Walter AT, Balin H, Hontz A, Sciuto L. *Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytologic smears*. Acta Cytol 1974; 18: 291-296.
8. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. *The validity of cervical cytology: Sensitivity, specificity and predictive values*. Acta Cytol 1991; 35: 8-14.
9. Ashton PR. *American Society of Cytotechnology quality assurance survey data-summary report*. Acta Cytol 1991; 33: 451-454.
10. Jones BA, Novis DA. *Cervical biopsy-cytology correlation: A College of American Pathologists Q-Probes study of 22439 correlations in 348 laboratories*. Arch Pathol Lab Med 1996; 120: 523-531.
11. Koss LG. *Cytologic evaluation of the uterine cervix: Factors influencing accuracy*. Pathologist 1982; 36: 401-407.
12. Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses*. Springer-Verlag, New York, NY, 1994; 4-72.
13. Dodd LG, Sneige N, Villareal Y y cols. *Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies*. Diagn Cytopathol 1993; 9: 138-144.
14. Pairwuti S. *False-negative smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix*. Acta Cytol 1991; 35: 40-46.
15. Lee KR, Minter LJ, Crum CP. *Koilocytic atypia in Papanicolaou smears: Reproducibility and biopsy correlates*. Cancer Cytopathol 1997; 81: 10-15.
16. Östör AG. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review*. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186-192.
17. Joste NA, Crum CP, Cibas ES. *Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology: Experience with 1582 paired cases*. Am J Clin Pathol 1995; 103: 32-34.
18. Richart RM, Nuovo GJ. *Human papillomavirus DNA in situ hybridization may be used for quality control of genital tract biopsies*. Obstet Gynecol 1990; 75: 223-226.

