

## Correlación citohistológica en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2006

Rita Sotelo Regil Hallmann,\* Margarita Ibarra del Río,\* Lorena Flores Hernández\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la correlación citohistológica es uno de los controles de calidad más importantes en los laboratorios de citología; sin embargo, existe poca información sobre ella, ya que no se considera un procedimiento de rutina ni se realiza de manera adecuada.

**Material y métodos:** se hizo una correlación citohistológica de todos los casos estudiados en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2006, y se analizaron las causas de discrepancia diagnóstica.

**Resultados:** durante 2006 se efectuaron 13,365 citologías en el Instituto Nacional de Cancerología, de las cuales 1,627 (12.57%) fueron casos problema. El 10.28% de todos los estudios citológicos tuvieron correlación con la biopsia. La concordancia fue de 80.14%; los casos discordantes equivalen al 19.06%, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 65%.

**Conclusión:** es importante conocer las causas de discordancia para mejorar la calidad de la interpretación citológica. En los laboratorios de citología deben establecerse los parámetros para llevar a cabo una correlación citohistológica en forma rutinaria y adecuada.

**Palabras clave:** citología cervical, correlación citohistológica, control de calidad, error de muestreo, citopatología, neoplasia cervical.

### ABSTRACT

**Background:** One of the most important factors of quality laboratory improvement is cytohistologic correlation. Nevertheless, there is poor information about mexican pathology laboratories.

**Methods:** Cervical cytology and biopsy correlation was made in the Instituto Nacional de Cancerología in 2006, and discrepancy cases were analyzed.

**Results:** In 2006 in the Instituto Nacional de Cancerología, 13,365 cervical cytologic reports were made. Of these, 1,627 (12.57%) were positive. Of all cytology reports, 10.28% had biopsy material. Concordant cases were 80.14, discordant cases 19.06%, with a sensitivity of 89%, and specificity of 65%.

**Conclusions:** Knowledge of the different causes of cytohistologic discrepancies is useful in increasing the quality of cytologic interpretations. All cytology laboratories should establish parameters to accomplish in a routine and appropriate way a cytohistologic correlation.

**Key words:** cervical cytology, biopsy correlation, quality improvement, sampling error, cytopathology, cervical neoplasm.

**L**a citología cervical convencional es el mejor método de tamizaje<sup>1</sup> aceptado por la NOM<sup>2</sup> para la detección de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino en México. Sin embargo, el número de estudios falsos negativos en los programas de detección de este tipo de cáncer son elevados,<sup>3</sup> y la identificación de lesiones intraepiteliales de alto grado es baja,<sup>4</sup> por lo que resulta indispensable establecer controles

de calidad en los laboratorios de patología quirúrgica y citopatología.

El control de calidad en los programas de detección de cáncer cervicouterino por citología cervical se basa principalmente en el seguimiento de las pacientes, la correlación citohistológica y la capacitación continua del personal involucrado en la toma, el rastreo y la interpretación.<sup>5</sup>

En la correlación citohistológica se ha considerado siempre al análisis histopatológico como el estándar de oro<sup>1</sup> con el cual debe compararse el estudio citológico. El CLIA 88 (*Amendment to the Clinical Laboratory Improvement Act*)<sup>6</sup> establece de manera obligatoria la correlación citohistológica como método de control de calidad en todos los laboratorios citológicos de Estados Unidos; sin embargo, en la práctica sólo ocurre ocasionalmente, de manera inadecuada y sin registro, por lo que no se usa para mejorar la calidad de la interpretación o el resultado del estudio citológico.

\* Departamento de Citopatología, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Dra. Rita Sotelo-Regil Hallmann. Av. San Fernando núm. 22, col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF. E-mail: rsotelo24@hotmail.com  
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## OBJETIVO

Conocer la frecuencia de anormalidades epiteliales diagnosticadas por citología convencional en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en el año 2006.

Realizar la correlación citohistológica, calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

Determinar y analizar las causas más frecuentes de discrepancia diagnóstica citohistológica en el INCan en el 2006 para corregir y mejorar la calidad de las interpretaciones citológicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvo información de los estudios citológicos evaluados e interpretados en el INCan (utilizando el sistema Bethesda y su contraparte en la clasificación de Richart)<sup>7-8</sup> durante 2006.

Se calcularon los porcentajes de material inadecuado y de las diferentes entidades diagnósticas. Además, se realizó una correlación citohistológica de todos los casos que tenían biopsia en el año 2006 en el INCan, y se estimaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo.

Asimismo, se valoraron los casos reportados en citología como lesiones limítrofes (atipia en el epitelio escamoso ASC y glandular AGC) y de bajo grado que no contaban con estudio histológico. Finalmente, se analizaron los casos de discordancia diagnóstica, sus frecuencias y sus causas.

## RESULTADOS

En el año 2006, en el Instituto Nacional de Cancerología, se estudiaron 13,365 citologías; de ellas, 430 (3.21%) eran inadecuadas, 11,308 (84.6%) negativas, 210 (1.52%) limítrofes, 1,034 (7.73%) lesiones intraepiteliales y 383 (2.85%) carcinoma invasor. De las lesiones intraepiteliales, 639 (61.79%) eran de bajo grado y 395 (38.20%) de alto grado (cuadro 1).

Si se suman las lesiones precursoras con el carcinoma invasor se obtiene el número de casos problema: 1,627 (12.57%) (cuadro 2).

De los 13,365 estudios citológicos evaluados e interpretados ese año, 1,998 eran anormales. De ellos, 623

**Cuadro 1.**

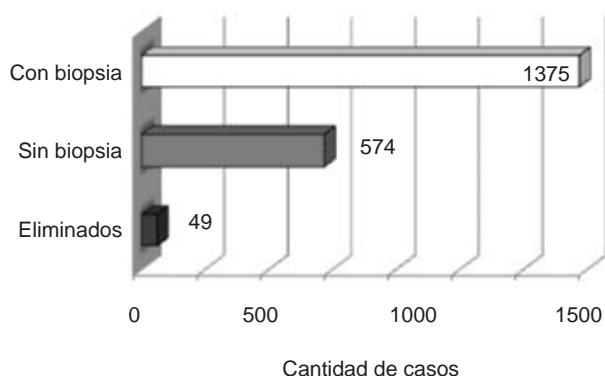
	INCan (2006) númer.	%
Insuficiente	430	3.21
Negativo	11,308	84.6
Limítrofe	210	1.52
Lesión intraepitelial	1 034	7.73
Bajo grado	639	61.79
Alto grado	395	38.20
Cáncer invasor	383	2.85
<b>TOTAL</b>	<b>13,365</b>	<b>100.00</b>

**Cuadro 2.**

	INCan (2006) númer.	%
Casos problema	1627	12.57
Lesiones precursoras	1244	76.45
Cáncer invasor	383	23.54

(31.18%) tuvieron que ser eliminados, la mayor parte (574 casos, 92.13%) porque aunque eran anormalidades epiteliales, no contaban con biopsia (ASC, AGC y VPH), y los casos restantes debido a que las pacientes no regresaron a realizarse la biopsia o el cono diagnóstico.

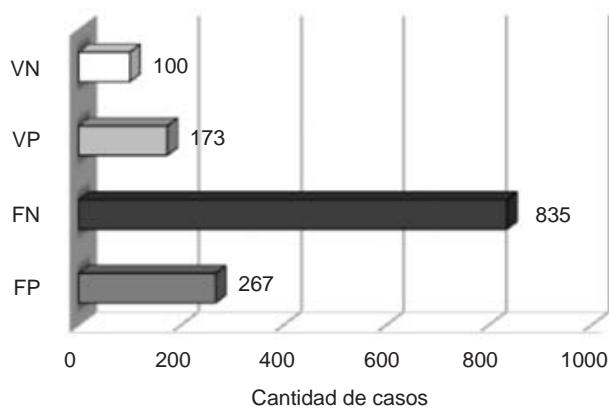
Se estableció la correlación citohistológica en 1,375 expedientes con biopsia (68.81%) (figura 1).



**Figura 1.** Correlación INCan 2006.

Se encontró concordancia en 845 casos (61.45%); sin embargo, al considerar aceptable la diferencia de un grado en el diagnóstico, ésta aumentó al 80.14%.

Los casos verdaderos negativos fueron 267 (13%), los verdaderos positivos 835 (61%), los falsos negativos 173 (19%) y los falsos positivos 100 (7%) (figura 2).

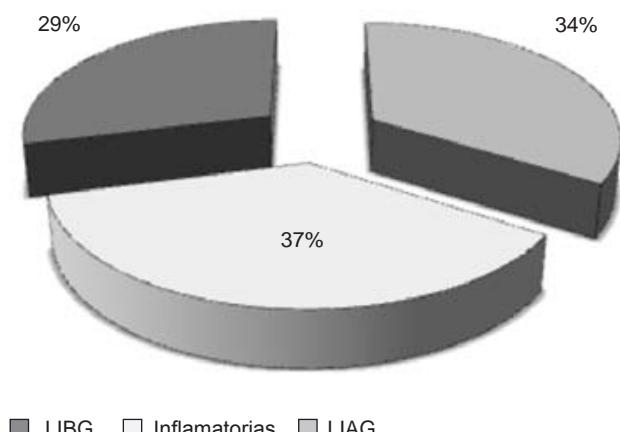


**Figura 2.** Correlación INCan 2006. VN: verdaderos negativos. VP: verdaderos positivos. FN: falsos negativos. FP: falsos positivos.

La sensibilidad fue del 82.83%, la especificidad del 72.75%, el valor predictivo positivo del 89.30% y el valor predictivo negativo del 60.68%.

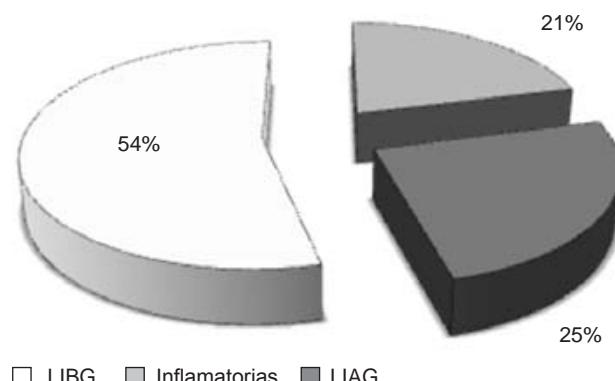
Con respecto a las discrepancias, los resultados fueron: de las inadecuadas (37 casos, 1.85% del total), 30 (81.08%) tuvieron carcinoma invasor; de las negativas (440 casos, 22.02% del total), 267 (60%) fueron verdaderas negativas y 173 (39.31%) falsas negativas: 117 (67.63%) tenían virus del papiloma humano, según la biopsia, y 56 (32.36%) tenían LIAG, cáncer o ambos.

De las lesiones limítrofes (196 casos, 9.8% del total), a 117 (59.69%) no se les hizo biopsia, sólo seguimiento; de las 79 (40.30%) con biopsia, 29 (36.70%) fueron inflamatorias, 23 (29.11%) fueron LIBG, 27 (34.17%) fueron LIAG, cáncer o ambos (figura 3).

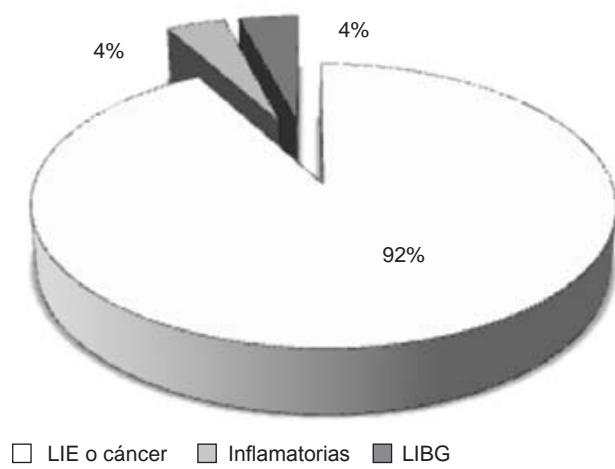


**Figura 3.** Lesiones limítrofes.

De las LIBG (602 casos, 30.13% del total), a 441 (73.25%) no se les hizo biopsia, solamente seguimiento; de las 161 (26.74%) con biopsia, 40 (24.84%) fueron inflamatorias, 87 (54.03%) fueron LIBG y 34 (21.11%) fueron LIAG, cáncer o ambos (figura 4); de éstas (711 casos, 35.58%), a 17 (2.39%) no se les realizó biopsia. De las 694 (97.60) con biopsia, 30 (4.32%) fueron inflamatorias, 31 (4.46%) fueron LIBG y 633 (91.21%) fueron LIE, cáncer o ambos (figura 5).



**Figura 4.** Lesión intraepitelial de bajo grado.



**Figura 5.** Lesión intraepitelial de alto grado.

## DISCUSIÓN

La citología cervicouterina convencional es el mejor método de tamizaje para la detección de lesiones intraepiteliales;<sup>1-9,10</sup> sin embargo, a pesar de su especificidad, su sensibilidad es baja<sup>9-11</sup> y los porcentajes de resultados

falsos positivos y negativos son variables;<sup>12-13</sup> en el caso de México, estos valores están más allá de los aceptados en la literatura mundial.<sup>3</sup>

Debido a estos factores, ha sido necesario implantar en los laboratorios de citopatología controles de calidad estrictos, entre los que se encuentran, principalmente, el seguimiento de los casos y la correlación citohistológica.<sup>1,5,11</sup> Y aunque ésta es un requisito que fijaron los *Clinical Laboratory Improvement Amendments* en 1988,<sup>15</sup> generalmente no se lleva a cabo de forma rutinaria y adecuada.<sup>16-17</sup> Más aun, casi nunca se comparan las discrepancias diagnósticas con los efectos adversos que pueden tener sobre el paciente.<sup>14</sup>

La correlación citohistológica debe definirse como la revisión concomitante (al mismo tiempo) de los materiales citológico e histológico que se obtuvieron en un breve lapso y del mismo sitio del paciente.<sup>14</sup> El periodo en que debe realizarse es de 100 días o más, y permite una discrepancia diagnóstica de un grado si se utiliza la clasificación de la OMS.<sup>1</sup> En algunos reportes,<sup>11,18-20</sup> la citología es más representativa de la lesión que la biopsia, debido a errores de muestreo colposcópico.

De acuerdo con este estudio, en 10.28% de los análisis efectuados en 2006 se hizo biopsia, porcentaje mucho mayor al reportado por Joste<sup>16</sup> y Tzeng<sup>21</sup> (2.8%), lo que se explica porque el Instituto Nacional de Cancerología es un sitio de concentración de lesiones precursoras y carcinoma invasor.

Las discrepancias citohistológicas pueden ser consecuencia de errores de rastreo, interpretación, fallas de muestreo citológico o histológico, o por regresión espontánea de la lesión.

En este estudio, la discrepancia citohistológica fue del 19.06%, cifra superior a la descrita por Joste y col.<sup>16</sup> (11%), pero semejante a la reportada por Jones y col.,<sup>11</sup> y Rasbridge,<sup>22</sup> quienes mencionaron 16.5 y 18.8%, respectivamente.

Uno de los objetivos de este trabajo fue analizar las causas de las discrepancias diagnósticas para corregir y mejorar la calidad de las interpretaciones citológicas.

El 81.08% (30 casos) de las muestras inadecuadas que contaron con biopsia (1.85% del total) reveló carcinoma invasor. En el muestreo citológico de neoplasias invasoras casi siempre se descaman las áreas de diátesis tumoral; por lo tanto, los casos de tumores evidentes macroscópicamente deben ser biopsiados de forma directa, ya que

la citología es sólo un método de tamizaje de lesiones precursoras.

El 67.63% de las citologías con correlación y reportadas como negativas (22.02% del total) fueron falsas negativas, pues el estudio histológico demostró la presencia del virus del papiloma humano. Esto puede deberse a un error en el muestreo citológico o a la existencia de factores que obstaculizan la visualización del frotis, como excesiva inflamación e infecciones por *Candida* y *Gardnerella*, que hacen que los cambios celulares se confundan. Como medida correctiva, se recomienda repetir el estudio después del tratamiento. El restante 32.36% (56 casos) de los falsos negativos correspondieron a LIAG en la biopsia. Este porcentaje es alto y no aceptable; su explicación es que hubo un error en el muestreo citológico.

El 40.30% de las lesiones limítrofes contaban con estudio histológico y los resultados de la correlación se repartieron en porcentajes prácticamente iguales entre inflamatorias (36.70%), LIBG (29.11%) y LIAG (34.17%). Los datos concuerdan con lo mencionado por Jones et al.,<sup>11</sup> de que 63% de los casos reportados como ASCUS mostraron anomalías en la biopsia. Los hallazgos justifican la realización de pruebas de biología molecular en las pacientes con diagnóstico de ASC.<sup>23</sup>

De las LIBG, 61 casos (26.74%) contaban con biopsia, y de ellos 40 (24.84%) fueron inflamatorias, 87 (54.03%) concordaron exactamente con LIBG y 34 (21.11%) fueron LIAG, cáncer invasor o ambos.

Los casos en los que no se demostró lesión en la biopsia pueden ser resultado de error en el muestreo colposcópico o falta de control de calidad en el material histopatológico.

Según Tritz y col.,<sup>1</sup> algunas lesiones de bajo grado pueden revertirse antes de que se tome la biopsia, lo cual justifica algunos falsos negativos. Este mismo autor mencionó que 2/3 partes de los errores diagnósticos son histológicos y la mitad errores de interpretación citológica.

Los casos en que el diagnóstico histológico fue de mayor grado que el reporte citológico pueden explicarse por la asociación vertical de las lesiones, en las que la LIAG está cubierta por el virus del papiloma humano que descama las citologías. Por esta razón, se recomienda que a todas las pacientes con el virus (aunque sólo requieran seguimiento) se les realice colposcopia para descartar estos vínculos y la existencia en otras áreas de LIAG.<sup>12,24-27</sup>

De los casos de LIAG, cáncer o ambos (711 casos, 35.58% del total), 694 (97.60%) contaron con estudio histopatológico; 30 (4.32%) resultaron lesiones inflamatorias, lo cual pudo ser producto de error de muestreo colposcópico<sup>28</sup>,<sup>29</sup> o de fallas en los controles de calidad de las biopsias, como los niveles y la orientación de las mismas.

Tanto el error en el muestreo colposcópico como la falta de control de calidad en el procesamiento del material histológico hacen que se haya puesto en duda el papel de la biopsia como estándar de oro.

Existen algoritmos<sup>1</sup> de las acciones a seguir en casos de discrepancias, los cuales deberían implantarse como actividades de rutina en todos los laboratorios a nivel nacional.

En caso de que no hubiera concordancia diagnóstica entre la citología y la biopsia, deben revisarse los dos estudios. Si en la revisión hay error en el diagnóstico citológico, debe especificarse si fue por rastreo o por interpretación. Si no hay error en el diagnóstico citológico y la citología tiene un mayor grado que la histología, el error estuvo en el muestreo colposcópico. Si no hay fallas en el diagnóstico citológico y la citología tiene un menor grado que la histología, el error es del muestreo citológico.

Si se detecta error en el estudio histológico, éste siempre será por interpretación. En ausencia de error diagnóstico histopatológico, deben analizarse los parámetros de control de calidad histológicos (tamaño, orientación y sitio de la biopsia).

Si al corregir los parámetros no se identifica la lesión y la citología tiene mayor grado que la histología, la falla ocurrió en el muestreo colposcópico. Si la citología tiene menor grado que la histología, el error en el muestreo fue citológico. Si en caso de corregir los parámetros se descubre la lesión, el error fue técnico y se dio durante el procesamiento de la biopsia.

La revisión del material también está sometida a la subjetividad de quien examina, por lo que es importante establecer la variabilidad intra e interobservador en los laboratorios.

Según Ibrahim y col.,<sup>30</sup> es muy importante contar con un sistema efectivo, cuidadoso y adecuado de captura de datos para realizar en forma rutinaria y adecuada la correlación citohistológica.

En el Instituto Nacional de Cancerología se cuenta con el sistema Excell para efectuar esta correlación, y en la Secretaría de Salud con el sistema de información de cáncer en la mujer (SICAM).

Asimismo, para mejorar el desempeño de esta correlación, Cioc y col.<sup>31</sup> sugieren agregarla en el reporte histopatológico correspondiente.

## REFERENCIAS

1. Tritz DM, Weeks JA, Spires SE, Sattich M, et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *AJCP* 1995;103(5):594-7.
2. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-2007, para la prevención, tratamiento y control de cáncer del cuello del útero y de la mama en atención primaria. México, 31 de mayo de 2007.
3. Dirección General de Estadística e Informática/Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Estadísticas en Salud, mortalidad. México: Secretaría de Salud, 1999. Disponible en: <http://www.ssa.gob.mx/>
4. Fuente: Presentación Dr. Onoe (libreta y SICAM), JICA/SS.
5. Gupta PK, Erozan YS. Cytopathology laboratory accreditation, with special reference to the American Society of Cytology Programs. *Acta Cytol* 1989;33:443-7.
6. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. Final Rule (42 CFR Part 405, etc.). *Fed Reg* 1992;57:7001-186.
7. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer, 2004.
8. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973;8:301-28.
9. Koss LG, Melamed MR. *Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
10. Chute DJ, Covell J, Pambuccian SE, Stellow EB. Cytologic-histologic correlation of screening and diagnostic Papanicolaou tests. *Diagn Cytopathol* 2006;34(7):503-6.
11. 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;120:523-31.
12. Gupta S, Sodhani P. Why is high grade squamous intraepithelial neoplasia under-diagnosed on cytology in a quarter of cases? Analysis of smear characteristics in discrepant cases. *Indian J Cancer* 2004;41(3):104-8.
13. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, Fanning CV, et al. Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol* 1993;9(2):138-44.
14. Clary KM, Silverman JF, Liu Y, Sturgis CD, et al. Cytohistologic discrepancies. A means to improve pathology practice and patient outcomes. *AJCP* 2002;117:567-73.
15. Medicare, Medicaid and CLIA programs: regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA), 57 Federal Register 1992;7001.
16. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1582 paired cases. *AJCP* 1995;103(1):32-34.
17. Vrbin CM, Grzybicki DM, Raab SS. Variability in cytologic-histologic correlation practices and implications for patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(7):893-8.

18. Ibrahim S, Coogan A, Wax T. The clinical effect of prospective correlation of Pap smear and concomitant biopsies. *Mod Pathol* 1994;7:38A.
19. Cramer H, Schlenk E. An analysis of discrepancies between the cervical cytologic diagnosis and subsequent histopathologic diagnosis in 1260 cases. *Acta Cytol* 1994;38:812.
20. Adad SJ, Souza MA, Etchebehere RM. Cyto-histological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Sao Paulo Medical Journal* 1999;117(2):81-84.
21. Tzeng JE, Chen JT, Chang MC, Ho WI. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *J Med Sci* 1999;15(1):26-31.
22. Rasbridge SA, Nayagam M. Discordance between cytologic and histologic reports in cervical intraepithelial neoplasia. Results of a one year audit. *Acta Cytol* 1995;39(4):648-53.
23. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 1994;11:390-6.
24. Yalti S. Evaluation of cytologic screening results of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(2):292-4.
25. Tabbara S, Saleh AD, Andersen WA, Barber SR. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytologic, and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):338-46.
26. Zuna RE, Sienki A, Lightfoot S, Gaiser M. Cervical smear interpretations in women with a histologic diagnosis of severe dysplasia: factors associated with discrepant interpretations. *Cancer* 2002;96(4):218-24.
27. Power P, Gregoire J, Duggan M, Nation J. Low-grade Pap smears containing occasional high grade cells as a predictor of high-grade dysplasia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(19):884-7.
28. Anderson MB, Jones BA. False positive cervicovaginal cytology. A follow-up study. *Acta Cytol* 1997;41(6):1697-700.
29. Hearp ML, Locante AM, Ben-Rubin M, Dietrich R, David O. Validity of sampling error as a cause of non-correlation. *Cancer* 2007;(Epub ahead of print).
30. Ibrahim SN, Krigman HR, Coogan AC, Wax TD, et al. Prospective correlation of cervicovaginal cytologic and histologic specimens. *Am J Clin Pathol* 1996;106(3):319-24.
31. Cioc AM, Julios CJ, Proca VL. Cervical biopsy/cytology correlation data can be collected prospectively and shared clinically. *Diagn Cytopathol* 2002;26(1):49-52.



### **Patología de las miopatías más frecuentes**

*Autor:* Alicia Rodríguez Velasco

*Tamaño:* 14 x 21 cm

*Páginas:* 157

*Editado por:* Editorial Prado, S. A. de C. V.

*País:* México

*Edición:* primera, 2005.

Este libro de la doctora Alicia Rodríguez es un regalo para cualquiera que esté interesado en las enfermedades musculares de los niños. En unas cuantas páginas se podrán revisar los hallazgos clínicos, paraclínicos histopatológicos, de histoquímica y ultraestructura característicos de las miopatías más frecuentes. Es muy útil para pediatras, neurólogos, neuropediatras, ortopedistas, fisioterapeutas, genetistas, patólogos y estudiantes de medicina.