

**REPRODUCIBILIDAD DE UN ESQUEMA DE PUNTAJE EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES
ENDOCERVICALES Y LA CONCORDANCIA CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO**

**DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTÍNEZ
LAURA ROSARIO CÁRDENAS MASTRASCUSA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA
2011**

**REPRODUCIBILIDAD DE UN ESQUEMA DE PUNTAJE EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES
ENDOCERVICALES Y LA CONCORDANCIA CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO**

**DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTÍNEZ
LAURA ROSARIO CÁRDENAS MASTRASCUSA
Residentes de Patología**

Trabajo de Grado para optar al título de Especialista en Patología

**Director
ERNESTO GARCÍA AYALA
Medico, Especialista en Patología**

**Co-Directora
LAURA ISABEL VALENCIA ÁNGEL
Medica, Magíster en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA
2011**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por absolutamente todo.

A nuestras familias, por su amor, comprensión y entusiasmo.

A nuestros profesores por el apoyo y la paciencia incondicional en este proceso de aprendizaje.

A los Doctores Ernesto García, Laura Valencia, Carlos García, Jorge García, Julio C. Mantilla, y Henry Jair Mayorga por su colaboración en la realización de este estudio.

CONTENIDO

ACTA DE SUSTENTACION	3
DECLARACION DE AUTORIA	5
AGRADECIMIENTOS	7
TABLA DE CONTENIDO	8
LISTA DE TABLAS	10
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMEN	13
INTRODUCCION	15
1. PROBLEMA DE INVESTIGACION	16
1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
2. JUSTIFICACION	18
3. OBJETIVOS	19
3.1. OBJETIVO GENERAL	19
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
4. MARCO TEORICO	20
5. DISEÑO METODOLOGICO	27
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	27
5.2. VARIABLES	29
5.3. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	30

5.4.	PLAN DE ANALISIS	30
5.5.	ASPECTOS ÉTICOS	31
6.	RESULTADOS	32
6.1	DESCRIPCIÓN DE LAS BIOPSIAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	32
6.2	REPRODUCIBILIDAD INTER OBSERVADOR DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE RUTINA DE LA BIOPSIA:	33
6.3	REPRODUCIBILIDAD INTRA OBSERVADOR DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE RUTINA	35
6.4	REPRODUCIBILIDAD INTER OBSERVADOR DEL PUNTAJE DADO A LAS MUESTRAS CON EL ESQUEMA DE PUNTAJE DIAGNÓSTICO	36
6.5	REPRODUCIBILIDAD INTRA OBSERVADOR DEL DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA USANDO EL ESQUEMA DE PUNTAJE	39
6.6	ACUERDO ENTRE EL DIAGNÓSTICO CON EL MÉTODO DE RUTINA (PATRÓN DE ORO) Y EL DIAGNÓSTICO USANDO EL ESQUEMA DE PUNTAJE	40
7.	DISCUSIÓN	42
8.	CONCLUSIONES	46
9.	BIBLIOGRAFIA	48
10.	ANEXOS	52

LISTA DE TABLAS

	PAG
TABLA 1. Tabla de resultados encontrados por el grupo de Silverberg.	11
TABLA 2. Variables Evaluadas.	15
TABLA 3. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 2 (Método histopatológico de rutina).	20
TABLA 4. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 3 (Método histopatológico de rutina).	
TABLA 5. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 3 (Método histopatológico de rutina).	20
TABLA 6. Reproducibilidad inter observador de los diagnósticos histopatológicos por parejas de evaluadores realizado con el método histopatológico de rutina.	21
TABLA 7. Reproducibilidad inter observador combinada (Método Histopatológico de Rutina).	21
TABLA 8. Reproducibilidad intra observador del diagnóstico histopatológico de rutina.	22
TABLA 9. Diagnósticos histopatológicos de las lecturas duplicadas (Método histopatológico de rutina).	22
TABLA 10. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 1 vs Evaluador 2.	23
TABLA 11. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 1 vs Evaluador 3.	24
TABLA 12. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 2 vs Evaluador 3.	24
TABLA 13. Reproducibilidad inter observador de los diagnósticos usando el esquema de puntaje por parejas de evaluadores.	24
TABLA 14. Reproducibilidad combinada inter observador del puntaje (Esquema de puntaje diagnóstico).	25

TABLA 15.	Reproducibilidad intra observador del diagnóstico de la biopsia (Esquema de puntaje diagnóstico).	25
TABLA 16.	Diagnósticos histopatológicos de las lecturas duplicadas usando el esquema de puntaje. (Esquema de puntaje diagnóstico).	26
TABLA 17.	Diagnósticos realizados de manera rutinaria (Patrón de oro) vs usando el esquema de puntaje.	26
TABLA 18.	Reproducibilidad entre el patrón de oro, el diagnóstico y el puntaje.	27

LISTA DE FIGURAS

	PAG
FIGURA 1. Proporción de diagnósticos, patrón de oro.	18
FIGURA 2. Proporción de diagnósticos por evaluador (Método histopatológico de rutina).	19
FIGURA 3. Proporción de diagnósticos realizados con el esquema de puntaje por evaluador.	23

RESUMEN

TITULO: REPRODUCIBILIDAD DE UN ESQUEMA DE PUNTAJE EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES ENDOCERVICALES Y LA CONCORDANCIA CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO*.

AUTORES: DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTINEZ Y LAURA ROSARIO CARDENAS MASTRASCUSA**

PALABRAS CLAVES: ENDOCÉRVIX, DISPLASIA GLANDULAR, ADENOCARCINOMA, ESQUEMA DE PUNTAJE DIAGNÓSTICO.

DESCRIPCIÓN-

Objetivo. Establecer el nivel de acuerdo del esquema de puntaje propuesto por el grupo de Silverberg para el diagnóstico de lesiones endocervicales con el diagnóstico histopatológico clásico como estándar de oro, y determinar la reproducibilidad inter e intraobservador de los dos métodos.

Materiales y método: Se trata de un estudio de pruebas diagnósticas con un muestreo transversal en el que se incluyeron 263 muestras de endocérnix obtenidas de biopsias. En la primera fase cada lámina fue revisada por dos de tres patólogos, usando la técnica estándar de evaluación, para el establecimiento de la concordancia inter e intraobservador, además determinar el patrón de oro diagnóstico por consenso. En la segunda fase, se aplicó de manera independiente el esquema de puntaje propuesto por Silverberg³ a las láminas ya evaluadas por el grupo inicial de patólogos, incluyendo la repetición del procedimiento en el 10% de los casos.

Resultados Con el método rutinario se encontró un acuerdo inter observador entre 94.64% y 97.06%, e intervalos de confianza que se superponen, y un kappa de reproducibilidad inter observador combinada de 0.70. A su vez, con el esquema de puntaje la reproducibilidad inter observador osciló entre el 94.38% y 96.05% con un kappa de reproducibilidad inter observador combinada de 0.64, además, la reproducibilidad intra observador encontrada con el método histopatológico rutinario obtuvo un Kappa de 0.46 (IC 95%: 0.04-0.85) contra un kappa de 0.66 (IC 95%: 0.43-0.89) cuando fue utilizado el esquema de puntaje diagnóstico.

Conclusiones: Los esquemas de puntaje diagnóstico semicuantitativos de múltiples parámetros, mejoran la calidad de las observaciones y favorecen el consenso entre patólogos para emitir diagnósticos precisos y reproducibles en la práctica clínica. No existe diferencia entre el acuerdo de la biopsia y el acuerdo del esquema de puntaje, con igual sensibilidad al momento de diagnosticar todo el espectro de lesiones endocervicales.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Departamento de Patología. Director: GARCIA AYALA, Ernesto. COODIRECTORA: VALENCIA ANGEL, Laura Isabel

ABSTRACT

TITLE: REPRODUCIBILITY OF A SCHEME OF POINTS IN THE DIAGNOSIS OF ENDOCERVICAL LESIONS AND THE AGREEMENT WITH THE HISTOPATHOLOGIC RESULT*.

AUTHOR: DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTINEZ AND LAURA ROSARIO CARDENAS MASTRASCUSA * *

KEYWORDS: ENDOCÉRVIX, ENDOCERVICAL GLANDULAR DYSPLASIA, ADENOCARCINOMA, SCORE DIAGNOSIS SCHEME.

DESCRIPTION

Objective. To establish the level of agreement of scoring scheme proposed by Silverberg group for the diagnosis of endocervical lesions with classic histopathologic diagnosis as the gold standard and to determine inter-and intraobserver reproducibility of two methods.

Materials and methods: This is a diagnostic test study with a cross-sectional sample that included 263 samples from endocervix obtained from biopsies. In the first phase, each sheet was reviewed by two of three pathologists, using standard evaluation technique for the establishment of inter- and intraobserver agreement, in addition to determining the gold standard for diagnosis by consensus. In the second phase, independently applied the scoring scheme proposed by Silverberg³ already assessed by the initial group of pathologists, including a repeat procedure in 10% of cases.

Results: With the routine method was found inter observer agreement between 94.64% and 97.06%, and confidence intervals that overlap, and inter observer reproducibility kappa of 0.70 combined. In turn, with the pattern of inter-observer reproducibility scores ranged between 94.38% and 96.05% with a kappa inter-observer reproducibility of 0.64 combined also found intraobserver reproducibility with histopathologic method obtained a Kappa of 0.46 (95% CI 0.04-0.85) against a kappa of 0.66 (95% CI 0.43 to 0.89) when the scheme was used diagnostic score.

Conclusions: The diagnosis schemes semiquantitative scoring of multiple parameters, improve the quality of observations and promote consensus among pathologists to deliver accurate and reproducible diagnosis in clinical practice. There is no difference between the agreement of the biopsy and the agreement of the scoring scheme, with equal sensitivity when diagnosing the full spectrum of endocervical lesions.

* Dissertation

** Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health, School of Medicine. Department of Pathology. Director: GARCIAAYALA, Ernesto. COODIRECTOR: VALENCIA ANGEL, Laura Isabel

INTRODUCCION

El cáncer de cérvix es una patología considerada como problema de salud pública en Colombia y el mundo, siendo el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento a pesar de los programas de tamizaje que permiten un diagnóstico temprano.

Las lesiones glandulares endocervicales con el transcurso del tiempo han venido cobrando importancia por su creciente presentación en pacientes jóvenes y su asociación con el Virus del Papiloma Humano (VPH), pero el desconocimiento del significado biológico y evolución natural de estos procesos, además de la variabilidad interobservador en el diagnóstico hace que la categorización histopatológica de estas entidades no esté bien definida por lo que es importante que clínicos y patólogos a nivel nacional y mundial hablen un mismo idioma con respecto a este grupo heterogéneo de lesiones, lo cual motiva a la realización de trabajos como el presente y a que se realicen ulteriores estudios que permitan establecer el comportamiento biológico de estas patologías.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACION

Durante las últimas décadas, las lesiones endocervicales han recibido un incremento en la atención por varias razones. Un factor es la percepción de que la frecuencia de presentación del adenocarcinoma de cérvix y sus lesiones precursoras están en aumento^{1,2}. Esto ha sido documentado por un incremento absoluto en la prevalencia de adenocarcinomas en grupos específicos de mujeres en Estados Unidos y Europa¹, debido en parte a la introducción del uso del cepillo en la citología y la extensa utilización de métodos excisionales para el tratamiento de lesiones cervicales que permite una mejor visualización de la zona de transformación, además que existe un incremento en el reconocimiento de estas lesiones por parte de los patólogos³⁻¹¹ y aumento de la proporción adenocarcinoma/carcinoma escamocelular, por disminución en la incidencia de estos últimos.¹¹

La detección temprana de las lesiones premalignas y malignas del endocérnix y su distinción de las lesiones benignas mímicas es crucial pero en algunos casos es difícil dado que no existe terminología, significado clínico y estrategias de manejo universalmente aceptadas para los precursores de los adenocarcinomas in situ.²⁻¹³

1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es reproducible el esquema de puntaje propuesto por Silverberg y colaboradores para diagnosticar histopatológicamente lesiones premalignas y malignas del endocérnix, y tiene un nivel de acuerdo bueno con el diagnóstico histopatológico estándar?

2. JUSTIFICACION

Actualmente no existe un consenso para el diagnóstico de las lesiones precursoras de adenocarcinoma endocervical, haciendo fundamental y necesaria la unificación de conceptos para el diagnóstico y ulterior tratamiento de esta patología. Por esto, proponemos la validación de un esquema de puntaje que facilite la interpretación de los hallazgos histopatológicos permitiendo la subclasificación de estos dentro del espectro de las lesiones endocervicales específicas. Además, queremos establecer si el uso de este sistema de puntaje permite simplificar el diagnóstico de dichas lesiones, favoreciendo el acuerdo inter e intraobservador de éste método comparado con el estándar de oro (consenso del diagnóstico histopatológico clásico).

La unificación de los criterios histopatológicos para el diagnóstico de las lesiones glandulares endocervicales es un tema controvertido, debido a los pocos estudios existentes en este campo, por lo cual los resultados de este proyecto aportarán la información necesaria para adoptar el uso de este sistema de puntaje.^{3-14.}

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer el nivel de acuerdo del esquema de puntaje propuesto por el grupo de Silverberg para el diagnóstico histopatológico de lesiones endocervicales con el consenso del diagnóstico histopatológico clásico como estándar de oro, y determinar la reproducibilidad inter e intraobservador de las dos mediciones.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1. Establecer la reproducibilidad inter e intraobservador del diagnóstico histopatológico estándar de lesiones endocervicales.
- 3.2.2. Determinar la reproducibilidad inter e intraobservador del esquema de puntaje propuesto por Silverberg para el diagnóstico de lesiones endocervicales.
- 3.2.3. Calcular la concordancia entre el diagnóstico histopatológico estándar de lesiones endocervicales y el diagnóstico obtenido a partir del esquema de puntaje.
- 3.2.4. Implementar el uso de este esquema de puntaje en el diagnóstico histopatológico de lesiones endocervicales, si la reproducibilidad y concordancia son óptimas.

4. MARCO TEORICO

El cérvix uterino es la porción más inferior y estrecha del útero con un área supravaginal y vaginal, está compuesto de las siguientes porciones:

- Exocérvis (ectocérvis, porción vaginal): Delimitado por el fornix vaginal anterior y posterior. Tiene una superficie convexa, elíptica y está dividida en labio anterior y posterior.
- Endocérvis (canal cervical): Conecta el orificio cervical interno y externo. La mucosa del conducto cervical esta tapizada por un epitelio cilíndrico mucoso y sostenido por una lámina propia, el epitelio forma hendiduras complejas y profundas que al corte aparecen como glándulas ramificadas.
- Orificio cervical externo (ostium uteri): Comunica el cérvix con la vagina. Ocupa una posición central en el cérvix.
- Orificio cervical interno: Comunica el cérvix en la cavidad uterina.

Histológicamente el cérvix está conformado por epitelio y estroma. El estroma contiene una mezcla de músculo liso, fibroblastos y tejido elástico. El exocérvis está tapizado por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, el cual está compuesto por varias capas (basal, parabasal, intermedia y superficial). El endocérvis está tapizado por un epitelio columnar simple mucoprodutor, con núcleos ovoides basales y citoplasma supranuclear

pálido, el cual recubre la superficie y las glándulas subyacentes. Estas glándulas son realmente invaginaciones del epitelio columnar superficial.

Existe un límite entre el epitelio escamoso exocervical y el columnar del endocérnix, el cual es denominado zona de transformación, cuya localización varía por múltiples factores (edad, estado hormonal).¹⁵

La frecuencia de lesiones malignas a nivel del cérvix uterino es alta y representa, en el área metropolitana de Bucaramanga, el segundo tumor más frecuente en mujeres con 18.1 casos por cada 100,000 habitantes y detección de 2 casos nuevos por semana¹⁶, de los cuales el 80% corresponden a alguna variante de carcinoma escamocelular, el 15% son adenocarcinomas o sus subtipos y el 5% restantes son otros tumores^{1,2, 11,12,17-22}

A nivel endocervical se desarrollan lesiones glandulares en las cuales ha sido difícil la tipificación de los precursores malignos, se han descritos múltiples términos para describir los cambios atípicos del epitelio columnar que no corresponden a adenocarcinoma in situ, se habla de un espectro que comprende desde lesiones benignas, displasias endocervicales hasta lesiones malignas como adenocarcinoma in situ (AIS, por sus siglas en inglés). El diagnóstico diferencial entre estas lesiones es controversial por lo que no existe unificación de criterios.^{2, 10-13, 19, 21, 23, 24}

La displasia glandular endocervical (EGD, neoplasia intraepitelial glandular ó atipia glandular), fue por primera vez descrita en 1967 por Richart²³ es definida por la presencia de anormalidades glandulares sospechosas pero no diagnósticas de adenocarcinoma in

situ^{2, 12, 13, 19, 23}. Estas lesiones muestran algunas características de AIS, tales como atipia nuclear, pseudoestratificación ó tasa mitótica aumentada asociado a una alta frecuencia de cuerpos apoptóticos^{3, 8-13, 19, 25, 26}. Por definición no están asociadas con inflamación y no pueden ser explicadas como cambios reactivos^{3, 12, 13, 23}. La importancia de ellas no está establecida ni bien definida y se propone que representa una lesión precursora partiendo del hecho de que se han reportado casos de AIS ó adenocarcinomas invasores adyacentes, y las pacientes que la presentan son de edades más tempranas si se compara con aquellas con diagnósticos de AIS ó adenocarcinomas invasores y la presencia de cepas oncogénicas de HPV de alto riesgo en la mayoría de los casos de displasia endocervical^{2, 4-8, 12, 17-19, 27}.

Con respecto al adenocarcinoma in situ (AIS), el cual fue por primera vez descrito en 1953 por Friedell y McKay^{10,14} y que ha sido definido como precursor del adenocarcinoma endocervical basándose en que la edad de presentación de este es menor con respecto a la del adenocarcinoma invasor, además que se han aislado los mismos serotipos de HPV (más frecuentemente 18 y en menor proporción 16), en AIS y adenocarcinoma invasor y raros casos de pacientes que no recibieron tratamiento progresaron a adenocarcinomas invasores. El AIS es más comúnmente encontrado como un hallazgo incidental en especímenes obtenidos para el diagnóstico de lesiones escamosas y con menos frecuencia son detectados en los extendidos citológicos. Se define como el reemplazo total o parcial del epitelio glandular por células citológicamente malignas sin evidencia de invasión estromal, con coexistencia de pseudoestratificación, atipia, actividad mitótica y apoptosis.^{10, 11, 13, 19, 21, 22, 24, 26}

Es importante anotar que la presencia de las glándulas endocervicales atípicas no debe ser más profunda que donde se observan las glándulas normales y que es frecuente observar la presencia de invaginaciones dentro del lumen glandular, y el aflujo inflamatorio alrededor de las glándulas, pero no debe observarse reacción desmoplásica estromal.¹⁰

Se puede evidenciar la asociación de displasia ó carcinoma escamoso hasta en el 85% de los casos ó presencia de lesión intraepitelial escamosa comprometiendo la misma glándula endocervical.^{3, 6, 8, 12, 19}

Basados en la dificultad que existe en la reproducibilidad diagnóstica interobservador de las lesiones glandulares un grupo de patólogos propusieron en 2003 un esquema de puntaje para el diagnóstico de lesiones glandulares endocervicales no invasivas, como un método para darle uniformidad al diagnóstico de las lesiones precursoras de adenocarcinoma in situ, basándose en el hecho que la displasia endocervical es diagnosticada en pacientes mas jóvenes que el adenocarcinoma in situ y aún mas que el invasor⁴⁻¹², la mayoría de los casos de displasia glandular endocervical se reconoce en está la presencia de cepas de VPH oncogénicas^{2, 7-10, 14, 12, 17-19, 27}, y los reportes han demostrado que la displasia glandular endocervical a sido encontrado adyacente de los AIS o adenocarcinomas inavadores desde un 84%⁴ hasta 30%^{5,19}. Aunque estudios posteriores no han encontrado la misma concordancia con estos datos^{7, 8, 22, 25, 26}, y sea posiblemente este el motivo de los diferentes criterios diagnósticos y la ausencia de progreso en el

entendimiento de la patogénesis de adenocarcinoma cervical y específicamente del conocimiento de sus precursores.

En el estudio de Silverberg y colaboradores³ estudiaron 67 casos de difícil diagnóstico que fueron revisados por 5 patólogos quienes emitieron un diagnóstico en conjunto, el cual fue utilizado como referencia diagnóstica, entre las que se encontraban 21 lesiones benignas/condiciones reactivas, 7 displasias glandulares endocervicales y 39 Adenocarcinomas In Situ, durante la segunda revisión todos los casos fueron evaluados utilizando el esquema propuesto asignando puntajes separados de 0 a 3 para cada uno de los siguientes hallazgos: 1) Atipia nuclear. 2) Pseudoestratificación 3) Índice mitosis/apoptosis (promedio del conteo en 2 de las glándulas más activas); estos puntajes se suman dando el Esquema de puntaje final que fue interpretado así: 0-3 benigno; 4-5 displasia glandular endocervical, 6-9 Adenocarcinoma In Situ. El acuerdo general en la primera observación fue de 35 de 67 casos (52.2%), kappa 0.565. En la segunda ronda utilizando el esquema de puntaje el acuerdo fue de 52 de 67 casos (77.6%) kappa 0.705. (Ver Tabla 1)³ y propusieron el Esquema de puntaje por el aumento del acuerdo inter observador que ellos encontraron, y lo sugieren como método semicuantitativo no invasivo para mejorar la reproducibilidad diagnóstica inter e intra observador especialmente en los casos de displasia glandular endocervical, expresando la necesidad de que se validado por otros grupos de investigadores.

TABLA 1. TABLA DE RESULTADOS ENCONTRADOS POR EL GRUPO DE SILVERBERG³

Consenso Dx	No de casos	Primera ronda		Segunda ronda	
		Casos con completo acuerdo	Kappa	Casos con completo acuerdo	Kappa
Benigno/Reactivo	21	9 (43%)	0.660	12 (57%)	0.575
EGD	7	2 (29%)	0.244	3 (43%)	0.623
AIS	39	24 (62%)	0.715	37 (95%)	0.828
Total	67	35 (52.2%)	0.565	52 (77.6%)	0.705

EGD, Displasia Glandular Endocervical; AIS Adenocarcinoma In situ.

En el 2006 Liang y col⁹ utilizaron técnicas de inmunohistoquímica (p16INK4a, CEA, Ki67, p53, and ER/PR) para estudiar las lesiones glandulares cervicales y diferenciarlas de lesiones benignas a las que ellos denominaron “*Mímicos Benignos*” esto ya se había hecho anteriormente por otros autores pero el grupo de Liang quería demostrar la concordancia que existe entre estos marcadores de inmunohistoquímica y el diagnóstico efectuado cuando se usan los criterios de Esquema de puntaje del grupo de Silverberg.

Analizaron un total de 35 especímenes de muestras cervicales que incluían 14 casos de AIS, 7 casos de displasia glandular endocervical y 14 de “*Mímicos benignos*”, entre los que se encontraron casos de atipia reactiva glandular, hiperplasia microglandular, metaplasia intestinal y endometriosis. El diagnóstico fue confirmado por Hematoxilina-Eosina (H&E) y se valoraron con el Esquema de puntaje del grupo de Silverberg asignándoseles un puntaje de modo independiente por 4 patólogos. Evaluaron inmunoreactividad de acuerdo a la intensidad (0 = ninguno, 1 = Leve, 2 = Moderado, 3 =Marcado) y la distribución de células con inmunoreactividad así: (0=<1%, 1=2-10%, 2=11-40%, 3=>40%),

encontraron que CEA y Ki-67 y p16 tenían una mayor intensidad en la marcación en las displasias glandulares y a su vez aún mayor en el AIS en comparación con los “Mímicos Benignos”, todo lo contrario con la expresión de receptores de estrógenos y progesterona que pierden reactividad en el AIS, concluyendo que la inmunohistoquímica combinada con Esquema de puntaje histológico permiten distinguir de un modo más adecuado las lesiones glandulares endocervicales.

Park y col ¹¹ en el 2008 utilizaron este sistema de gradación para estudiar especímenes de biopsias por congelación comparándolos con la posterior traquelectomía para evaluar la reproducibilidad de esta escala de puntaje para el diagnóstico de Adenocarcinoma in situ, sin que sea esta la propuesta inicial de Silverberg y colaboradores³ quienes propusieron dicha escala para diferenciar las lesiones benignas de las displasia se demostró, que existe mayor concordancia diagnóstica al utilizar una escala de puntaje organizada siendo esta del 95% al utilizarla versus el 84% cuando se hace con la examinación histológica de rutina.

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de pruebas diagnósticas con un muestreo de corte transversal en el que se incluyeron 263 muestras de endocérvix obtenidas de igual número de biopsias que fueron enviadas al Departamento de Patología UIS – HUS entre Julio de 2005 y Diciembre de 2008 para ser evaluadas histopatológicamente.

La búsqueda de los casos fue realizada por Henry Jair Mayorga Anaya, estudiante de X semestre de Medicina de la UIS. Una vez elegidos los casos, se procedió a buscar los bloques de parafina, a cortar las muestras de tejido y montarlas en láminas portaobjeto teñidas con hematoxilina – eosina, identificadas con un número consecutivo. El montaje y rotulación de las láminas estuvo a cargo de Mary Rojas Herrera, Eddy Victoria Rojas Suarez e Isaías Delgado Rodríguez, técnicos del laboratorio de histopatología de la UIS.

A partir de la lista de números consecutivos, la Dra. Laura Valencia organizó las láminas por grupos para ser enviadas a cada uno de los evaluadores.

Cada lámina fue revisada de manera independiente por dos patólogos usando la técnica de evaluación usual de las muestras de endocérvix. El diagnóstico generado fue registrado en una planilla en papel (ANEXO 1) y posteriormente sistematizado por duplicado en una base de datos creada para tal fin en Epidata®. Esta información fue usada para establecer

la reproducibilidad inter observador del diagnóstico histopatológico. En los casos en que el diagnóstico fue discordante, se procedió a realizar el diagnóstico por consenso entre los evaluadores. Se seleccionaron de manera aleatoria 31 casos (10%) para ser evaluados nuevamente por los mismos patólogos y así establecer la reproducibilidad intra observador. En esta fase participaron 3 patólogos:

- Dr. Carlos Alberto García Ramírez
- Dr. Jorge Andrés García Vera
- Dr. Julio César Mantilla Hernández

En la segunda fase, se aplicó de manera independiente el esquema de puntaje propuesto por Silverberg y colaboradores³ a todas las láminas ya evaluadas de manera rutinaria por el grupo inicial de patólogos, incluyendo la repetición del procedimiento en el 10% de los casos. El puntaje de cada categoría fue registrado en la planilla diseñada (ANEXO 2) con este propósito y digitada por duplicado. La aplicación del puntaje estuvo a cargo del Dr. Ernesto García y de las dos estudiantes de especialización en Patología, autoras de este proyecto: Dra. Diana Katherine Sandoval y Dra. Laura Rosario Cárdenas.

5.2. VARIABLES

Las variables incluidas en el estudio están contenidas en la tabla 2.

TABLA 2. VARIABLES EVALUADAS

Variable	Escala de medición	Valores legales
Identificación	Nominal	1-294
Evaluable	Nominal	Dr. Carlos Alberto García Dr. Jorge Andrés García Dr. Dr. Julio César Mantilla Hernandez Dr. Ernesto García Dra. Diana Katherine Sandoval Dra. Laura Rosario Cárdenas
Diagnóstico	Ordinal	0. No se identifica endocervix 1. Benigna 2. Displasia 3. Adenocarcinoma
Puntaje		
1. Estratificación	Ordinal	0. Ninguna 1. Leve 2. Moderada 3. Hasta la luz
2. Atipia nuclear	Ordinal	0. Ninguna 1. Núcleos normales o ligera y uniformemente aumentados, hiperchromasia mínima, un poco de dispolaridad, sin nucléolo. 2. Núcleo grande (hasta 3 veces lo normal), anisocitosis moderada, hiperchromasia moderada, dispolaridad moderada y nucléolo ocasional pequeño. 3. Núcleo grande (>3 x lo normal), marcada anisocitosis, marcada hiperchromasia, dispolaridad severa, nucléolo prominente.
3. Mitosis y apoptosis	Ordinal	0. Ninguna 1. En menos de 0.5 por glándula 2. 0.6-3.0 por glándula 3. >3.0 por glándula
Puntaje total	Ordinal	0. No se identifica endocervix 1. Benigno (0-3) 2. Displasia glandular endocervical (4-5) 3. Adenocarcinoma in situ (6-9)

5.3. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Una vez digitados los datos por duplicado en EpiData®, se procedió a validar las bases de datos y a limpiar los errores identificados. Una de las bases de datos fue exportada a Stata® y los datos fueron analizados usando la versión 10.1.

5.4. ANALISIS DE LOS DATOS

Se determinó la reproducibilidad inter e intra observador del diagnóstico histopatológico a través del Kappa (κ) de Cohen (ponderada). En los casos discordantes se procedió a establecer un diagnóstico por consenso entre los evaluadores, y se describió la frecuencia de cada diagnóstico emitido por los evaluadores.

Se calculó el puntaje de cada caso sumando cada uno de los componentes (estratificación + atipia nuclear + apoptosis/mitosis) y se generaron 3 categorías como se muestra en la tabla de las variables. Se procedió de la misma manera para establecer la reproducibilidad inter e intra observador que para el diagnóstico histopatológico.

Finalmente se compararon los resultados obtenidos y se calculó el acuerdo entre el diagnóstico histopatológico y el realizado usando el esquema de puntaje.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue realizado de acuerdo con las recomendaciones dadas para la investigación biomédica en humanos adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en 1964 y revisiones posteriores y con la resolución No 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Se trato de una investigación sin riesgo, realizada en muestras de tejido recolectadas y procesadas previamente con propósitos de diagnóstico clínico. No se compararon los diagnósticos histopatológicos nuevos con los reportados a los pacientes dado que se usaron láminas nuevas, diferentes a las utilizadas para establecer el diagnóstico. Las láminas nuevas de bloques de parafina almacenados pueden no corresponder con las lesiones inicialmente detectadas. Por lo tanto, no se identificaron diagnósticos previos para ser rectificados.

Se mantuvo y se mantendrá la confidencialidad de los sujetos de quienes provienen las muestras ya que las láminas fueron identificadas con un número consecutivo y en ningún caso se emplearon nombres o documentos de identidad para identificar los casos.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Científica, y la Dirección de Investigación y Extensión de la Facultad de Salud de la UIS quedando inscrito en esa oficina bajo el código: 7011001.

6. RESULTADOS

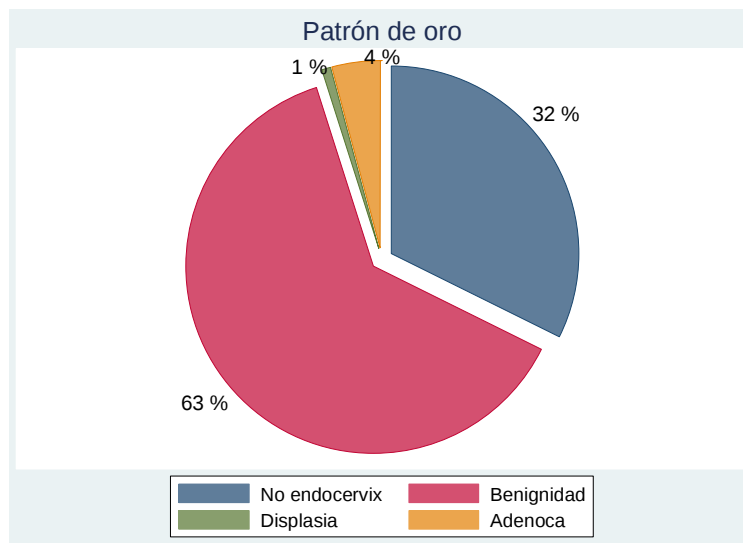
6.1 Descripción de las biopsias incluidas en el estudio

Se evaluaron 263 biopsias de cérvix por duplicado de manera independiente por tres patólogos usando el método de evaluación histopatológica de rutina. Para el caso de diagnósticos discordantes, se realizó una tercera evaluación de manera independiente y se definió el patrón de oro como el diagnóstico concordante de por lo menos 2 de los 3 evaluadores.

Se identificó tejido endocervical en 178 (68%) muestras, de las cuales 165 (93%) fueron benignas, 2 (1%) presentaron displasia y 11 (6%) se encontraron adenocarcinomas.

En la figura 1 se presenta la distribución de los diagnósticos considerados como patrón de oro.

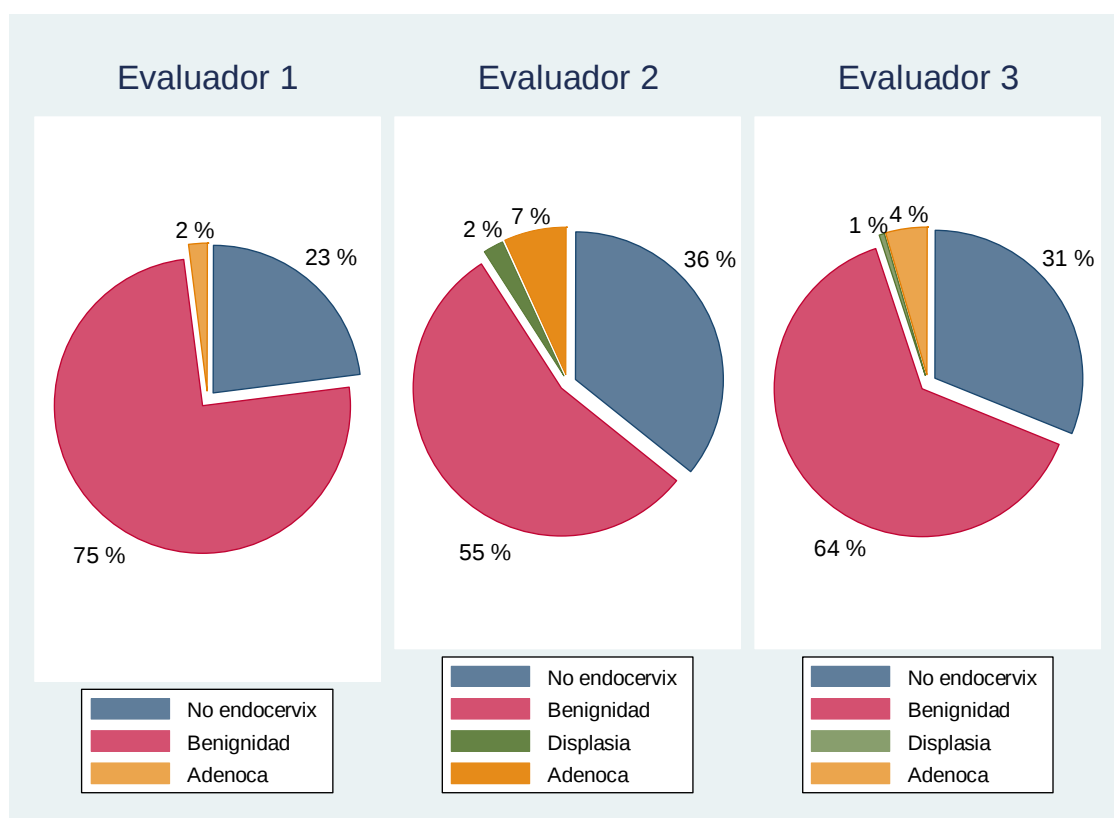
Figura 1. Proporción de diagnósticos, patrón de oro.



6.2 Reproducibilidad inter observador del diagnóstico histopatológico de rutina de la biopsia:

La proporción de diagnósticos realizados por cada evaluador se presentan en la figura 2.

Figura 2. Proporción de diagnósticos por evaluador (Método histopatológico de rutina).



Las tablas 3 a 5 muestran la distribución de los diagnósticos histopatológicos por parejas de observadores.

Tabla 3. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 2 (Método histopatológico de rutina).

Evaluador 1	Evaluador 2				
	No endocérnix	Benignidad	Displasia	Adenoca	Total
No endocérnix	16	1	0	0	17
Benignidad	8	50	3	5	66
Displasia	0	0	0	0	0
Adenoca	0	1	0	2	3
Total	24	52	3	7	86

Tabla 4. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 3 (Método histopatológico de rutina).

Evaluador 1	Evaluador 3				
	No endocérnix	Benignidad	Displasia	Adenoca	Total
No endocérnix	21	1	0	0	22
Benignidad	1	57	1	5	64
Displasia	0	0	0	0	0
Adenoca	0	0	0	1	1
Total	22	58	1	6	87

Tabla 5. Diagnósticos histopatológicos Evaluador 1 vs Evaluador 3 (Método histopatológico de rutina).

Evaluador 1	Evaluador 3				
	No endocérnix	Benignidad	Displasia	Adenoca	Total
No endocérnix	31	7	0	1	39
Benignidad	0	45	0	0	45
Displasia	0	1	0	0	1
Adenoca	2	2	0	1	5
Total	33	55	0	2	90

La reproducibilidad inter observador de los diagnósticos histopatológicos de rutina realizados por parejas de evaluadores y combinada se presentan en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6. Reproducibilidad inter observador de los diagnósticos histopatológicos por parejas de evaluadores realizado con el método histopatológico de rutina.

	Acuerdo encontrado	Acuerdo esperado	Kappa*	IC 95%
Evaluador 1 vs Evaluador 2	95.35%	89.38%	0.56	(0.36 - 0.76)
Evaluador 1 vs Evaluador 3	97.06%	91.21%	0.67	(0.41 - 0.85)
Evaluador 2 vs Evaluador 3	94.69%	89.76%	0.48	(0.17 - 0.71)

* Kappa ponderada

Tabla 7. Reproducibilidad inter observador combinada (Método Histopatológico De Rutina).

Diagnóstico*	Kappa	IC 95%	<i>p</i>
No endocérvix	0.81		<0.001
Benignidad	0.70		<0.001
Displasia	-0.01		0.562
Adenoca	0.30		<0.001
Combinado	0.70	0.61 - 0.78	<0.001

* 2 evaluadores por caso

6.3 Reproducibilidad intra observador del diagnóstico histopatológico de rutina:

De las 31 muestras revisadas por duplicado de manera ciega, el evaluador 1 realizó diagnóstico en 16 de estas y los evaluadores 2 y 3 revisaron 11 cada uno (Tabla 8).

Tabla 8. Reproducibilidad intra observador del diagnóstico histopatológico de rutina

	Acuerdo encontrado	Acuerdo esperado	Kappa*
Evaluador 1	81.25%	59.38%	0.54
Evaluador 2	79.55%	72.93%	0.24
Evaluador 3	90.91%	51.24%	0.81

* Kappa ponderada

Se analizaron las muestras evaluadas por duplicado de manera global. A las 31 muestras se les realizaron 38 lecturas duplicadas (Tabla 9) encontrando un nivel aceptable de acuerdo ($\kappa = 0.46$, IC 95%: 0.04 - 0.85) con un acuerdo esperado de 84.18% y acuerdo encontrado de 91.45%.

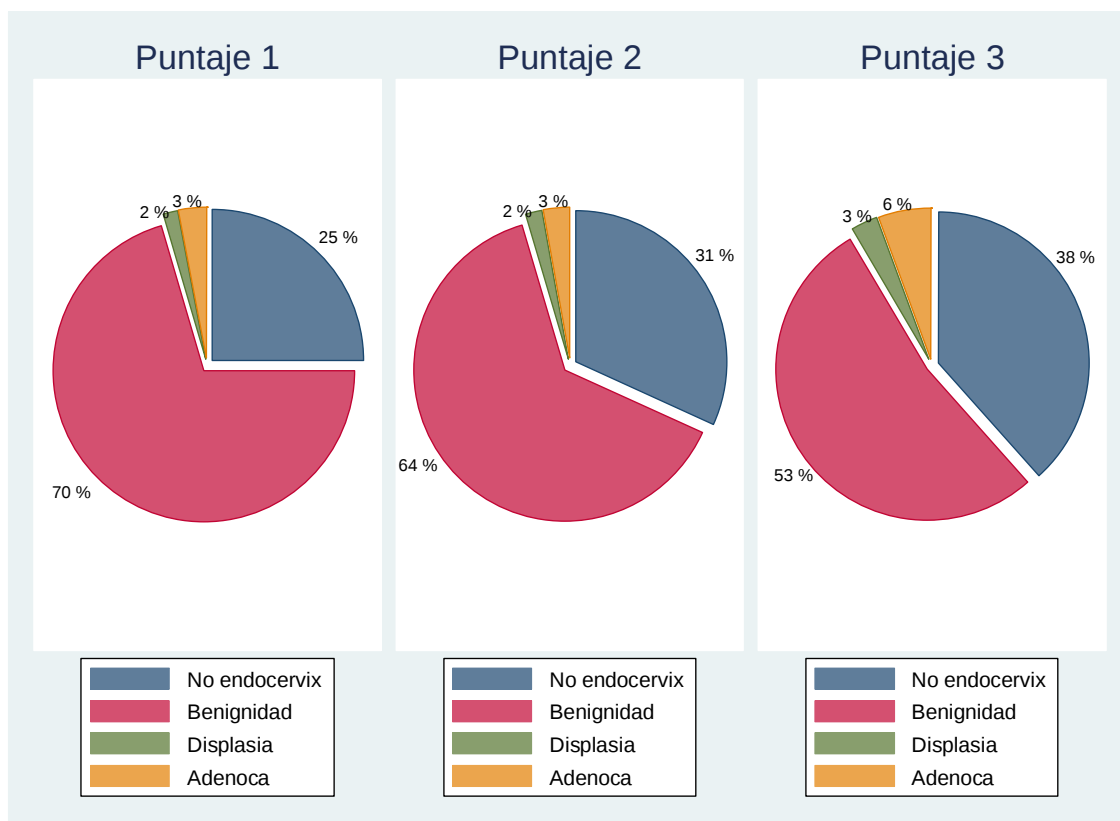
Tabla 9. Diagnósticos histopatológicos de las lecturas duplicadas (Método histopatológico de rutina).

Diagnóstico 2	Diagnóstico 1			
	No endocervix	Benignidad	Adenoca	Total
No endocervix	10	2	1	13
Benignidad	3	20	0	23
Adenoca	1	0	1	2
Total	14	22	2	38

6.4 Reproducibilidad inter observador del puntaje dado a las muestras con el Esquema de puntaje diagnóstico:

La proporción de diagnósticos realizados por cada observador usando el esquema de puntaje se presentan en la figura 3.

Figura 3. Proporción de diagnósticos realizados con el esquema de puntaje por evaluador.



Las tablas 10 a 12 muestran la distribución de los diagnósticos histopatológicos por parejas de observadores.

Tabla 10. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 1 vs Evaluador 2 .

Evaluador 1	Evaluador 2				Total
	No endocérvix	Benignidad	Displasia	Adenoca	
No endocérvix	18	5	0	0	23
Benignidad	1	52	3	0	56
Displasia	1	1	0	1	3
Adenoca	1	3	0	0	4
Total	21	61	3	1	86

Tabla 11. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 1 vs Evaluador 3.

Evaluador 1	Evaluador 3				Total
	No endocérnix	Benignidad	Displasia	Adenoca	
No endocérnix	19	7	0	2	28
Benignidad	3	46	0	0	49
Displasia	0	4	0	0	4
Adenoca	0	3	0	3	6
Total	22	60	0	5	87

Tabla 12. Esquema de puntaje diagnóstico Evaluadores 2 vs Evaluador 3.

Evaluador 2	Evaluador 3				Total
	No endocérnix	Benignidad	Displasia	Adenoca	
No endocérnix	31	9	0	0	40
Benignidad	0	45	0	0	45
Displasia	0	1	0	0	1
Adenoca	2	1	0	1	4
Total	33	56	0	1	90

La reproducibilidad inter observador de los diagnósticos usando el esquema de puntaje por parejas de evaluadores y combinada se presentan en las tablas 13 y 14, respectivamente.

Tabla 13. Reproducibilidad inter observador de los diagnósticos usando el esquema de puntaje por parejas de evaluadores.

	Acuerdo encontrado	Acuerdo esperado	Kappa*	IC 95%
Evaluador 1 vs Evaluador 2	95.35%	91.53%	0.45	(0.20 - 0.68)
Evaluador 1 vs Evaluador 3	94.38%	87.91%	0.54	(0.24 - 0.77)
Evaluador 2 vs Evaluador 3	96.05%	91.03%	0.56	(0.24 - 0.78)

* Kappa ponderada

Tabla 14. Reproducibilidad combinada inter observador del puntaje (Esquema de puntaje diagnóstico).

Diagnóstico*	Kappa	IC 95%	<i>p</i>
No cérvix	0.73		<0.001
Benignidad	0.67		<0.001
Displasia	-0.02		0.636
Adenoca	0.36		<0.001
Combinado	0.64	0.56 - 0.73	<0.001

* 2 evaluadores por caso

6.5 Reproducibilidad intra observador del diagnóstico de la biopsia usando el esquema de puntaje (Esquema de puntaje diagnóstico):

De las 31 muestras revisadas por duplicado de manera ciega, el evaluador 1 realizó diagnóstico en 16 de estas y los evaluadores 2 y 3 revisaron 11 cada uno (Tabla 15).

Tabla 15. Reproducibilidad intra observador del diagnóstico de la biopsia (Esquema de puntaje diagnóstico)

	Acuerdo encontrado	Acuerdo esperado	Kappa*
Evaluador 1	87.50%	57.03%	0.71
Evaluador 2	97.98%	82.55%	0.88
Evaluador 3	72.73%	51.24%	0.44

* Kappa ponderada

Se analizaron las muestras evaluadas por duplicado de manera global. A las 31 muestras se les realizaron 38 lecturas duplicadas (Tabla 16) encontrando un buen nivel de acuerdo

($\kappa=0.66$, IC 95%: 0.43-0.89) con un acuerdo esperado de 86.60% y acuerdo encontrado de 95.39%.

Tabla 16. Diagnósticos histopatológicos de las lecturas duplicadas usando el esquema de puntaje.

Diagnóstico 2	Diagnóstico 1			
	No endocervix	Benignidad	Displasia	Total
No endocervix	13	2	0	15
Benignidad	4	18	1	23
Displasia	0	0	0	0
Total	17	20	1	38

6.6 Acuerdo entre el diagnóstico con el método de rutina (Patrón de oro) y el diagnóstico usando el esquema de puntaje:

En la tabla 17 y 18 se presentan los acuerdos entre el patrón de oro y el método estándar y el patrón de oro y el esquema de puntaje. Se encontró un buen nivel de acuerdo ($\kappa = 0.69$, IC 95%: 0.59 - 0.78) con un acuerdo esperado de 90.05% y acuerdo encontrado de 96.87%.

Tabla 17. Diagnósticos realizados de manera rutinaria (Patrón de oro) vs usando el esquema de puntaje.

Esquema de puntaje	Patron de oro				
	No endocervix	Benignidad	Displasia	Adenoca	Total
No endocervix	149	18	0	0	167
Benignidad	15	300	3	9	327
Displasia	0	9	1	1	11
Adenoca	6	3	0	12	21
Total	170	330	4	22	526

Tabla 18. Reproducibilidad entre el patrón de oro, el diagnóstico y el puntaje

	Dxs y patron de oro		Puntaje y patron de oro	
	Kappa	IC 95%	Kappa	IC 95%
No endocervix	0,87		0,80	
Benignidad	0,80		0,74	
Displasia	0,14		0,06	
Adenoca	0,52		0,48	
Combinada*	0,79	(0.77 - 0.79)	0,72	(0.70 - 0.77)

*Tres evaluadores por caso

7. DISCUSIÓN

El establecimiento de un diagnóstico definitivo en lo que atañe a las lesiones endocervicales siempre ha generado dificultad dada la alta reactividad del epitelio glandular ante las diferentes noxas que pueden presentarse en dicha zona, alterando su morfología sin que se trate de procesos preneoplásicos o lesiones malignas establecidas; además no existe un consenso de criterios diagnósticos que pueda establecer a nivel del endocérnix un espectro de progresión “reactividad $\Rightarrow$ lesión preneoplásica $\Rightarrow$ malignidad” de modo certero^{2, 10-13, 19, 21, 23, 24}.

Conociendo esta realidad y la presencia de poca reproducibilidad en los diagnósticos histopatológicos tanto inter como intra observador, los esquemas de puntaje diagnóstico semicuantitativos de múltiples parámetros, como el presente³, se utilizan para mejorar la calidad de las observaciones y favorecer el consenso entre patólogos para emitir un diagnóstico preciso.

En el presente estudio se evaluaron 263 biopsias consecutivas de cérvix tanto por el método histopatológico rutinario como utilizando el esquema de puntaje propuesto por el grupo de Silverberg³. En el 32% de las muestras no se reconoció endocérnix lo cual es atribuible al hecho que se realizó reprocesamiento de los bloques de parafina archivados en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia) para obtener nuevas láminas teñidas con hematoxilina-eosina y trabajar sobre

estas sin tener contacto con los diagnósticos previamente establecidos protegiendo de esta manera la confidencialidad de los sujetos de los cuales provenían las muestras.

Con el método histopatológico rutinario se encontró un acuerdo inter observador entre 94.64% y 97.06% con kappas que oscilaban entre el 0.48 y 0.56, con intervalos de confianza que se superponen, y un kappa de reproducibilidad inter observador combinada de 0.70. La reproducibilidad inter observador encontrada al aplicar el método de diagnóstico histopatológico usual para las lesiones benignas de endocérnix obtuvo con kappa de 0.70 (tabla 5) muy similar al encontrado por los autores originales en la primera fase que es de 0.66 (tabla 1), en nuestro trabajo la reproducibilidad para displasia es muy baja (kappa -0.01) debido a la escasa cantidad de displasias glandulares endocervicales (2 de 178 casos) que representaron sólo el 1% del total de muestras , además uno de los evaluadores de la fase inicial del estudio no realizó el diagnóstico de displasia en contraste con el patrón de oro, con el que se diagnosticaron dos casos, lo que explica la poca reproducible de dicho método.

A su vez, cuando se aplicó el esquema de puntaje la reproducibilidad inter observador osciló entre el 94.38% y 96.05% con kappas entre 0.45 y 0.56 y un kappa de reproducibilidad inter observador combinada de 0.64, lo que indica que el esquema de puntaje permite una reproducibilidad similar a la obtenida con el método histopatológico de diagnóstico rutinario en el momento de emitir un diagnóstico final, favoreciendo al esquema de puntaje el hecho que dos de los observadores de la segunda etapa presentan

un nivel de experiencia menor por tratarse de residentes de ultimo año de la especialidad de patología. Además, la reproducibilidad intra observador encontrada con el método histopatológico rutinario obtuvo un kappa de 0.46 (IC 95%: 0.04-0.85) contra un kappa de 0.66 (IC 95%: 0.43-0.89) en la segunda fase, cuando fué utilizado el esquema de puntaje diagnóstico lo que refuerza lo encontrado por otros como Liang y col⁹ en el 2006 y Park y col¹¹ en el 2008, quienes demostraron que existe mayor concordancia diagnóstica al utilizar una escala de puntaje organizada.

El grupo de Silverberg³ presenta el esquema de puntaje, evaluado en este trabajo, como un método semicuantitativo de lesiones glandulares endocervicales que fue diseñado para ayudar en el diagnóstico y mejorar el acuerdo tanto inter como intra observador, y validaron el sistema utilizando en 67 casos problemáticos de los archivos del departamento de Patología de la Universidad de Maryland (Baltimore, Maryland, U.S.A), dichos casos presentaban dificultad diagnóstica en la diferenciación de las lesiones benignas versus displasia, y displasia versus adenocarcinoma In Situ, ellos obtuvieron un aumento del consenso diagnóstico tanto inter como intra observador en estos casos y expresan la necesidad de utilizar este esquema en casos no problemáticos, como en este trabajo, para realizar la validación, pero la escasa cantidad de displasias diagnosticadas hace que el resultado no sea reproducible para este ítem, debido a que la dilución de la estadística hace que la muestra pierda poder, sin embargo consideramos que este esquema de puntaje presenta grandes ventajas para el diagnóstico de los casos problemas en los que es necesario la diferenciación entre lesiones reactivas benignas y displasia e

incluso en los casos en la que discusión se centra entre displasia y adenocarcinoma. A pesar de ser un aspecto controvertido la existencia de displasias endocervicales, es innegable que estas lesiones preneoplásicas deben anteceder al adenocarcinoma, y que su detección permitirá hacer diagnósticos y tratamientos tempranos a aquellas pacientes que las presentan y evitar que estas evolucionen hasta llegar a estadios invasores.

8. CONCLUSIONES

- No hay evidencia de diferencia entre el acuerdo de la biopsia y el acuerdo del esquema de puntaje, es decir los dos presentan igual sensibilidad al momento de diagnosticar todo el espectro de lesiones endocervicales desde los cambios benignos hasta el adenocarcinoma.
- Los kappas de validación inter observador tanto para el método de diagnóstico histopatológico usual y el esquema de puntaje son buenos (mayores de 0.8), así que se pueden emplear de manera indistinta y tener igual reproducibilidad.
- A pesar de tener un acuerdo similar al diagnóstico de manera rutinaria, el uso del esquema de puntaje implica una evaluación sistemática de las muestras lo que aumenta el acuerdo intra observador aunque los observadores tengan un bajo nivel de experiencia.
- Los esquemas de puntaje diagnóstico semicuantitativos de múltiples parámetros, como el utilizado en el presente trabajo mejora la calidad de las observaciones y favorece el consenso entre patólogos para emitir un diagnóstico determinado lo que en últimas termina reflejándose en un diagnóstico más certero y reproducible en la práctica clínica.
- El esquema de puntaje presenta ventajas para el diagnóstico de los casos en los que es necesario la diferenciación entre lesiones reactivas benignas y displasia o entre displasia y adenocarcinoma pero es necesario la realización de un estudio en

el que se incluyan mayor número de casos de displasia y adenocarcinomas cuyo control sean cambios benignos del epitelio endocervical, fortaleciendo así la muestra e incrementar la sensibilidad diagnóstica.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5ta ed. Springer. 2002, p. 293-299.
2. Kondo T, Hashi A, Murata S et al. Endocervical Adenocarcinoma Associated with lobular endocervical glandular hiperplasia: A report of four cases with histochemical and immunohistochemical analyses. *Modern Pathology* (2005)18,1199-1210
3. Ioffe OB, Sagae S, Moritani S, *et al.* Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol* 2003;27:452-460
4. Higgins GD, Phillips GE, Smith LA, et al. High prevalence of human papillomavirus transcripts in all grades of cervical intraepithelial glandular neoplasia. *Cancer* 1992;70:136-46.
5. Leary J, Jaworski R, Houghton R. In-situ hybridization using biotinylated DNA probes to human papillomavirus in adenocarcinoma- in-situ and endocervical glandular dysplasia of the uterine cérvix. *Pathology* 1991;23:85-9.
6. Nielsen AL. Human papillomavirus type 16/18 in uterine cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma: a study by in situ hybridization with biotinylated DNA probes. *Cancer* 1990;65: 2588-93.
7. Lee KR, Flynn CE. Early invasive adenocarcinoma of the cérvix. *Cancer* 2000;89:1048-55.

8. Lee KR, Sun D, Crum CP. Endocervical intraepithelial glandular atypia (dysplasia): a histopathologic, human papillomavirus, and MIB-1 analysis of 25 cases. *Hum Pathol* 2000;31:6 56–64.
9. Liang j, Mittal KR, et al. Utility of p16INK4a, CEA, Ki67, P53 and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:71–75.
10. Zaino R. Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2000;13:261–274.
11. Park KJ, Soslow RA, Sonoda Y et al. Frozen section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: Pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system. *Gynecologic Oncology* 2008, sep, 110 (3) 316-323
12. Casper GR, Ostor AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64:166–170.
13. Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins, and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986;58:1272–1280.
14. Friedell G, McKay D. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer* 1953;6:887–97.
15. Dallenbach-Hellweg G. Histopatología del cuello uterino Atlas a Color. 2da ed. Editorial Journal. 2006, p22-25.

16. Uribe JC, Meza EE. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *MedUNAB* 2007;10:147-72.
17. Christopherson WM, Nealon N, Gray LA. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979;44:975–83.
18. Aspert-Van Erp AJ, Smedts FM, et al. Severe Cervical Glandular Cell Lesions With Coexisting Squamous Cell Lesions. *Cancer Cytopathology*. 2004. Vol 102. No4, pag 218-227
19. Nucci MR, Lee KR, Crum CP. Tumors of the female genital tract: Cérvix. In: Fletcher C. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 3ra ed. Philadelphia, USA: Elsevier. 2007, p. 697-708 ISBN-13: 978-0-443-07434-9
20. Smith O, et al. The rising incidencia of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the cervix in the United States – a 24 year population – based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97-105
21. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. Ed: Mosby; 2004. Pag 1534-1551
22. Well M, Östör AG, et al. Tumours of the uterine cervix: epithelial tomours. In: Tavassoli FA, Devilee P eds. *World Health Organisation classification of tomours: Tomours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC. Press; 2003, p. 260-289. ISBN 923224124
23. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10:748-784.

24. Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML et al. 1988. The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri. Adenocarcinoma in situ. *Cancer* 61: 1171-1181
25. Malpica A, Deavers MT, Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Health, 2010. p. 49-94 (Biopsy Interpretation Series). ISBN 978-0-7871-8779-6
26. Zaino, RJ. Symposium I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002; 21:314-326
27. Choo YC, Naylor B. Coexistent squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984;17: 168–74.

ANEXOS

Reproducibilidad de un esquema de puntaje en el diagnostico de lesiones endocervicales y la concordancia con el resultado histopatologico.

Por favor, revise la lámina histológica y dé un diagnóstico usando las categorías.

Evaluador: Dr. CARLOS GARCIA

Muestra No.	0. No se identifica endocervix	1. Benignidad	2. Displasia	3. Adenoca
001	☐	☐	☐	☐
002	☐	☐	☐	☐
003	☐	☐	☐	☐
004	☐	☐	☐	☐
005	☐	☐	☐	☐
006	☐	☐	☐	☐
007	☐	☐	☐	☐
008	☐	☐	☐	☐
009	☐	☐	☐	☐
010	☐	☐	☐	☐
011	☐	☐	☐	☐
012	☐	☐	☐	☐
013	☐	☐	☐	☐
014	☐	☐	☐	☐
015	☐	☐	☐	☐
016	☐	☐	☐	☐
017	☐	☐	☐	☐
018	☐	☐	☐	☐
019	☐	☐	☐	☐

Reproducibilidad de un esquema de puntaje en el diagnostico de lesiones endocervicales y la concordancia con el resultado histopatologico

Por favor, asigne el puntaje a cada lámina histológica utilizando el score de Silverberg.

Patólogo: Dra. DIANA KATHERINE SANDOVAL

Muestra No.	0. No se identifica endocervix	Estratificación	Atipia nuclear	Mitosis/apoptosis
001	☐	☐	☐	☐
002	☐	☐	☐	☐
003	☐	☐	☐	☐
004	☐	☐	☐	☐
005	☐	☐	☐	☐
006	☐	☐	☐	☐
007	☐	☐	☐	☐
008	☐	☐	☐	☐
009	☐	☐	☐	☐
010	☐	☐	☐	☐
011	☐	☐	☐	☐
012	☐	☐	☐	☐
013	☐	☐	☐	☐
014	☐	☐	☐	☐
015	☐	☐	☐	☐
016	☐	☐	☐	☐
017	☐	☐	☐	☐
018	☐	☐	☐	☐
019	☐	☐	☐	☐