

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“TRATAMIENTO DE CANCER CERVICOUTERINO IN SITU MEDIANTE CONIZACION
CON ASA DIATERMICA”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. FERNANDO PERALTA CABRERA

RESIDENTE DE 4º AÑO GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ASESORES:

DR. ALFREDO ALANIZ SANCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

H. G. DR. GONZALO CASTAÑEDA

ISSSTE

DRA. ALMA BRISEIDA ARAGON SANTOS

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

H. G. DR. GONZALO CASTAÑEDA

ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CALDERON
DIRECTOR
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
ISSSTE

DR. IGNACIO ESQUIVEL LEDESMA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
ISSSTE

DR. ALFREDO ALANIZ SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
ISSSTE

DRA. ALMA BRISEIDA ARAGON SANTOS
PROFESOR ADJUNTO DEL
CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
ISSSTE

DR. FERNANDO PERALTA CABRERA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO
GINECOLOGIA Y OBSTETRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
ISSSTE

INDICE.

1.0 Resumen.....	3
2.0. Marco de referencia.....	4
2.1 introducción.....	4
2.2 Epidemiología, historia natural.....	11
2.3 Tratamiento.....	18
2.4 Justificación.....	19
3. 0. Pregunta de investigación.....	20
4.0. Hipótesis.....	20
5.0. Objetivo.....	20
6.0. Criterios de selección.....	20
6.1. Criterios de exclusión y no inclusión.....	20
7.0. Diseño de estudio.....	20
8.0. Intención clínica.....	21
9.0. Tipo de variable.....	22
10.0. Tipo de muestra.....	22
11.0. Aspectos éticos.....	22
12.0. Material y métodos.....	22
12.1. Descripción general del estudio.....	22
12.2. Técnica de conización cervical.....	26
13.0. Análisis.....	31
14.0. Discusión.....	31
15.0. Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	32

16.0. Anexo 2. Carta de consentimiento informado.....33

17.0 Bibliografía.....34

1.0. RESUMEN:

OBJETIVO: Tratamiento de cáncer cervicouterino in situ mediante conización con asa diatérmica.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se revisó una serie de casos en la clínica de displasias, se evaluaron las pacientes enviadas a este servicio y que contaban con diagnóstico de cáncer in situ; se corroboró el diagnóstico por colposcopia y biopsia dirigida, realizando conización cervical con asa diatérmica con técnica de dos tiempos y las cuales reportaron en su totalidad bordes libres de lesión; obteniendo así una muestra de 20 pacientes, Todas las participantes fueron evaluadas en un rango de 4 a 7 años con un promedio de 6.7 años, mediante citología, cepillado endocervical y colposcopia cada seis meses.

RESULTADOS: El total de las pacientes corroboraron lesión de alto grado (cáncer in situ/NIC 3) en el reporte histopatológico del cono cervical con bordes libres de lesión; durante la vigilancia citocolposcópica no se reportó recurrencia en un promedio de 6.7 años en ninguno de los casos, no se encontró tampoco abandono de la vigilancia en ninguna de las pacientes.

CONCLUSION: El manejo de lesiones de alto grado (NIC 2/NIC3/Cáncer in situ) mediante asa diatérmica es actualmente aceptado a nivel internacional y está aceptado por la Norma Oficial Mexicana para el manejo de cáncer cervicouterino; sin embargo en la literatura se ha encontrado también un porcentaje de recurrencia de hasta 20%; la importancia de este estudio radica en el alto índice de curación manifestado en la nulidad de recurrencia en lesiones premalignas de alto grado posterior al tratamiento por lo que se recomienda como un procedimiento seguro para el tratamiento de estas lesiones.

Palabras clave: NIC 3, Cáncer in situ, Conización cervical.

2.0. MARCO DE REFERENCIA.

INTRODUCCION.

Concepto.

Hasta el año 1961 se emplearon muy diversos términos para designar las lesiones premalignas del cuello uterino: epitelio atípico simple, epitelio con elevada atipia o rúbricas I, II, III y IV (Hinselman), epitelio hiperactivo, epitelio sospechoso, epitelio intranquilo, epitelio anormal, hiperplasia de células basales, hiperactividad de células basales, anaplasia, hiperplasia de células espinosas, etc.

En 1961, en el I Congreso Internacional de Citología, un comité de expertos sobre histología del cuello uterino, reunido en Viena, propuso englobar con el término de displasia a una gran parte del grupo de lesiones premalignas. El término displasia , introducido por Reagan en 1953, fue definido en Viena como “todo epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas, que muestra alteraciones en las diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el carcinoma in situ”.

En 1910, Rubin introdujo la denominación Carcinoma in situ, aunque hasta Broders, en 1932, no se generalizó este término. En 1961, en el I Congreso Internacional de Citología el comité anteriormente mencionado definió el carcinoma in situ como “aquellos casos en los que no hay invasión y que muestran un epitelio en la superficie en el que no existen signos de diferenciación. El epitelio señalado puede extenderse a las glándulas subyacentes. Las células de las capas más superficiales pueden mostrar un ligero aplanamiento”.

En 1967, Richard defendió por primera vez el concepto de neoplasia cervical intraepitelial, que ha terminado por imponerse en la actualidad. Definimos la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) como un espectro de epitelios escamosos anormales, que comprende desde epitelios con alteraciones en la estructuración y maduración pero que están bien diferenciados, es decir, que se corresponden con el concepto clásico de displasia leve, hasta epitelios con ausencia total de diferenciación, situados en la superficie, o relleno de glándulas, pero sin invasión, es decir, se corresponden con el concepto clásico de carcinoma in situ.

La introducción del término neoplasia intraepitelial se basa fundamentalmente en el concepto de que entre las displasias y el carcinoma in situ existe suficiente semejanza para concluir que ambas constituyen dos estadios evolutivos de una misma entidad, a la que se ha denominado neoplasia intraepitelial.

Las diferencias entre las displasias y el carcinoma in situ son fundamentalmente cuantitativas, más que cualitativas. Por otra parte, se ha demostrado que un número importante de displasias, si no se tratan adecuadamente y se dejan a su evolución espontánea, se transforman en carcinoma in situ, aunque, como se analiza en detalle más adelante, el porcentaje de displasias que sufren esta transformación no se conoce con seguridad, pero según la mayoría de los estudios oscilan entre el 30 y 50% (4); aunque también se ha observado que las lesiones de bajo grado (NIC I), no evolucionan a carcinoma in situ en su mayoría (70%).

Las anormalidades que caracterizan a la NIC son:

1. Las alteraciones afectan sólo el epitelio de superficie, aunque pueden extenderse al que rellena las glándulas.
2. Pérdida de la estratificación y de la polaridad celular.
3. Ausencia de diferenciación y de maduración.
4. Las células escamosas tienen diferente tamaño y forma y está aumentada la relación núcleo-citoplasma.
5. Alteraciones en el núcleo (hipercromatismo e irregular distribución de la cromatina nuclear).
6. Aumento del número de mitosis e incluso mitosis anormales.

Según la intensidad de estas anormalidades, se distinguen tres grados (Grafica 1):

1. NIC I, (displasia leve). Las anormalidades afectan aproximadamente solo el tercio inferior del grosor total del epitelio.
2. NIC II, (displasia moderada). Las anormalidades afectan entre un tercio y dos tercios de todo el espesor del epitelio.
3. NIC III, (displasia grave y carcinoma in situ). Las alteraciones se extienden prácticamente a todo el espesor del epitelio.

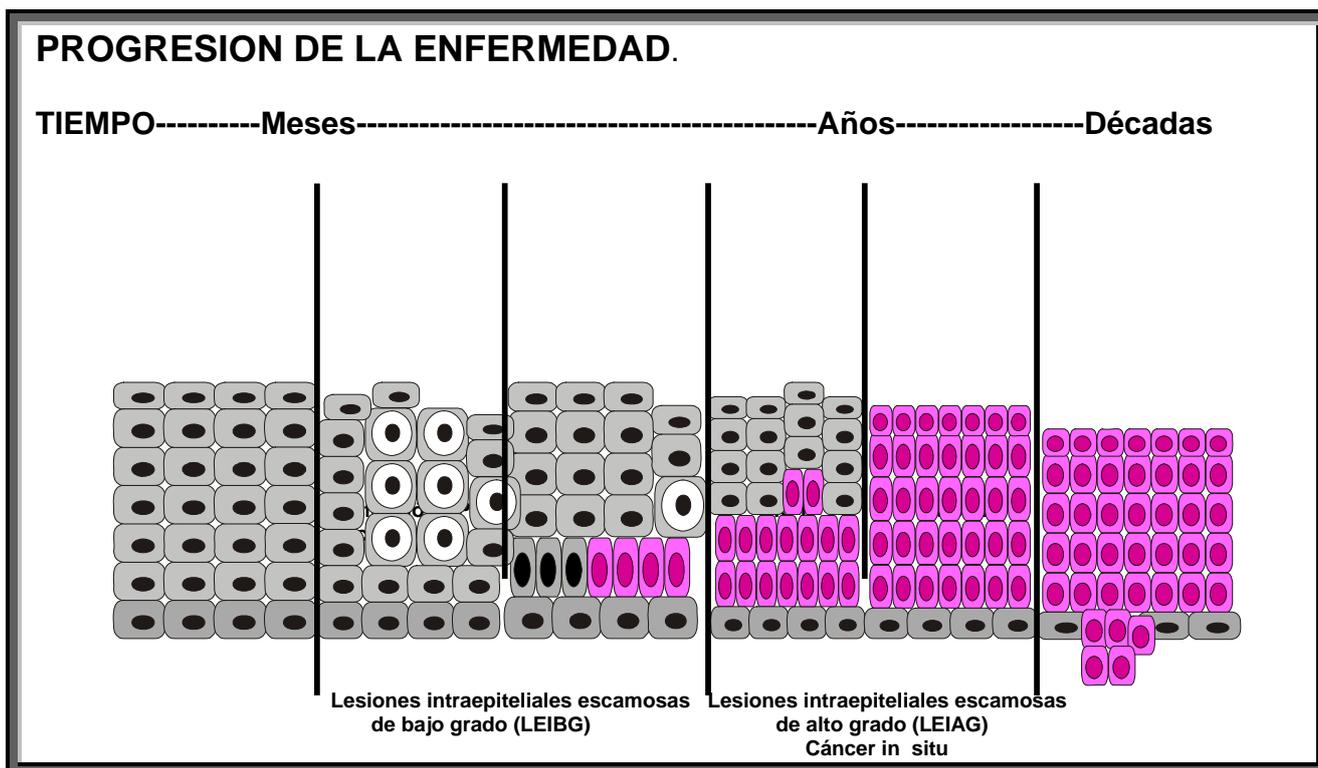


Figura 1

El cáncer del cuello del útero se debe codificar de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (OMS-OPS) como sigue:

Displasias:

Displasias del cuello uterino

Excluye: carcinoma in situ del cuello del útero.

Displasia cervical leve

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado I.

Displasia cervical moderada.

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado II.

Displasia cervical severa, no clasificada en otra parte.

Displasia cervical severa SAI.

Excluye: neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado III, con o sin mención de displasia severa.

Displasia del cuello del útero, no especificada.

Carcinoma in situ del cuello uterino.

Carcinoma in situ del cuello del útero.

Incluye: neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado III, con o sin mención de displasia severa.

Excluye: displasia severa del cuello SAI

melanoma in situ del cuello

Carcinoma in situ del endocérvix.

Carcinoma in situ del exocérvix.

Carcinoma in situ de otras partes especificadas del cuello del útero.

Carcinoma in situ del cuello del útero, parte no especificada.

Tumor maligno del cuello del útero.

Tumor maligno del cuello del útero.

Tumor maligno del endocérvix.

Tumor maligno de exocérvix.

Lesión de sitios contiguos del cuello del útero.

Tumor maligno del cuello del útero, sin otra especificación.

Lo anterior de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana en la cual se ha basado este trabajo, sin embargo; en 1985 el Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.) introdujo una nueva clasificación (Bethesda), en la que se descarta el sistema de graduación de Papanicolaou, así como la referencia al término NIC, y se introduce el término de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado y el de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, basándose en datos citológicos.

El propósito fundamental de esta clasificación es proporcionar una ayuda al clínico, en el sentido de aconsejar un tratamiento más radical para las lesiones de alto grado y mas conservador o ninguno para los de bajo grado.

En relación con esta clasificación citológica de Bethesda, se ha propuesto una clasificación histológica (Richard, 1990) que elude el término de neoplasia. Distingue dos grupos:

1. Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Riesgo. Estaría relacionado con un grupo heterogéneo de VPH, a menudo con los tipos 6 u 11 de VPH, aunque también puede asociarse con el tipo 16. Clínicamente pueden corresponderse con condilomas exofíticos o planos y, en general, por microespectrofotometría son diploides o poliploides. Como su nombre indica son lesiones cuya evolución a carcinoma no es obligada.
2. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Riesgo. No se asocian con tipos de VPH 6 y 11 y contienen predominantemente VPH 16 o 18 junto a otros tipos asociados a condilomas planos. Usualmente la distribución del DNA nuclear es aneuploide. Se ha considerado que estas lesiones tienen un comportamiento de precursores.

De acuerdo a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSA2-1994 PARA LA PREVENCIÓN, DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, CONTROL Y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO las definiciones prácticas para el tema de este trabajo son:

Biopsia: Extracción y examen microscópico con fines de diagnóstico, de tejidos u otras materias procedentes de un organismo vivo.

Cáncer: Tumor maligno en general, es la pérdida de control del crecimiento y división de las células que puede invadir y destruir estructuras adyacentes y propagarse a sitios alejados para causar la muerte.

Carcinoma in situ: De acuerdo con la definición de la OMS, es una lesión en la que todo el epitelio o la mayor parte de él muestra el aspecto celular de carcinoma. No hay invasión del estroma subyacente.

Cepillado endocervical: Obtención de células del canal endocervical a través de un cepillo.

Citología cervical: Es la toma de muestra de las células del endocérvix y exocérvix. Es uno de los métodos para detectar en etapas tempranas el cáncer cérvico uterino. También conocida como Papanicolaou.

Clínica de displasias: Departamento o servicio dentro de un hospital general o centro oncológico con una área física adecuada (sala de espera, sala de entrevista y sala de exploración); equipo básico adecuado (colposcopio estereoscópico de alta resolución y una unidad de electrocirugía de alta frecuencia), así como al menos un médico capacitado, donde se realiza el diagnóstico colposcópico y tratamiento conservador de las lesiones premalignas y malignas intraepiteliales del cérvix.

Colposcopia: Procedimiento exploratorio instrumentado, en el que se emplea un aparato con sistema ópticos, de aumento, a través del cual se puede observar la vulva, vagina y cérvix uterino, visualizándose en este último las condiciones de su epitelio, al cual se le pueden realizar tinciones de orientación diagnóstica.

Conización: Resección de una lesión de la zona de transformación del cuello uterino con una profundidad no menor a 5 mm. También se denomina cilindro o cono diagnóstico.

Displasia: Anomalía de desarrollo con pérdida de la estructura del epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares.

Electrocirugía: Empleo de la corriente eléctrica alterna de alta frecuencia para escindir la zona de transformación y la lesión con una profundidad no menor a 5 mm.

Histerectomía: Intervención quirúrgica para extirpar totalmente el útero por vía vaginal o abdominal.

Neoplasia: Formación de tejido nuevo de carácter tumoral.

2.2. EPIDEMIOLOGIA, HISTORIA NATURAL

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres. En la población femenina el cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad. Según cifras del registro histopatológico de neoplasias, en México en el año de 1995, se registraron 15,749 nuevos casos de esta neoplasia y el número de muertes por la misma causa fue de 4,392.

NOMENCLATURA DE PAPANICOLAOU

1954	1968	1978	1988 (2001)
PAPANICOLAU	OMS	NIC	BETHESDA
CLASE 1	Negativo a células malignas	Negativo	Límites normales
CLASE 2	Atipia inflamatoria Atipia escamosa Atipia coilocítica		Cambios reactivos reparativos ASCUS LEIBG (Condilomas)
CLASE 3	Displasia leve Displasia moderada Displasia grave	NIC 1 NIC 2 NIC 3	LEIBG (Condilomas) LEIAG
CLASE 4	Carcinoma in situ	NIC 3	LEIAG
CLASE 5	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Tabla 1

En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de detección con frotis de Papanicolaou. La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en EE.UU. y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía (6). También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública (12).

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIC-I, II y III o carcinoma *in situ* - CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.

Según distintos estudios, la NIC I regresa en cerca del 70% de los casos (10), mostrando en cambio la NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% (17). La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (Gráfica 1). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIC I como NIC de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado (11).

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicancias en la metodología de detección, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Infección por virus papiloma y cáncer cervicouterino

Los virus papiloma son un género de virus agrupados juntos por su tumorigenicidad y homogeneidad de DNA, que afectan a vertebrados. Actualmente se conocen más de 70 tipos de virus papiloma humanos (HPV), mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital. La International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS los clasifica como "carcinogénicos" (tipos 16 y 18), "probablemente carcinogénicos" (tipos 31 y 33), y "posiblemente carcinogénicos" (otros excepto 6 y 11).

Se ha encontrado una fuerte asociación entre infección anogenital por HPV y desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervicouterino invasor. En 2.600 frotis cervicales se encontró DNA del tipo virus altamente oncogénico 16 en el 47% de las NIC de alto grado y en el 47% de los cánceres cervicouterinos invasores (2). En un estudio prospectivo en más de 18.000 mujeres se encontró, mediante técnicas de inmunología molecular, que la presencia de anticuerpos contra HPV16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma *in situ*, encontrándose además que el riesgo es más alto para las neoplasias desarrolladas 5 años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por HPV16 (y probablemente por cualquier HPV oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino.

Desde el punto de vista genómico, el DNA del HPV se divide funcionalmente en 2 tipos de genes: los tempranos (E), y los tardíos (L). Los tempranos son responsables de la replicación del DNA, regulación transcripcional, y transformación del DNA de la célula

infectada. Los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral. Los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas. Estas, expresadas en todos los tumores, inactivan a los productos génicos celulares supresores de tumores p53 y pRb, causando proliferación celular descontrolada. En los cánceres cervicouterinos asociados con HPV frecuentemente se encuentra una pérdida o disminución de la expresión alélica de las críticas moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, que están íntimamente involucradas en el reconocimiento y presentación de antígenos de superficie. Su downregulation causada por el HPV podría explicar por qué algunos cánceres escapan a la vigilancia inmunológica mediada por células.

La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva. La infección por HPV es un fenómeno transitorio o intermitente; sólo a una pequeña proporción de mujeres positivas para un determinado tipo de HPV se le encuentra el mismo en especímenes posteriores. El riesgo de NIC subsecuente es proporcional al número de especímenes positivos para HPV, lo que sugiere que el desarrollo carcinogénico resulta de infecciones persistentes. Actualmente está bien establecido que el principal factor causa de cáncer cervicouterino es la infección por HPV. La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricionales.

El riesgo relativo de la asociación entre infección por HPV y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles. Evidencia reciente usando meticulosos tests con reacción de cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha mostrado que el DNA del HPV está presente en el 99,7% de los casos. Este hallazgo indica que la infección por HPV podría constituir una causa necesaria de neoplasia cervicouterina, evidencia con obvias implicancias para la prevención primaria y secundaria.

Se realizó una selección de mujeres dentro de las edades entre 25 y 40 años, tomando en cuenta la edad reproductiva; esto en relación con los datos existentes hasta hoy con respecto a las edades de prevalencia para VPH (Figura 2).

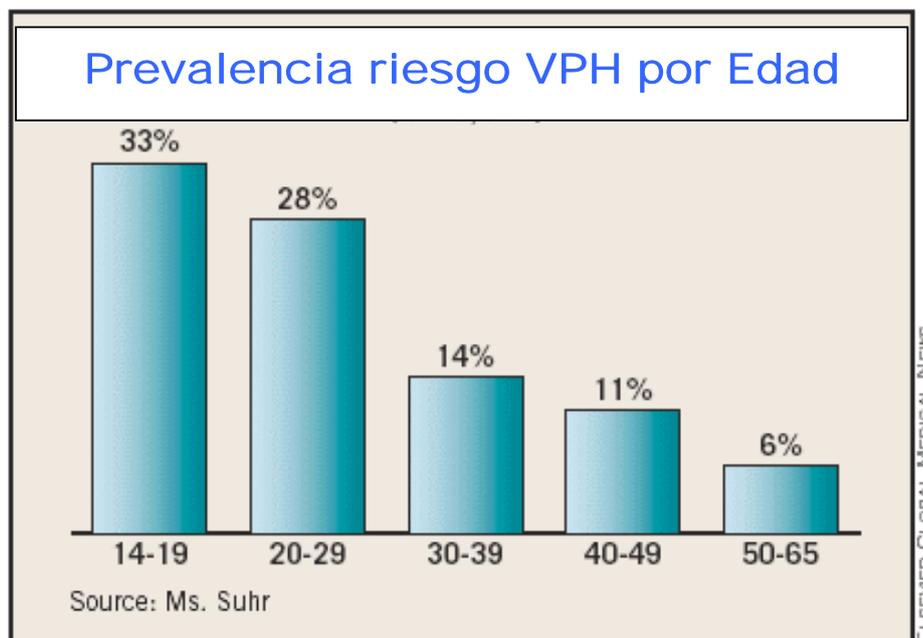


Figura 2

Screening citológico

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa. En nuestro país aparentemente estos problemas serían de baja magnitud, existiendo una citología de buena calidad, siendo su problema principalmente la cobertura (ideal: 80% de la población susceptible, real: 64%).

La terminología recomendada actualmente para reportar los resultados de la citología cervical (el sistema de Bethesda comentado previamente) considera la información referente a HPV como parte de los criterios citológicos para definir los grados de lesión(1). Además, se ha creado una nueva categoría de lesiones borderline: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estos cambios han resultado en un aumento proporcional de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), las que, combinadas con ASCUS dan cuenta de hasta el 30% de los frotis. En el seguimiento, la mayoría de estas anomalías regresan a normal, y en algunos casos constituyen lesiones de bajo grado persistentes o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LEIAG) oculta (20% de las de bajo grado y 10% de las ASCUS). Existe gran debate sobre si el manejo de LEIBG debiera ser conservador o intervencionista.

Test de HPV como método adicional de screening

Si la infección por HPV es un precursor temprano de la neoplasia cervicouterina, ¿debiera usarse el test de HPV en el screening para cáncer cervicouterino? De acuerdo a la conclusión de paneles del consenso de la IARC y OMS existe bastante justificación para evaluar el test de HPV como adyuvante en el screening con frotis de papanicolaou en

cáncer cervicouterino (15). Estudios recientes en población de alto riesgo han demostrado que la adición del test de HPV a la citología cervical en el screening aumenta la sensibilidad en la detección de NIE de alto grado y cáncer cervicouterino.

2.3. TRATAMIENTO

Una vez efectuado el diagnóstico por citología, colposcopia y biopsia dirigida por colposcopia, las opciones de manejo para LEIBG varían ampliamente en el mundo, destaca la simple observación hasta terapias excisionales(13). Pacientes con LEIBG persistentes debieran ser tratadas, principalmente con el uso de terapias ablativas ambulatorias. Las guías de manejo para LEIAG están bien establecidas. Se recomienda curetaje endocervical de no existir lesión visible en el ectocérvix. En toda paciente con LEIAG confirmado por biopsia debe realizarse conización con bisturí frío o electroconización para excluir enfermedad invasora (15).

En mujeres con cáncer invasor, se requieren tests adicionales para establecer la etapa de la enfermedad. El tratamiento depende primariamente de la extensión de la lesión, y también de factores como la edad, el deseo de conservar la fertilidad (19) y presencia de otras condiciones médicas.

Virtualmente todas las pacientes con etapa IA1 sin compromiso de espacios vasculares se curan con histerectomía tipo I, o, si existe deseo de preservación de fertilidad, por conización si los márgenes están libres de enfermedad (21). El tratamiento recomendado para la etapa IA2 es la histerectomía radical tipo II con linfadenectomía pélvica. Como alternativa a la cirugía, las etapas IA se podrían tratar con radioterapia intracavitaria exclusiva. En los demás estadios iniciales (IB1 y IIA), los resultados terapéuticos son buenos con cirugía (histerectomía radical tipo III con linfadenectomía

pélvica) y con radioterapia pélvica externa e intracavitaria , con porcentajes de control a 5 años de 70 a 90%, siendo la primera el tratamiento de elección en mujeres jóvenes, sin obesidad ni enfermedad grave asociada. En algunos casos la cirugía permite conservar la función ovárica por la rareza de las metástasis en este órgano procedentes del cérvix. Estudios recientes de fase III randomizados que incluyeron pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, etapas IB2-IVA, y pacientes con enfermedad en etapa IB1 o IIA con linfonodos pélvicos metastásicos demostraron beneficios significativos en la supervivencia con el uso combinado de quimioterapia con cisplatino y radiación postcirugía primaria, con una reducción de la mortalidad de 30-50%. En base a estos estudios la recomendación actual es quimioradioterapia en todos los casos en que exista indicación para usar radioterapia en el tratamiento del cáncer cervicouterino.

2.4. JUSTIFICACION

El manejo de las pacientes con lesiones cervicales de alto grado, mediante el tratamiento excisional con asa diatérmica, parece ser un método práctico, confiable y seguro, así como de costo reducido (18), sobre todo en aquellas pacientes que desean mantener la fertilidad (19), sin embargo es importante establecer que puede realizarse también con seguridad en mujeres que por alguna causa agregada no puedan ser sometidas a procedimiento quirúrgicos abdominales, bajo nivel socioeconómico, negativa para la realización de cirugía abdominal por cuestiones personales, morales como es en casos de mujeres que se encuentran en zonas rurales de nuestro país, etc.

En publicaciones recientes de origen nacional e internacional se ha observado una adecuada respuesta a la conización cervical mediante asa diatérmica en lesiones de alto

grado con diferentes resultados, reportándose distintos porcentajes en el grado de recurrencia de las lesiones premalignas; con un promedio de 15% (20) (31).

Las pacientes con LIEAG y de estas en especial, aquellas con cáncer in situ, parecen responder adecuadamente al tratamiento excisional, y dentro de las pacientes evaluadas se ha encontrado un alto índice de remisión, en este tipo de lesiones de alto grado.

3.0. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es la conización con Asa Diatérmica un método seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con Cáncer Cervicouterino in situ?

4.0. HIPOTESIS

La conización mediante asa diatérmica es un método seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino in situ.

5.0. OBJETIVO:

1. Determinar la seguridad y eficacia del manejo de pacientes con CaCU in situ mediante excisión con asa diatérmica.
2. Determinar la conización cervical como un manejo ambulatorio seguro en pacientes con CaCU in situ de costo reducido.

6.0. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. Mujeres no embarazadas
2. Edad reproductiva
3. Sin enfermedades agregadas
4. Constancia de acudir a revisión de control.
5. Citología con Cáncer cervicouterino in situ.
6. Biopsia con cáncer in situ.
7. Aceptación de tratamiento conservador.

Se excluyeron todas aquellas pacientes con enfermedades agregadas que pudieran modificar la historia natural del VPH (VIH, diabetes, embarazo, cáncer diagnosticado de otro origen y en tratamiento, etc.).

Las pacientes incluidas en el estudio fueron referidas a 2º nivel de atención a la clínica de displasias con reporte de citología con clase 3 o 4.

6.1. Criterios de exclusión y no inclusión.

1. Pacientes con enfermedades agregadas que puedan hacer variar la historia natural del cáncer cervicouterino
2. Pacientes en las que no se confirma lesión por colposcopia.
3. Pacientes en las que se confirman lesiones microinvasoras por biopsia.
4. Mujeres embarazadas.

7.0. DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos.

8.0. INTENCION CLINICA

Pronóstico.

9.0. TIPO DE VARIABLE:

Dicotómica

Nivel de Medición: Presente o ausente.

10.0. TIPO DE MUESTREO:

No probabilístico de casos consecutivos

11.0. ASPECTOS ETICOS:

Investigación

12.0. MATERIAL Y METODOS:

12.1. Descripción General del estudio:

Se revisaron los expedientes de todas aquellas mujeres con antecedentes de lesiones de alto grado que fueron enviadas al hospital, se excluyeron las pacientes con los criterios mencionados y se evaluaron solamente las pacientes que accedieron a manejo con biopsia excisional con asa diatérmica, no se tomaron en cuenta para el diseño del estudio los factores de riesgo para VPH o cáncer cervicouterino.

En una fase previa al estudio se seleccionaron aquellas pacientes con presencia de citología previa con clase 3 o 4 y que fueron enviadas a 2º nivel (de acuerdo a norma), confirmándose la lesión por colposcopia, se realizó biopsia dirigida bajo visión

colposcópica, tomando en cuenta los diagnósticos colposcópicos establecidos en la norma oficial mexicana, así como auxiliándonos por el índice colposcópico de Reid (Figura 3).

INDICE COLPOSCÓPICO DE REID			
Signos Colposcópicos	Cero Puntos	Un Punto	Dos Puntos
Márgenes	Contorno condilomatoso o micropapilar. Bordes difusos. Márgenes irregulares o como pluma. Lesiones dentadas y anguladas. Lesiones satélites aceto-blancas que se extienden más allá de la zona de transformación.	Lesiones regulares con límites precisos y suaves. Márgenes periféricos son cortantes.	Límites que se enrollan y que se desprenden. Bordes internos entre áreas
Color	Color blanco nieve, brillante. Blanqueado acético poco uniforme, semi-transparente más bien que completamente opaco.	Brillante, blanco opaco, o intermedio	Color ostra, grisáceo opaco.
Vasos	Uniforme, de calibre fino presentes al azar con patrones poco definidos.	Ausencia de vasos superficiales después de aplicar ácido acético.	Punteado o mosaico definido. Vasos individualmente dilatados y que se encuentran en patrones bien definidos y claramente demarcados.
Tinción del Yodo	Toma el yodo, quedando de un color café caoba. Puede ser yodo negativa en un área que se reconoce como lesión de bajo grado por los criterios anteriores. (<2/6).	Tinción parcial, irregular como la caparazón de una tortuga.	Tinción negativa de una lesión que es de alto grado por los criterios anteriores (>3/6). Color amarillo mostaza.
Puntaje Colposcópico:	0-2 HPV o NIC I	3-5 NIC I o NIC II	6-8 NIC II o NIC III

Figura 3

La prueba de colposcopia se llevó a cabo con colposcopio Carl Zeiss 150 FC, mediante reacción de Hinselman, con ácido acético al 5% aplicado a cérvix, detectando la reacción acetoblanca y márgenes de la lesión, para evaluar la posibilidad de tratamiento conservador se realizó biopsia dirigida de la zona afectada la cual fue enviada al servicio de patología (Figura 4)

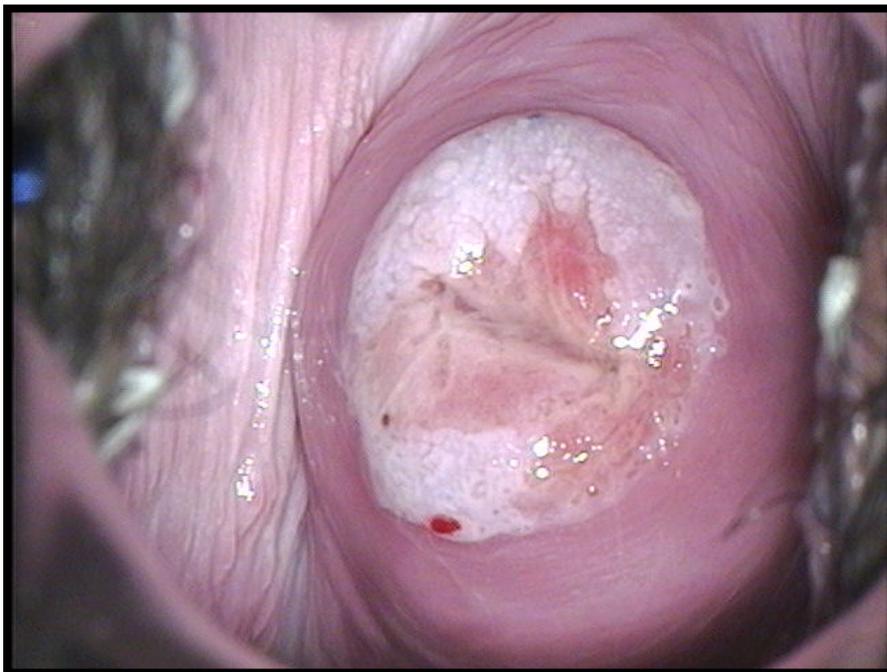


Figura 4.

Se obtuvo muestra de 20 pacientes entre las edades de 25 a 40 años, de las cuales todas accedieron al manejo conservador, sin factores de riesgo agregados.

Los resultados de colposcopia y los histopatológicos se reportaron de acuerdo a norma con los siguientes diagnósticos:

Colposcopia.

- a.- Sin alteraciones.
- b.- Alteraciones inflamatorias inespecíficas.
- c.- VPH.
- d.- NIC.
- e.- Neoplasia invasora.
- f.- Otros (pólipos, quistes, fibromas, adenosis, etc.).

Histopatológico.

- a.- Tejido de cérvix normal.
- b.- Cervicitis aguda o crónica.
- c.- Infección viral (herpes, papiloma humano).
- d.- Displasia leve (NIC 1).
- e.- Displasia moderada (NIC 2).
- f.- Displasia severa (NIC 3).
- g.- Cáncer in situ (NIC 3).
- h.- Cáncer microinvasor.
- i.- Cáncer invasor.
- j.- Adenocarcinoma (endocervical o endometrial).
- k- Sarcoma y otros tumores.
- l.- Maligno no especificado.
- M.- Insuficiente para diagnóstico.

12.2. TECNICA DE CONIZACION CERVICAL.

La conización cervical se llevó a cabo en consultorio bajo visión colposcópica y corroboración de lesiones previamente descritas delimitándose el área a escindir con ácido acético, se infiltró lidocaína 2% con epinefrina 2 ml en cada cuadrante, en el radio de las 3, 6, 9 y 12, se realizó electrocirugía en 2 tiempos "Técnica de sombrero" (Figura 5) con un equipo Welch Allin de 300 watts, bipolar equipado para corte y coagulación y con asa diatérmica Megadyne, el primer tiempo con asa de 20 x 15mm y el segundo con asa de 5mm, se realizó posteriormente electrofulguración del lecho quirúrgico con el electrodo de esfera para realizar hemostasia y se colocó tapón de gasa para el cual se dio instrucción a las pacientes de retirar al siguiente día sólo en caso necesario.

CONIZACION CERVICAL

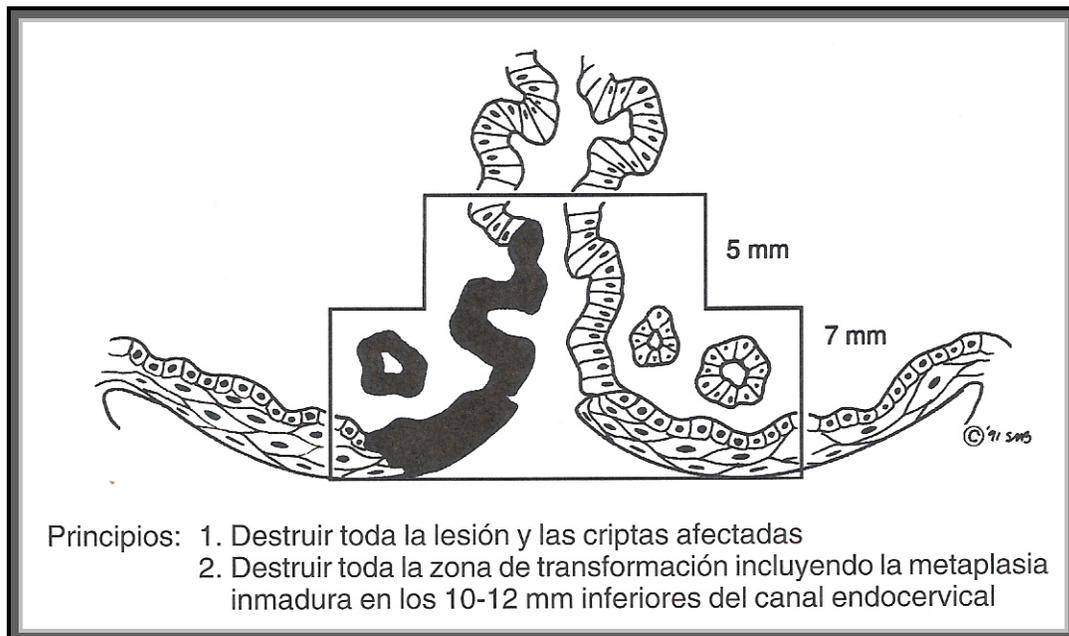


Figura 5

Se recibieron los resultados de cono por parte del servicio de patología (los cuales fueron analizados por el mismo patólogo), que confirmaron el diagnóstico; en 18 pacientes reportó cáncer in situ y 2 pacientes se reportó como NIC 3; así como bordes libres de lesión, se realizó exploración colposcópica 2 meses después del procedimiento de conización los cuales fueron negativos para lesión en el 100% de los casos (tabla 2), las pacientes han sido evaluadas posteriormente cada 6 meses, con Citocolposcopico con cepillado cervical de acuerdo a la recomendación de la Norma Oficial Mexicana y las guías de manejo emitidas por la Sociedad Americana para Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP, 2001), sin observar recurrencia en ninguno de los casos con resultados colposcópicos en todos los casos similares a la figura 6.



Figura 6. Cérvix postcono

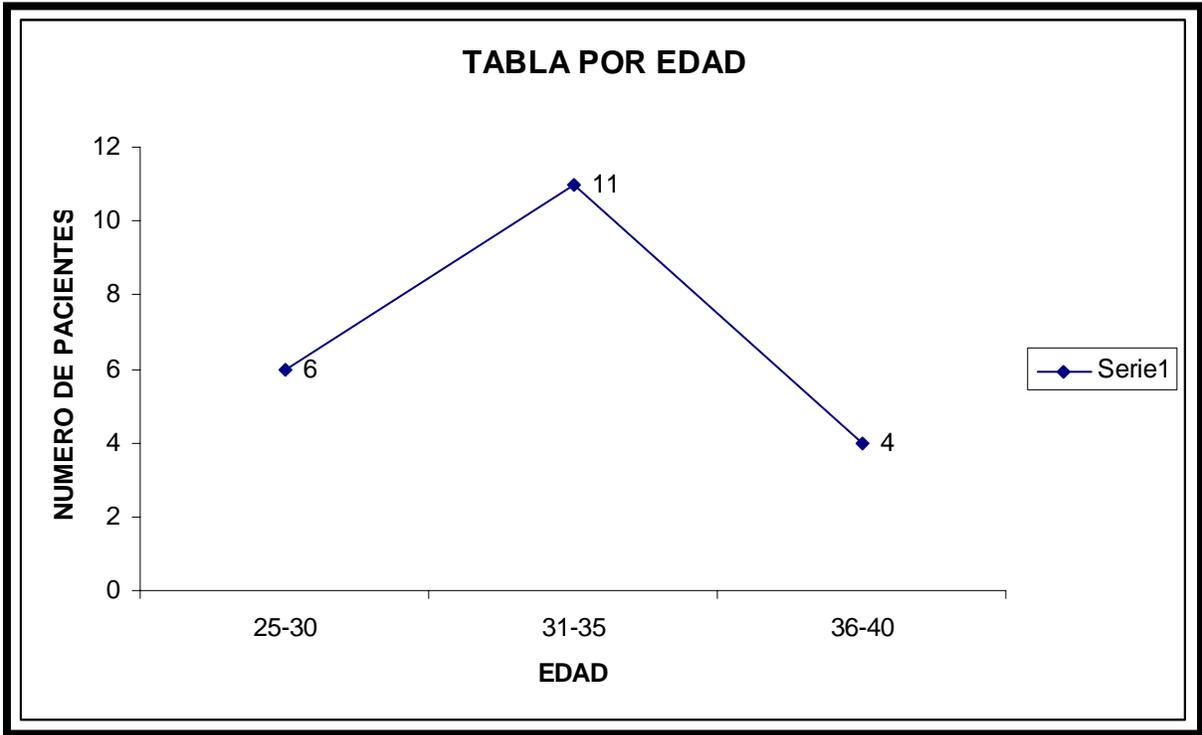


Figura 7

TIEMPO DE VIGILANCIA POR PACIENTE

Edad	Años vigilancia	Reporte Citología(semestral)	Reporte Colposcopia (Semestral)
25	4	Clase 2	Sin alteraciones
28	4	Clase 2	Sin Alteraciones
28	4	Clase 2	Sin alteraciones
29	4	Clase 2	Alteraciones inflamatorias
29	5	Clase 2	Alteraciones inflamatorias
30	4	Clase 2	Alteraciones inflamatorias
31	4	Clase 2	Sin Alteraciones
33	5	Clase 2	Sin Alteraciones
33	5	Clase 2	Sin Alteraciones
33	6	Clase 2	Sin Alteraciones
33	6	Clase 1	Sin Alteraciones
34	5	Clase 2	Sin Alteraciones
35	5	Clase 1	Sin Alteraciones
35	5	Clase 2	Alteraciones Inflamatorias
35	6	Clase 2	Alteraciones Inflamatorias
35	7	Clase 2	Sin Alteraciones
35	7	Clase 2	Sin alteraciones
37	7	Clase 2	Sin Alteraciones
37	7	Clase 2	Sin Alteraciones
40	7	Clase1	Sin Alteraciones

Tabla 2

REPORTE CITOCOLPOSCOPICO DE SEGUIMIENTO

Edad	Reporte de Patología (cono cervical)	Revisión 2 meses post cono (Colposcopia)	Evaluación a 1 año postcono (Citocolposcopico)	Evaluación 2 años postcono (Citocolposcopico)	Evaluación 4 años postcono (Citocolposcopico)
25	NIC 3	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C2/SA
28	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C1/SA
28	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C1/SA
29	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C1/SA	C2/AI	C2/AI
29	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/AI	C2/SA
30	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/AI	C2/AI
31	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C2/SA
33	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/AI	C2/SA	C2/SA
33	Cáncer in situ	Sin alteraciones	C2/AI	C2/SA	C2/SA
33	Cáncer in situ	Sin alteraciones	C2/AI	C2/SA	C2/SA
33	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C1/SA	C1/SA	C2/SA
34	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C1/SA	C2/SA	C2/SA
35	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C1/SA	C2/SA
35	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C2/AI
35	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/AI	C2/SA	C2/AI
35	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/AI	C2/SA
35	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/SA	C2/SA	C2/SA
37	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C2/AI	C2/SA	C2/SA
37	Cáncer in situ	Alteraciones inflamatorias	C1/AI	C2/SA	C2/SA
40	NIC 3	Sin alteraciones	C1/SA	C1/SA	C1/SA

Tabla 3. (C1: papanicolau Clase 1, C: papanicolau Clase 2, AI: Alteraciones Inflamatorias por colposcopia, SA: Sin alteraciones por colposcopia).

13.0. ANALISIS.

Se ha observado gran seguridad en el manejo de lesiones de alto grado mediante conización con asa diatérmica, en esta revisión de casos se observó un índice de curación del 100% con cáncer in situ/NIC3, sin presentar en ninguno de ellos recurrencia en este periodo de seguimiento (tabla 2), con un promedio de vigilancia de 6.7 años, sin necesidad de una segunda conización o tratamiento radical. podemos concluir en base a los estudios citocolposcópicos que existe una gran seguridad en el manejo excisional con asa diatérmica y el porcentaje de curación y sin recurrencia que presentamos es al 100%.

14.0. DISCUSION.

En base a la literatura mundial, el tratamiento mediante excisión con asa diatérmica de lesiones de alto grado está aceptado como seguro; sobre todo en aquellas mujeres que desean conservar la fertilidad, sin embargo de acuerdo a diferentes publicaciones se ha observado un índice de recurrencia de 15-20%, la importancia de este estudio radica en el porcentaje de curación; el cual está relacionado directamente con una adecuada selección de las pacientes y del método para conización.

15.0. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION.

Nombre _____ Cedula _____
Edad _____ Lugar de nacimiento _____

ANTECEDENTES FAMILIARES.

ANTECEDENTES NO PATOLOGICOS.

Tabaquismo _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

Cirugías: _____ Alergias: _____

ANTECEDENTES OBSTETRICOS.

Menarca _____ Ritmo _____ MPF _____
G _____ P _____ A _____ C _____ FUR _____

Inicio de Vida sexual activa _____ Parejas Sexuales _____
Enfermedades de Transmisión sexual _____ Especifique _____

Ocupación de pareja actual _____ DOCCu: _____

DOCCu previo al que reporta patología en caso de existir: _____

DIAGNOSTICO FINAL _____

16.0. ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. (La cual fue entregada a las pacientes antes de realizar la conización cervical).

Descripción del proyecto:

Se le invita a participar en un estudio que se lleva a cabo en el Hospital Dr. Gonzalo Castañeda. Este estudio consiste en realizar una cirugía menor en consultorio, la cual requiere solamente de anestesia local que se aplicará mediante la exploración ginecológica común y bajo visión por colposcopia, posteriormente con un aparato de electrocoagulación se extirpará un pequeño fragmento del cuello uterino no mayor de 2 cm.; el cual se enviará para evaluación por el servicio de patología y que pretende extirpar la lesión encontrada por papanicolau y en la biopsia previa que se tomó en este servicio de displasias.

Riesgos:

La realización de este estudio no causará ningún riesgo a usted.

Ventajas:

Este tratamiento está diseñado para evitar la histerectomía y por lo tanto una cirugía mayor abdominal, así como permitirá que usted pueda aún tener hijos en el futuro si así lo desea.

Derecho a retirarse:

La decisión de participar o no en el estudio no afecta de ninguna manera la forma como usted será tratado en el hospital.

Confidencialidad:

Todos los documentos escritos que se realicen serán tratados de manera confidencial. Los nombres y los resultados de las evaluaciones solo se realizarán para el propósito del estudio señalado con anterioridad, asimismo a usted se le explicarán los resultados.

Consentimiento:

Si usted firma esta hoja está reconociendo que tiene una copia de este formulario. Además usted ha recibido toda la información referente al estudio y se le ha respondido a todas sus preguntas referentes a la participación del mismo. En caso que usted lo requiera durante el curso del estudio se le dará toda la información necesaria sobre nuevas dudas que puedan surgir al respecto.

Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria y que soy libre de participar. Certifico que me han explicado todo lo referente al estudio y que me han respondido claramente todas mis preguntas. Me han otorgado información complementaria acerca del proyecto y me han dejado tiempo para tomar una decisión.

Firma del paciente

Testigo

Testigo.

17.0. BIBLIOGRAFIA:

1. Dirk M. Zahm, , Ingo Nindl, et al. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol.* May 1996 • Volume 174 • Number 5 • p1534 to p1541
2. Ervin Adam, Raymond H. Kaufman, Zuzana Berkova, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* May 1998 • Volume 178 • Number 5 • p962 to p966
3. Raymond H. Kaufman, Ervin Adam, Joseph Icenogle, et al. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol.* March 1996 • Volume 174 • Number 3 • p937 to p942
4. Raymond H. Kaufman. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* January 2002 • Volume 186 • Number 1 • p28 to p34
5. U. Petry, G. Böhmer, T. Iftner, et al. Indications for cone biopsy: Pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol* January 1998 • Volume 178 • Number 1 • p74 to p79
6. M. Spitzer, A. Chernys, A Shifrin, et al. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol.* February 2000 • Volume 182 • Number 2 • p257 to p264
7. E. Adam, Z. Berkova, Z. Daxnerova, et al. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* March 2001 • Volume 184 • Number 4 • p538 to p543
8. S. Daly, M. Doyle, J. English, M. Turner, et al. Deep loop excision for pre hysterectomy endocervical evaluation . *Am J Obstet Gynecol.* January 1997 • Volume 176 • Number 1 • p82 to p86
9. B. Bennett, I. Stone, C. Anderson, et al. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis
Am J Obstet Gynecol. October 1996, part 2 • Volume 175 • Number 4 • p1091 to p1098
10. W. Tjalma, H. Sonnemans, J. Weyler, et al. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol.* October 1997 • Volume 177 • Number 4 • p930 to p936
11. R. Kaufman, E. Adam, J. Icenogle, et al. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol.* October 1996, part 2 • Volume 175 • Number

4 • p1099 to p1104

12. R. Falls. Detection, prevention, and treatment of cervical neoplasia: The clinical challenge
Am J Obstet Gynecol. October 1996, part 2 • Volume 175 • Number 4 • p1087 to p1087

13. A. Herbst.. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia . Am J Obstet Gynecol. July 2003 • Volume 189 • Number 1 • p295 to p304

14. T. Wright, J. Cox, L. Massad, et al. Baseline inaccuracy rates for the comparison of cervical biopsy to loop electrosurgical excision histopathologic diagnoses. Am J Obstet Gynecol. August 2002 • Volume 187 • Number 2 • p349 to p352

15. F. J. Montz.. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. Am J Obstet Gynecol. April 2004 • Volume 190 • Number 4 • p1046 to p1051

16. L. Schneider, R. Herrero, C. Bratti, et al. Am J Obstet Gynecol. March 1996 • Volume 174 • Number 3 • p923 to p928

17. F. Garcia , E. Mendez, S. Baldwin, et al. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. June 2003 • Volume 188 • Number 6 • p1406 to p1412.

18. J. Cox, M. Schiffman, D. Solomon. A cost-effectiveness analysis of management strategies for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3.. Am J Obstet Gynecol. May 2003 • Volume 188 • Number 5 • p1186 to p1188

19. L. Noller, R. Bibace.. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: Implications for pregnancy. Am J Obstet and Gyn. March 2000 • Volume 182 • Number 3 • p516 to p520

20. K. Smith-McCune, V. Mancuso, T. Contant, et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. Am J Obstet Gynecol February 2001 • Volume 184 • Number 3 • p315 to p321

21. P. Vlahos, G. Dragisic, E. Wallach, et al. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. Am J Obstet Gynecol. June 1996 • Volume 174 • Number 6 • p1695 to p1700

22. A. Monk, F. Pushkin, L. Nelson, et al. Patient distress and satisfaction with optical spectroscopy in cervical dysplasia detection. Am J Obstet Gynecol October 2003 • Volume 189 • Number 4 • p1136 to p1142

23. R. Guido, M. Schiffman, D. Solomon, et al. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings Am J Obstet Gynecol. May 2003 • Volume 188 • Number 5 • p1180 to p1182

24. A. Manetta, K. Keefe, F. Lin, MD, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study . Am J Obstet Gynecol. February 1999, part 1 • Volume 180 • Number 2 • p276 to p282
25. J. Cox, T. Lorincz, H. Schiffman, Et al. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings Am J Obstet Gynecol. May 2003 • Volume 188 • Number 5 • p1180 to p1182
26. B. Barker, F. Garcia, J. Warner, J. Lozerski, et al. Indications for cone biopsy: Pathologic correlation. Am J Obstet Gynecol. January 1998 • Volume 178 • Number 1 • p74 to p79
27. J. Herzog. New approaches for the management of cervical cancer. Gynecol Oncol, Volume 90, Issue 3, Supplement 1, September 2003, Pages S22-S27
28. W. Kennedy and V. Biscotti. Further Study of the Management of Cervical Adenocarcinoma in Situ. Gynecol Oncol, Volume 86, Issue 3, September 2002, Pages 361-364
29. K. Wolf, C. Levenback, A. Malpica, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: Significance of cone biopsy margins. Obstet Gynecol, Volume 88, Issue 1, July 1996, Pages 82-86.
30. A. Ferenczy, D. Choukroun and J. Arseneau. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. Obstet Gynecol, Volume 87, Issue 3, March 1996, Pages 332-337
31. A. Poynor, R. Barakat, J. Hoskins. Management and Follow-up of Patients with Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix. Gynecol Oncol, Volume 57, Issue 2, May 1995, Pages 158-164.