



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

---

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**CORRELACIÓN HISTOPATOLOGICA ENTRE LOS PRODUCTOS DE CONIZACIÓN Y  
SUS BIOPSIAS CERVICALES PREVIAS EN LESIONES INTRAEPITELIALES  
ESCAMOSAS CERVICALES, EN LA DIVISIÓN DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA  
PATOLÓGICA PRESENTA:**

**MARIANA VENEROSO CONTRERAS.**

**ASESOR:**

**DR. ISAIAS ESTRADA MOSCOSO, ADSCRITO DE LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA  
PATOLÓGICA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ".**

**MEXICO D.F. JULIO DE 2010**



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.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Isaías Estrada Moscoso.**

**Este trabajo de Tesis con No. 01 – 21 - 2010, presentado por la alumna Mariana Veneroso Contreras se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Isaías Estrada Moscoso, con fecha del 31 de julio del 2010 para su impresión final.**

**Tutor Principal: Dr. Isaías Estrada Moscoso**

## **Autorizaciones**

**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de enseñanza e Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. Elisa Vega Memije**  
**Subdirectora de Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Isaías Estrada Moscoso**  
**Asesor de Tesis.**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Profesor Titular y Jefa de la División de Patología**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

## INDICE

	Página
Indice.....	5
Glosario.....	7
Relación de figuras y tablas.....	8
Resumen.....	9
Abstract.....	10
1. Introducción.....	11
2. Antecedentes.....	13
2.1. Características Generales.....	14
2.1.1. Prevalencia.....	14
2.1.2. Etiología.....	15
2.2. Características Clínicas.....	19
2.3. Patología .....	20
2.3.1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG).....	20
2.3.2. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG).....	21
2.4. Tratamiento.....	22
2.4.1. Manejo recomendado para mujeres con diagnóstico histológico de NIC 1.....	25
2.4.2. Manejo recomendado para mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2 y 3..	26
3. Justificación.....	28
4. Hipótesis.....	29
5. Objetivos.....	29
5.1. Objetivo General.....	29
6. Material y Métodos.....	30
6.1. Tipo de estudio.....	30
6.2. Ubicación temporal y espacial.....	30
6.3. Criterios de selección de la muestra.....	30

6.4. Variables.....	30
6.5. Tamaño de la muestra.....	30
6.6. Análisis Estadístico.....	30
6.7. Descripción operativa del estudio.....	31
7. Resultados.....	32
8. Discusión.....	40
9. Conclusiones.....	43
10. Perspectivas.....	43
11. Bibliografía.....	44

## GLOSARIO

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

**Carcinoma cervical:** Lesión neoplásica epitelial maligna invasora en el cuello uterino.

**Carcinoma in situ:** Lesión neoplásica en la que no hay invasión del estroma subyacente.

**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.

**Criocirugía:** Aplicación de temperatura inferior a cero grados centígrados, que alcanza el punto de congelación en las células produciendo la muerte celular.

**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.

**Hibridación:** Prueba diagnóstica basada en el reconocimiento e identificación de la estructura homóloga del DNA de un organismo celular.

**Histopatología:** Estudio de la composición y estructura microscópica de los tejidos.



## RELACION DE GRÁFICAS Y TABLAS

**Gráfica 1.** Conos sin biopsia previa.

**Gráfica 2.** Edad en la que se realizó conización.

**Gráfica 3.** Edad de Inicio de Vida Sexual.

**Gráfica 4.** Uso de Anticonceptivos Orales.

**Gráfica 5.** Antecedente de Tabaquismo.

**Gráfica 6.** Número de parejas sexuales.

**Gráfica 7.** Infecciones de transmisión sexual.

**Gráfica 8.** Captura de Híbridos.

**Tabla 1.** Grado histológico encontrado en el Cono y el que se observó en la biopsia previa.

**Gráfica 9.** Correlación entre la biopsia previa y su producto de conización.

**Tabla 2.** Coeficiente de Correlación de Spearman.

**Gráfica 10.** Correlación en porcentaje.

## RESUMEN

La lesión intraepitelial escamosa (LIE) cervical es una lesión precursora de carcinoma cervicouterino (CaCu) para la cual el tratamiento de elección es la realización de conización, dicho procedimiento tiene complicaciones.

Se ha encontrado que la correlación que existe entre los productos de conización y sus biopsias previas varía de un 96.5 % hasta un 44.6 %.

El objetivo de este estudio es determinar la correlación entre el diagnóstico histopatológico del producto de conización cervical y el que fue emitido previamente en la biopsia. Para lo cual se revisaron los expedientes de mujeres tratadas en la clínica de displasias del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" mediante conización, con reportes de previos de biopsias cervicales emitidos por el servicio de patología.

Se obtuvieron 84 expedientes en total, de los cuales 47 fueron biopsias con diagnóstico de LIEBG y se encontró una correlación del 49 %; en 21 biopsias diagnosticadas como LIEAG se encontró correlación en el 38 % de los casos; el resto correspondió a 16 casos con diagnóstico inicial de *sin lesión* en la biopsia, lo cual correlacionó en el 37.5 % de los casos. Se utilizó como prueba estadística el coeficiente de correlación de Spearman, siendo de 0.688.

Se consideró que entre el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico en el cono se presentó una  $r=0.045$ , con una  $p=0.688$  no significativa, por lo cual se considera que no hay correlación entre el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico emitido en el cono (44 % de correlación).

## **ABSTRACT**

Cervical squamous intraepithelial lesion (SIL) is a precursor lesion of cervical carcinoma, for which the election therapy is cone biopsy, this therapeutic has some complications.

It has found that the correlation between cone biopsy and their previous biopsies has a variation between 96.5 % and 44.5 %.

The objective of this study is determinate the correlation between histopathologic diagnosis of cone biopsy and the previous diagnostic in the initial biopsy. The cases were selected of the clinical database of the dysplasia clinic in the Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez", in women with cone biopsy that has previous biopsies with pathology reports.

There are 84 cases, of which 47 has a diagnostic of SIL-LG and there ara a correlation of 49%; 21 biopsies has a diagostic of SIL-HG and there ara a correlation of 38 %; 16 biopsies has a diagnostic of reactive and the correlation were or 37.5 %. We use Spearman's correlation rate stadistic method, the results show a correlation rate of 0.688, wich is not statisticly significant.

## 1. INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino (CaCu) es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo; entre el 95 % y 99% de estos casos se encuentra asociado con el virus del papiloma humano (VPH). En los países en desarrollo se ha registrado una tendencia estable o descendente en la incidencia de CaCu, más debido a los cambios sociodemográficos que a los esfuerzos de detección temprana o prevención. En México se considera la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres <sup>(2)</sup>.

En las pasadas dos décadas se cambió la terminología, introduciendo el sistema de Bethesda en el cual se utiliza el término de “lesión intraepitelial escamosa de bajo grado” (LIEBG) y “lesión intraepitelial escamosa de alto grado” (LIEAG). En la historia natural de las LIE (lesión intraepitelial) de bajo grado se caracteriza por altos rangos de regresión espontánea y bajos rango de progresión en comparación con la LIE de alto grado <sup>(8)</sup>.

Las LIE son asintomáticas, y por este motivo, las pacientes portadoras de tales lesiones deben ser identificadas y diagnosticadas entre las mujeres de la población general. El principal objetivo del manejo de las lesiones premalignas es excluir la presencia de lesiones invasivas <sup>(49)</sup>. Si la lesión es visible completamente por colposcopia y no hay evidencia de invasión y si esto es confirmado mediante la biopsia, entonces la lesión puede ser eliminada <sup>(58)</sup>. Para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de cérvix se utilizan diferentes técnicas que básicamente se pueden agrupar en: excisionales (permiten el análisis anatomopatológico de la pieza), como son conización con frío, procedimientos escisionales electroquirúrgicos (como LEEP ), conización con láser y conización electroquirúrgica con asa de diatermia; así como tratamientos destructivos: crioterapia, ablación con laser, electrofulguración y coagulación en frío <sup>(59)</sup>. Algunos tratamientos excisionales como la conización incrementa en la mujer el riesgo futuro de trabajo de parto pretérmino, productos con bajo peso al nacimiento, necesidad de intervención quirúrgica (cesárea) y ruptura prematura de membranas <sup>(60 y 61)</sup>. Debido a que no es posible predecir cual lesión progresará, se elimina la anomalía como medida preventiva del cáncer.

Se ha encontrado que la correlación que existe entre los productos de conización y sus biopsias previas varía de un 96.5 % hasta un 44.6 %, por lo que la discrepancia es muy grande, en donde dependiendo del caso algunas veces las biopsias previas se encuentran sobrediagnosticadas y en otros casos se le da un grado menor al encontrado en el producto de conización.

En el presente trabajo se analizaron 84 expedientes completos con la finalidad de encontrar cuál es la correlación que existe entre los diagnósticos emitidos en los productos de conización y su biopsia previa.

## 2. ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino se estima que produce alrededor de 231,000 muertes por año, 80% de las cuales ocurre en países en vías de desarrollo, presentándose como la primera o segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres. La incidencia en el año 2000 en el mundo es de 466,000 casos nuevos con un estimado de 370,000 casos en países en vías de desarrollo; entre el 95 % y 99% de estos casos se encuentra asociado con el virus del papiloma humano (VPH) y se han identificado, al menos, 200 tipos clasificados en 16 grupos, de los cuales los tipos 16 y 18 son considerados como carcinogénicos y el 31 y 33 como probablemente carcinogénicos. El VPH ha llegado a ser una de las causas más comunes de enfermedad transmitida sexualmente en el mundo.

En algunos países en desarrollo que tienen datos sobre incidencia y/o mortalidad han registrado una tendencia estable o descendente en la incidencia de CaCu, más debido a los cambios sociodemográficos que a los esfuerzos de detección temprana o prevención.

En México, durante el periodo 1990-2000 se reportaron un total de 48,761 defunciones por CaCu, lo cual representó un promedio de 12 mujeres fallecidas cada 24 horas, con un crecimiento anual de 0.76% <sup>(1)</sup>. Actualmente se considera la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres <sup>(2)</sup>.

La terminología usada para clasificar las lesiones preinvasivas del cérvix han cambiado frecuentemente.

La existencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino invasivo se reconocieron desde hace más de un siglo. En 1889, Sir John Williams describió la presencia de anomalías epiteliales no invasivas adyacentes a carcinoma epidermoide del cérvix <sup>(3)</sup>. En los años 30, Broder introdujo el término *carcinoma in situ* refiriéndose a estas lesiones cervicales intraepiteliales, que se diagnosticaban en mujeres que varios meses o años después desarrollaban carcinoma cervical invasor <sup>(4)</sup>. Una vez que fue aceptado este término, se observó que muchas mujeres tenían anomalías cervicales epiteliales que eran menos severas que el *carcinoma in situ*. Entonces Reagan en 1956 introdujo el término de displasia para referirse a este espectro de anomalías con características intermedias entre carcinoma in situ y epitelio normal cervical, él utilizó el término para describir una proliferación anormal de las células escamosas que recordaban al epitelio basal pero que tenían atipia nuclear, pérdida de la relación núcleo - citoplasma,

desorganización y pérdida de la polaridad <sup>(5)</sup>. Dependiendo de la extensión en grosor de estas alteraciones en el epitelio, la displasia se subclasificó como leve, moderada y severa. En 1960 observaron que tanto en la displasia como en el *carcinoma in situ* hay proliferaciones monoclonales de las células epiteliales anormales con aneuploidia en el contenido del DNA nuclear <sup>(6)</sup>, y en base a estos estudios, Richart introdujo el concepto de que todos los tipos de lesiones precursoras de carcinoma epidermoide de cérvix representan un proceso de enfermedad, al que llamó neoplasia intraepitelial cervical (NIC), la cual se dividió en tres grupos: NIC 1 correspondía a lesiones previamente diagnosticadas como displasia leve, NIC 2 correspondía a displasia moderada, NIC 3 con displasia severa y carcinoma in situ; esta terminología se utilizó ampliamente durante las décadas de los 70s y los 80s <sup>(7)</sup>. Posterior al descubrimiento del virus del papiloma humano y su influencia en lesiones precursoras e invasoras de carcinoma epidermoide cervicouterino en las pasadas dos décadas se cambió la terminología, introduciendo el sistema de Bethesda en el cual se utiliza el término de “lesión intraepitelial escamosa de bajo grado” (LIEBG) para lesiones previamente clasificadas como atipia coliocítica y NIC 1 y “lesión intraepitelial escamosa de alto grado” (LIEAG) para lesiones conocidas como NIC 2 y NIC 3. En la historia natural de la LIE de bajo grado se caracteriza por altos rangos de regresión espontánea y bajos rango de progresión en comparación con la LIE de alto grado <sup>(8)</sup>.

## 2.1. Características generales.

### 2.1.1. Prevalencia.

La LIE es una enfermedad predominantemente de mujeres en edad reproductiva, que se caracteriza por su gran impacto poblacional y está asociada a infección de transmisión sexual. En los Estados Unidos de América en 1997 se reportó la presencia de LIE de bajo grado en el 1.97 % de las citologías cervicales y en el 0.5 % LIE de alto grado <sup>(9)</sup>. La prevalencia de casos detectados por citología con LIE disminuye con el incremento de la edad así como los casos confirmados por biopsia. En contraste, los casos confirmados por biopsia cervical de cáncer invasivo incrementan hasta los 64 años de edad <sup>(10)</sup>.

### 2.1.2. Etiología.

Se han identificado varios factores de riesgo posibles para el desarrollo de cáncer cervical y de sus lesiones precursoras, en las cuales se incluyen inicio temprano de vida sexual activa (especialmente antes de los 16 años), edad temprana del primer embarazo, número de parejas sexuales, pareja sexual con múltiples parejas sexuales, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, clase socioeconómica baja, amplios intervalos entre tomas de citologías cervicales, historias con anomalías en citologías cervicales, multiparidad, desnutrición, inmunosupresión, infecciones de transmisión sexual por *Chlamydia trachomatis*, herpes virus simple tipo 2, o tipos específicos de virus del papiloma humano <sup>(11)</sup>.

Virus del papiloma humano (VPH). A finales de 1970, basado en consideraciones teóricas, zur Hausen sugirió que podría haber una asociación entre VPH y cáncer cervical <sup>(12)</sup>. Un gran número de estudios epidemiológicos, clínico-patológicos y moleculares subsecuentemente han vinculado la presencia de tipos específicos de VPH con el desarrollo de cáncer anogenital y de sus precursores, actualmente es aceptado que el VPH juega un rol crítico en la patogénesis de la mayoría de los casos de cáncer cervical y sus lesiones precursoras <sup>(13)</sup>. En 1956 Koss y Durfee acuñaron el término de atipia colilocítica para describir a las células epiteliales escamosas anormales caracterizadas por vacuolización perinuclear detectadas en citologías cervicales de pacientes con displasia y carcinoma invasivo <sup>(14)</sup>. En 1976 Meisels, Purola y Savia, sugirieron que las células en condilomas acuminados contenían partículas virales compatibles con VPH y eran citológicamente idénticas a los colilocitos <sup>(15)</sup>. Poco después detectaron partículas virales o proteínas de capsides de VPH, usando microscopio electrónico e inmunohistoquímica en LIE de bajo grado <sup>(16)</sup>. Con la aplicación de técnicas moleculares para el estudio de enfermedades cervicales, se progresó rápidamente para entender la relación entre el VPH y el cáncer cervical. zur Hausen fue el primero en descubrir nuevos tipos de VPH en lesiones anogenitales y demostró que tipos específicos de DNA en VPH se pueden identificar por técnicas de hibridación por Southern blot en la mayoría de los carcinomas invasivos de células escamosas del cérvix y en un importante número de lesiones precursoras de cáncer cervical <sup>(17)</sup>. Poco después se observó la presencia de DNA del VPH en lesiones de carcinoma cervical metastásico <sup>(18)</sup>.



Los VPH son virus de doble cadena de DNA, de aproximadamente 8 kb de largo <sup>(19)</sup>. Hay aproximadamente 40 tipos de VPH que pueden infectar el epitelio del tracto anogenital <sup>(20)</sup>.

Los papillomavirus son epiteliotrópicos es decir, predominan en piel y mucosas infectadas, produciendo proliferaciones epiteliales características del sitio de infección, y que tienen la capacidad de transformación maligna en ciertas circunstancias <sup>(21)</sup>.

Los VPH se han dividido en tres grupos de "riesgo oncogénico". Los tipos de bajo riesgo son el 6 y 11, y se considera se asocian a condiloma acuminado del tracto anogenital y ocasionalmente con LIE de bajo grado, raramente con LIE de alto grado y nunca con carcinoma invasor. Los VPH de alto riesgo son los tipo 16, 18, 45, 56 y 58, se consideran así porque son el tipo más frecuentemente asociado con carcinoma invasivo. Los de riesgo intermedio son 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59 y 68 <sup>(22)</sup>.

Se transmiten sexualmente, aunque la manera en que se transmiten no está clara, ya que el hombre puede o no tener lesiones visibles, sin embargo tampoco se sabe la cantidad de virus necesaria para producir la infección ni el periodo de incubación ya que puede ser de pocos meses a más de un año.

Cuando el virus es transmitido se introduce en las células epiteliales por la capa basal y produce en general dos tipos de cambios epiteliales; el primero es el efecto viral citopático en la maduración, el cual incluye atipia coilocítica, que ocurre en las células diferenciadas que son incapaces ya de dividirse <sup>(23)</sup>; el segundo es una anomalía en las características del crecimiento y la diferenciación del epitelio que tiene su origen en el cambio fundamental en la replicación de las células basales y parabasales, lo que produce alteraciones morfológicas en todas las capas celulares <sup>(24)</sup>. Las alteraciones celulares son mediadas por la expresión temprana de los genes del VPH, conduciendo a la disrupción del ciclo celular de las células normales e involucrando la función del gen p53, Rb y otros genes <sup>(18)</sup>. La infección por papilomavirus produce atipia citológica en función de estas alteraciones moleculares, asociada con incremento del DNA celular y la activación proliferativa <sup>(25)</sup>.

Los VPH de alto riesgo inician series de eventos moleculares progresivos que irrumpen la función del ciclo celular normal, alteraciones que pueden incrementar la susceptibilidad de las células al

daño del DNA y desarreglos progresivos cromosomales, incluyendo 3p, y otros <sup>(18)</sup>; estas alteraciones progresivas se acompañan por la integración del virus dentro del genoma con amplificación del 3p <sup>(26)</sup>; la integración viral perpetua la expresión de los oncogenes virales; estos cambios moleculares son producidos mas consistentemente por el VPH tipo 16, pero otros mas, incluyendo los de riesgo intermedio (18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56) pueden estar asociados a cáncer invasivo <sup>(27)</sup>. Aproximadamente el 90 % de las lesiones precursoras escamosas que están producidas por VPH tipo 16 exhiben características morfológicas de LIE de alto grado y más del 50 % de los carcinomas escamosos contienen VPH tipo 16. Cerca del 100 % del cáncer invasivo contiene VPH <sup>(24)</sup>.

Ciertos tipos de VPH, incluyendo los de riesgo intermedio tienen asociación limitada con cáncer. Otros, como el tipo 18 altamente oncogénico se puede observar en lesiones precursoras de alto y bajo grado <sup>(28)</sup>. Porque sucede esto, exactamente no está claro, una teoría es la variación en la secuenciación, lo que produce variabilidad en los efectos biológicos, aunque esto no se ha confirmado y se asume que el hospedero y los factores ambientales juegan un rol importante <sup>(29)</sup>. VPH tipo 31, 33 y 35 pueden estar asociadas con lesiones precursoras principalmente LIE de bajo grado <sup>(27)</sup>, aunque algunas veces se asocian con carcinomas invasivos “menos agresivos”. VPH 18 se ha asociado a tumores “más agresivos”. Recientemente se han observado diferencias significativas en la mortalidad en mujeres con cáncer asociado a VPH 16/18 contra VPH 31, 33, 35; refiriendo que el porcentaje de sobrevivida a los 5 años fue entre el 58 % y el 38 %, para los casos en relación con VPH de alto riesgo y del 100 % para los casos en relación con VPH de grado intermedio <sup>(30)</sup>.

Otros agentes infecciosos. El virus del herpes simples tipo 2, previamente recibió atención considerable en relación con la etiología de la neoplasia cervical, ya que se han encontrado antígenos en células exfoliativas de carcinoma epidermoide de cérvix y el virus se ha identificado esporádicamente a nivel ultraestructural en carcinoma cervical. Actualmente se ha dicho que el virus del herpes simple no juega un rol central en cáncer cervical, aunque en algunos pacientes puede ser importante. Se ha encontrado interacción entre VPH 16/18 y virus del herpes simple tipo 2 en el desarrollo de carcinoma cervical invasivo <sup>(31)</sup>.

Inmunosupresión y el Virus de inmunodeficiencia adquirida. El sistema inmune del hospedero juega un papel importante en el desarrollo de carcinoma cervical. La inmunosupresión crea un ambiente propicio para el desarrollo de neoplasia y predispone a la infección por virus oncogénicos. La infección por VPH ocurre frecuentemente en individuos inmunosuprimidos y los condilomas son de mayor tamaño, multicéntricos y refractarios al tratamiento <sup>(32)</sup>. Las neoplasias vulvovaginales, lesiones intraepiteliales escamosas y carcinoma cervical son comunes en pacientes con terapia inmunosupresora, debido a los efectos citostáticos y citotóxicos de los agentes terapéuticos que comprometen el sistema inmune <sup>(32)</sup>. Asociaciones fuertes y consistentes entre infección por VIH y LIE se ha demostrado, observando el incremento del riesgo de LIE confirmada por biopsia en mujeres infectadas por VIH, teniendo mayor prevalencia LIE de alto grado <sup>(33)</sup>.

Tabaquismo, dieta y anticonceptivos orales. Se ha observado la asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de cáncer cervical, estableciéndose varios mecanismos por lo que pueden relacionarse; uno de ellos es que los productos del tabaquismo como nicotina y cotinina alteran estructuralmente las secuencias de DNA, por lo que se cree que tienen un efecto mutagénico directo en el epitelio cervical <sup>(34)</sup>; otro mecanismo que ha explicado la asociación es que el tabaquismo y sus productos tienen un efecto directo en la respuesta inmune del cérvix, produciendo una disminución de las células de Langerhans con lo que se reduce la inmunidad local del cérvix <sup>(35)</sup>.

Se ha reportado que la dieta baja en vitaminas A o C pueden asociarse con incremento en el riesgo de LIE <sup>(36)</sup>, la deficiencia de folato también se ha considerado como factor de riesgo potencial <sup>(37)</sup>.

El uso de anticonceptivos orales combinados pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical y sus precursores, esto probablemente se explique por promoción directa de los efectos de los estrógenos y progesterona en el genoma del VPH o bien por un efecto indirecto por la reducción de niveles de folato en sangre <sup>(37)</sup>.

## 2.2. Características clínicas.

La LIE ocurre en el labio anterior del cérvix dos veces más comúnmente que en el posterior y es raro en los ángulos laterales cervicales; lo que coincide con la distribución de epitelio evertido y la zona de transformación (área conocida así por sufrir metaplasia escamosa del epitelio endocervical debido a la eversión de este epitelio en la pubertad) durante el periodo postparto <sup>(38)</sup>. La LIE se expande horizontalmente por toda la zona de transformación. La extensión endocervical no es restringida y el tamaño y distribución de la LIE varía directamente con el incremento de la severidad de la lesión. La LIE de alto grado generalmente es amplia e involucra el canal endocervical <sup>(38)</sup>. El mecanismo por el cual la LIE crece y se extiende dentro del epitelio escamoso y dentro del epitelio columnar endocervical se ha explicado por dos teorías, una de ellas de origen multicelular, en la cual el origen y distribución por las células de la zona de transformación en una dirección vertical, predice que la LIE inicia en predeterminadas áreas que contienen una población celular anormal, la lesión primaria crece y se expande transformando el epitelio normal adyacente a un epitelio neoplásico o por la coalescencia de múltiples puntos neoplásicos predeterminados, produciendo una lesión más grande <sup>(39)</sup>; la otra teoría, la unicelular, dice que se origina e inicia de una sola célula o por mucho en un grupo de células extremadamente circunscrito, con una expansión horizontal a lo largo de la membrana basal <sup>(38)</sup>.

Se piensa que la patogenia de la LIE de bajo grado es más frecuentemente de origen multicelular porque se desarrolla en epitelios infectados con múltiples tipos de VPH en contraste con la de alto grado que se observa un solo tipo de VPH.

No hay una opinión uniforme sobre el origen celular de la LIE, hay tres sitios celulares de origen que se han propuesto: las células basales del epitelio escamoso original, las células basales de la zona de transformación y las células de reserva del endocervix, la mayoría apoya que proviene de las células basales del epitelio de la zona de transformación, que se forma por la coalescencia de epitelio metaplásico coalescente con epitelio escamoso nativo <sup>(40)</sup>.

### 2.3. Patología.

La lesión intraepitelial escamosa (LIE) se caracteriza por la proliferación celular, maduración anormal y atipia citológica. Las anormalidades citológicas incluyen núcleo hiper cromático, distribución anormal de la cromatina, pleomorfismo nuclear e incremento de la relación núcleo – citoplasma. La atipia nuclear es lo característico de la LIE, los bordes nucleares son irregulares y la cromatina es gruesa, granular (en sal y pimienta) o filamentosa, las alteraciones nucleares se observan en todos los niveles del epitelio. Hay incremento de la actividad mitótica en todos los niveles del epitelio y presencia de mitosis anormales son típicas de LIE <sup>(41)</sup>.

El grado de neoplasia intraepitelial está basado en la porción del epitelio que está ocupada por células indiferenciadas, basaloides, reflejando la pérdida progresiva de maduración del epitelio e incremento de glucogenización. El espectro de las alteraciones que constituyen la LIE es semicuantitativo y se clasifica en tres categorías: NIC 1 células basaloides neoplásicas que ocupan el tercio inferior del epitelio, NIC 2 células basaloides neoplásicas que ocupan los dos tercios inferiores del epitelio y NIC 3 las células basaloides neoplásicas ocupan de dos tercios a todo el grosor del epitelio.

#### 2.3.1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG).

En 1977, Meisels introdujo el término condiloma plano para describir lesiones planas producidas por el VPH que recuerdan a la apariencia exofítica del condiloma acuminado <sup>(42)</sup>, ambos causados por VPH tipo 6 y 11, el condiloma plano se definió como una lesión con efecto citopático marcado y células basales ordenadas, mientras que las lesiones de NIC 1 tienen marcado efecto citopático, acompañado por pérdida de la polaridad, células de la capa basal desorganizadas, sobrepuestas o amontonadas <sup>(43)</sup>. Los estudios han concluido que no hay diferencias usando citometría de imagen y de flujo entre estas dos lesiones por lo que se agrupan dentro de la misma entidad <sup>(44)</sup>.

Las células escamosas infectadas generalmente tienen un efecto citopático por el VPH, el que se considera característico de la LIE de bajo grado y se caracteriza por la presencia de un halo perinuclear, engrosamiento y muescas de la membrana citoplásmica, atipia nuclear y anisocitosis. La atipia nuclear se caracteriza por crecimiento, hiper cromasia e irregularidad de la membrana nuclear. Las células de la superficie tienen núcleos pequeños y picnóticos. La combinación de

atipia nuclear y cavitación citoplásmica se ha llamado coilocitosis o atipia coilocítica. Las células infectadas por VPH pueden ser binucleadas o multinucleadas <sup>(45)</sup>.

*Diagnostico diferencial.* El problema más común es la sobreinterpretación de coilocitos y condiloma plano, por la presencia de vacuolización citoplásmica en ausencia de atipia nuclear. El epitelio metaplásico escamoso normal con glucógeno prominente se confunde frecuentemente. En contraste con la distribución focal de los coilocitos en la LIE de bajo grado, las células del epitelio escamoso normal que tiene aclaramiento perinuclear no es bien demarcado, el núcleo no está agrandado ni atípico y las células multinucleadas son infrecuentes; la vacuolización citoplásmica en ausencia de atipia nuclear es un cambio no específico que puede ocurrir en otras lesiones como infección por *Gardnerella* vaginales, tricomoniasis y candidiasis <sup>(45)</sup>.

Estudios interobservador en el diagnóstico de las lesiones cervicales, demuestran que hay acuerdo excelente para las lesiones invasivas y moderadamente buena para las lesiones de alto grado y esta es pobre para las de bajo grado, siendo las proliferaciones reactivas las que más confundían. Por lo cual es importante la presencia de atipia nuclear para el diagnóstico de LIE de bajo grado <sup>(46)</sup>. Menos de la mitad de las lesiones diagnosticadas como NIC 1 de manera individual, son nuevamente diagnosticadas como NIC1 en paneles de revisión por patólogos expertos <sup>(46)</sup>.

Las lesiones por NIC 1 generalmente están asociadas con VPH de bajo riesgo. Hay un amplio rango de regresión espontánea para LIEBG en ausencia de tratamiento; más del 90 % tiene una regresión espontánea tras 24 meses; se ha observado también que después de un plazo de 4 años, todas las mujeres con LIEBG quienes fueron infectadas por VPH de bajo riesgo vuelven a tener citologías normales, así como hasta en 70 % de las que fueron infectadas por VPH de alto riesgo. Estos rangos de regresión ocurren más frecuentemente en adolescentes y mujeres jóvenes; se ha observado que el 91 % de las adolescentes y mujeres jóvenes con LIEBG tienen regresión espontánea de la lesión después de 36 meses sin importar el tipo de VPH con el que esté asociado <sup>(47)</sup>.

### 2.3.2. Lesión intraepitelial escamosa de Alto grado (LIEAG).

En la LIE de alto grado, las células inmaduras de tipo basal deben ocupar más del tercio inferior del epitelio. Adicionalmente hay pleomorfismo nuclear y pérdida de la polaridad, los núcleos de las

células inmaduras de tipo basal son grandes y este cambio es más pronunciado en la mitad inferior del epitelio; el núcleo es hiper cromático y la cromatina es granular. Hay mitosis anormales y normales, el citoplasma es escaso, debido al crecimiento nuclear, los bordes celulares son indistintos. En las capas superficiales se pueden ver disqueratocitos. Otra característica es la variabilidad del tamaño nuclear <sup>(45)</sup>.

*Diagnostico diferencial.* La metaplasia escamosa inmadura y la atrofia son las lesiones que con mayor frecuencia se confunden con LIE de alto grado. En la metaplasia inmadura, todo el grosor del epitelio está compuesto por células parabasales inmaduras con pérdida de la relación núcleo – citoplasma, las células se disponen verticalmente y el núcleo es escasamente hiper cromático, la característica que ayuda a distinguirla es la ausencia de pleomorfismo nuclear, puede haber figuras mitóticas pero estas son normales, la cromatina es fina, la polaridad esta conservada, las membranas celulares están bien definidas, ocasionalmente hay presencia de epitelio mucinoso en la superficie de la metaplasia escamosa inmadura; algunas veces hay atipia nuclear en metaplasia inmadura, tales lesiones se les llama metaplasia inmadura atípica <sup>(45)</sup>.

Procesos reparativos se pueden mal interpretar, ya que células basales atípicas pueden ocupar la mitad inferior del epitelio, tienen membrana nuclear clara, nucléolo prominente, hay infiltrado inflamatorio agudo y crónico <sup>(45)</sup>.

El epitelio atrófico está compuesto de células basales y parabasales que no muestran diferenciación y las células pueden tener pérdida de la relación núcleo – citoplasma, por lo que el epitelio es delgado y sin pleomorfismo nuclear, no tiene actividad mitótica, atipia y ni pérdida de la polaridad <sup>(45)</sup>.

#### 2.4. Tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales.

Las LIE son asintomáticas, y por este motivo, las pacientes portadoras de tales lesiones deben ser identificadas y diagnosticadas entre las mujeres de la población general. Hasta el momento actual, el método más adecuado para ello es el establecimiento de programas de screening basados en el estudio citológico cervicovaginal <sup>(48)</sup>. El principal objetivo del manejo de las

lesiones premalignas es excluir la presencia de lesiones invasivas <sup>(49)</sup>, por lo cual se han ideado cuatro pasos principales:

1. Detectar: El primer paso es identificar la presencia de una lesión precursora, en el cual la citología cervicovaginal tiene un papel primordial. La citología nos da poca o nada de información sobre la localización exacta o la extensión de la enfermedad <sup>(50)</sup>.

2. Delimitar: Una vez que se ha detectado una lesión en la citología, el siguiente paso es delimitar la extensión de la lesión mediante examinación colposcópica del cérvix <sup>(51)</sup>.

Las principales indicaciones para solicitar una colposcopia son las siguientes <sup>(52)</sup>:

- Cuello uterino de aspecto sospechoso.
- Citología que muestra carcinoma invasor.
- NIC 2 o NIC 3 en la citología.
- Anomalías de bajo grado (NIC 1) que persisten durante más de 12 a 18 meses en la citología.
- NIC 1 en la citología de reciente diagnóstico.
- Calidad insatisfactoria persistente en la citología.
- Infección por papilomavirus humanos oncógenos (VPH).
- Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético (IVA).
- Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético y lente de aumento (IVAA).
- Resultados positivos en la inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVL).

Durante el examen colposcópico, se procede a la pincelación del cérvix con una solución de ácido acético (3-5%). La coloración inducida por el ácido acético y la observación de la vascularización permite localizar el área más sospechosa para obtener una biopsia directa, excluye la invasión y determina la extensión de la lesión preinvasiva. Si la unión escamo-cilíndrica se visualiza en su totalidad, el examen es considerado satisfactorio y la biopsia endocervical innecesaria. Si la colposcopia es insatisfactoria, es importante descartar lesiones de localización endocervical.

La prueba de Schiller consiste en pincelar el cérvix uterino con una solución yodoyodurada de lugol al 1-2%, de manera que obtendremos imágenes yodo negativas (no fijan el lugol), yodo positivas o



yodo débiles (fijan el lugol). El fundamento es que únicamente fijan el yodo los tejidos maduros, (provistos de glucógeno), razón por la que el epitelio maligno o atípico es yodo negativo <sup>(52)</sup>.

Una vez que se detecta una zona de transformación anormal, debe evaluarse el área y compararla con el resto del cuello uterino. Si se encuentra cualquier área anormal se deberá tomar una o varias biopsias <sup>(53)</sup>.

Hay tres circunstancias comunes en las cuales debe realizarse un legrado endocervical (LEC), para lo cual se usa una legra o cucharilla endocervical. En el primer caso, si el examen colposcópico del ectocérvix no muestra ninguna anormalidad, pero la mujer fue remitida por una anomalía citológica, debe efectuarse un LEC para evaluar adecuadamente el conducto cervical, que puede contener un cáncer invasor oculto o alguna otra lesión. En el segundo caso, si la citología de envío indica que puede haber una lesión glandular, debe realizarse un LEC (independientemente de los hallazgos del examen colposcópico). En el tercer caso, debe hacerse un LEC si el examen colposcópico resultó insatisfactorio (se haya descubierto o no una lesión cervical) <sup>(54)</sup>.

El diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical requiere conocer y saber reconocer sus cuatro características principales: la tonalidad e intensidad del acetoblanqueo, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancoas, el patrón vascular y la tinción de yodo. La colposcopia con biopsia dirigida se describe como el método de referencia o el patrón de oro para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas precancerosas <sup>(55)</sup>. La sensibilidad de la colposcopia para diagnosticar la neoplasia cervical varía de un 87% a un 99%, pero su especificidad es inferior, se halla entre un 23% y un 87% <sup>(56)</sup>.

3. Diagnosticar: Se basa en la evaluación histológica de la biopsia tomada por medio de colposcopia <sup>(57)</sup>.

4. Eliminar: Si la lesión es visible completamente por colposcopia y no hay evidencia citológica o colposcópica de invasión y si esto es confirmado mediante la biopsia, entonces la lesión puede ser eliminada <sup>(58)</sup>. Para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de cérvix se utilizan diferentes técnicas que básicamente se pueden agrupar en: excisionales (permiten el análisis anatomopatológico de la pieza), como son conización con frío, procedimientos excisionales

electroquirúrgicos (como LEEP ), conización con láser y conización electroquirúrgica con asa de diatermia; así como tratamientos destructivos: crioterapia, ablación con laser, electrofulguración y coagulación en frío <sup>(59)</sup>.

Se ha reconocido que algunos tratamientos excisionales como la conización incrementa en la mujer el riesgo futuro de trabajo de parto pretérmino, productos con bajo peso al nacimiento, necesidad de intervención quirúrgica (cesárea) y ruptura prematura de membranas <sup>(60 y 61)</sup>.

Debido a que no es posible predecir cual lesión progresará, se elimina la anomalía como medida preventiva del cáncer. En mujeres jóvenes con lesiones de bajo grado se prefieren tratamientos conservadores y en mujeres con lesiones de alto grado se trata con terapia ablativa (crioterapia o laser) o terapia excisional (con electrocauterio o conización) <sup>(62)</sup>.

Las indicaciones de la conización cervical se realizan como un procedimiento diagnóstico y de tratamiento bajo las siguientes circunstancias <sup>(45)</sup>:

- a. Colposcopia normal, con citología persistente anormal o legrado endocervical positivo.
- b. Citología anormal, unión escamocolumnar no visualizada.
- c. Límites de la lesión no visualizados.
- d. Carcinoma microinvasivo en biopsia o sospechoso colposcópicamente de carcinoma invasivo.
- e. Adenocarcinoma in situ en biopsia o curataje endocervical.
- f. Ausencia de correlación citológica, colposcópica e histológica.

#### 2.4.1. Manejo recomendado para mujeres con diagnóstico de histológico de NIC 1.

El manejo recomendado para mujeres con diagnóstico histológico de NIC 1 con diagnóstico citológico previo de anomalías de células epiteliales de significado indeterminado (ASC-US), atipia de células epiteliales que no puede excluir LIEAG (ASC-H) o LIEBG es con seguimiento tanto con pruebas de DNA para VPH cada 12 meses o repetir la citología cervical cada 6 a 12 meses; si la prueba de DNA para VPH es positiva o si la citología cervical reporta anomalías de células epiteliales de significado indeterminado (ASC-US) o mayor, se recomienda repetir colposcopia, si persiste el NIC 1, es aceptable continuar con la vigilancia o realizar tratamiento ya sea excisional o por ablación <sup>(63)</sup>.

Cuando el diagnóstico histológico de NIC 1 fue precedido por el diagnóstico citológico de LIEAG o por el de atipia de células glandulares – sin otras especificaciones (AGC-NOS), es adecuado tanto un procedimiento excisional diagnóstico o la observación con colposcopia y citología cada 6 meses por un año, se recomienda un procedimiento excisional para mujeres con colposcopia no satisfactoria <sup>(63)</sup>.

Cuando se trate de una adolescente, se recomienda el seguimiento anual con citología, si después de un año presenta una LIEAG o una lesión mayor se recomienda la realización de colposcopia nuevamente. El seguimiento con prueba de DNA para VPH no es aceptable <sup>(63)</sup>.

En mujeres embarazadas con diagnóstico histológico de NIC 1, el seguimiento sin tratamiento es la única opción <sup>(63)</sup>.

#### 2.4.2. Manejo recomendado para mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2 y NIC 3.

Para el manejo inicial, tratamientos excisionales y por ablación son modalidades aceptables para mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2 y NIC 3 con colposcopia satisfactoria; para mujeres con colposcopia no satisfactoria las técnicas ablativas son inaceptables y se recomienda diagnóstico y procedimiento excisional. La histerectomía no es un procedimiento aceptable como terapia inicial para NIC 2 y NIC 3 <sup>(63)</sup>.

El manejo post-tratamiento incluye pruebas para DNA de VPH a los 6 y 12 meses, seguimiento con citología sola o en combinación con colposcopia en intervalos de 6 meses es aceptable; la colposcopia con toma de muestra endocervical es recomendable para mujeres con pruebas positivas para DNA del VPH o que tenga una citología de repetición con diagnóstico de ASC-US o mayor. Si se evidencia NIC 2 o NIC 3 en los márgenes del procedimiento excisional o en una biopsia endocervical, se debe repetir citología de 4 a 6 meses; es aceptable repetir el tratamiento excisional o realizar histerectomía en estos casos, así como en aquellos casos en donde se haga el diagnóstico de NIC 2 o NIC 3 recurrente <sup>(63)</sup>.

Para adolescentes o mujeres jóvenes se acepta el tratamiento excisional o la observación por más de 24 meses utilizando tanto colposcopia y citología en intervalos de 6 meses y que las colposcopias sean satisfactorias; cuando la colposcopia no es satisfactoria se recomienda el

tratamiento excisional. Si persiste la apariencia colposcopia de lesión o hay citologías consecutivas con LIEAG por más de un año se recomienda repetir la biopsia. El tratamiento se recomienda si NIC 3 se identifica subsecuentemente o si persiste el NIC 2 o NIC 3 por más de 24 meses <sup>(63)</sup>.

En mujeres embarazadas se acepta repetir la biopsia no más frecuentemente de cada 12 semanas y realizar nueva biopsia si la citología es sugestiva de invasión. Se debe de preferencia diferir la reevaluación hasta después de 6 semanas postparto. Un tratamiento excisional es recomendado únicamente si se sospecha invasión <sup>(63)</sup>.

### 3. JUSTIFICACION

La lesión intraepitelial escamosa cervical es una lesión precursora de carcinoma cervical muy frecuente en nuestro medio, para la cual el tratamiento de elección es la realización de conización, dicho procedimiento tiene complicaciones como son incremento del riesgo de trabajo de parto pretérmino, productos con bajo peso al nacimiento, necesidad de intervención quirúrgica (cesárea) y ruptura prematura de membranas <sup>(61 y 62)</sup>.

La correlación que existe entre los productos de conización y sus biopsias previas varía de un 96.5 % hasta un 44.6 %, por lo que se puede ver la discrepancia es muy alta, en donde dependiendo del caso algunas veces las biopsias previas se encuentran sobrediagnosticadas y en otros casos se le da un grado menor al encontrado en el producto de conización <sup>(64 - 68)</sup>.

Interesa con este estudio hacer una evaluación en cuanto a la correlación que existe entre los diagnósticos emitidos en la división de patología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de los productos de conización y su biopsia previa.

#### **4. HIPOTESIS**

La correlación entre el diagnóstico histopatológico del producto de conización cervical correlaciona en el 70 % de los casos con el diagnóstico emitido en la biopsia cervical previa.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la correlación entre el diagnóstico histopatológico del producto de conización cervical y el que fue emitido previamente en la biopsia cervical.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1. Tipo de Estudio**

Se realizó estudio observacional, comparativo, abierto, retrospectivo y transversal.

### **6.2. Ubicación Temporal y Espacial**

División de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

### **6.3. Criterios de Selección de la Muestra**

**Criterios de Inclusión:** Expedientes completos de pacientes a las que se les haya realizado conización y que tengan el reporte histopatológico de la biopsia previa y del producto de conización realizado.

### **6.4. Variables**

**Variable Independiente:** Diagnóstico histopatológico de biopsia cervical.

**Variable Dependientes:** Diagnóstico histopatológico del producto de conización.

### **6.5. Tamaño de la Muestra.**

Expedientes de mujeres tratadas en la clínica de displasias mediante conización que tengan reportes de patología con diagnósticos por biopsias previa (150 aproximadamente).

Se buscarán los siguientes datos para caracterizar a la población:

- Edad de la paciente.
- Edad de inicio de relaciones sexuales.
- Tabaquismo.
- Número de parejas sexuales.
- Antecedente de infecciones de transmisión sexual.
- Captura de híbridos para virus del papiloma humano de alto grado.
- Uso de anticonceptivos orales.

### **6.6. Análisis Estadístico**

Se utilizará estadística descriptiva para caracterización de la población.

Por medir asociación, se utilizará: Coeficiente de correlación de Spearman.

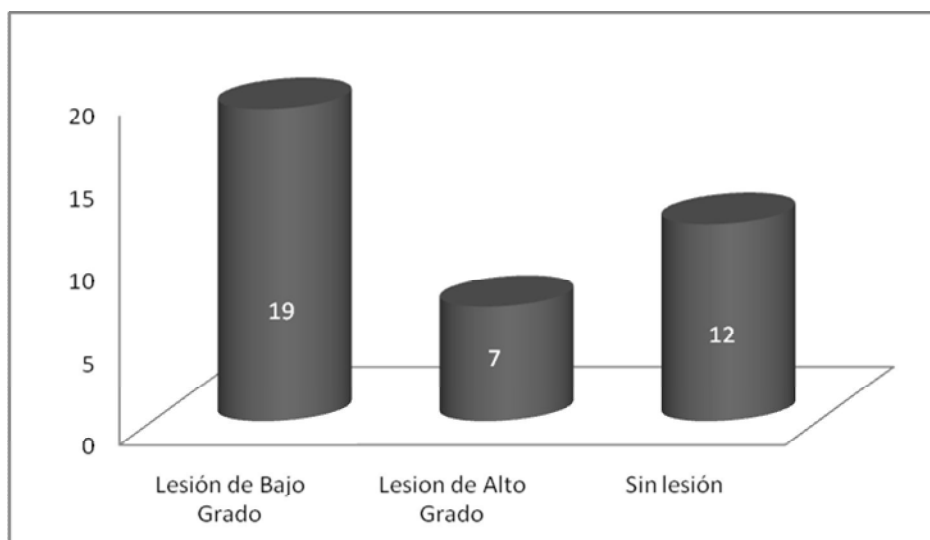
### **6.7. Descripción Operativa del Estudio**

Se buscarán en los expedientes de las pacientes tratadas en la clínica de displasias por medio de conización con cualquier diagnóstico histopatológico, se localizará el reporte de la biopsia previa en donde se haya emitido el diagnóstico de la paciente que llevó a la realización de conización, se hará una listado que contenga número de biopsia previa, diagnóstico emitido, así como el número de biopsia del producto de conización y el diagnóstico realizado; se anotarán también otras características de las pacientes para hacer la caracterización de la población como son, edad de la paciente, edad de inicio de vida sexual, el número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo y antecedente de infecciones de transmisión sexual.



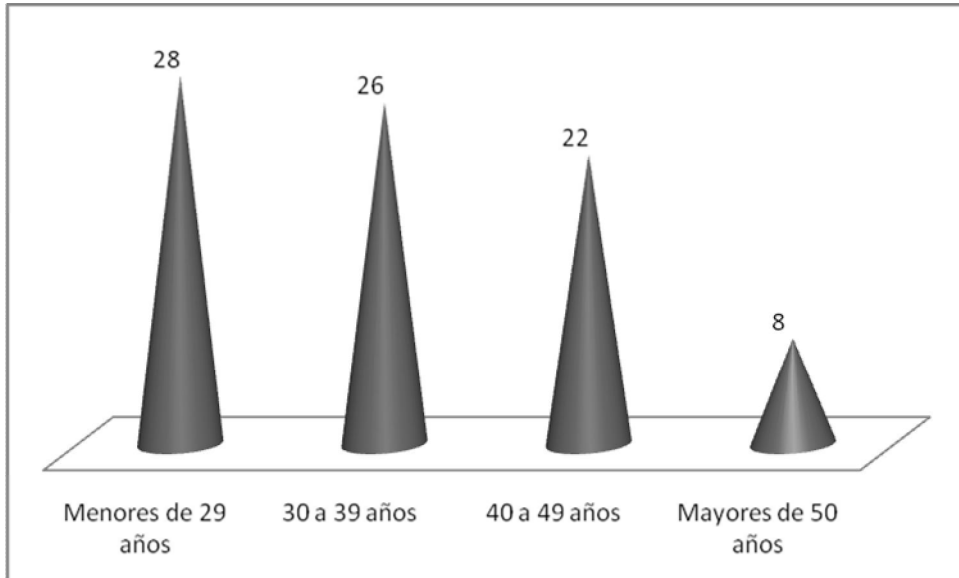
## 7. RESULTADOS

Se encontraron 122 expedientes de pacientes tratadas en la clínica de displasias por medio de conización, de los cuales sólo 84 de éstos contaban con reporte de biopsia previa, por lo cual 38 expedientes no fueron tomados en cuenta para la realización de este trabajo. En la gráfica 1, se hace una relación de éstos casos en donde no se realizó biopsia previa y el reporte de conización fue en 19 casos de LIE-BG (50 %), en 7 casos de LIE-AG (18.4 %) y sin lesión en 12 casos (31.6 %).



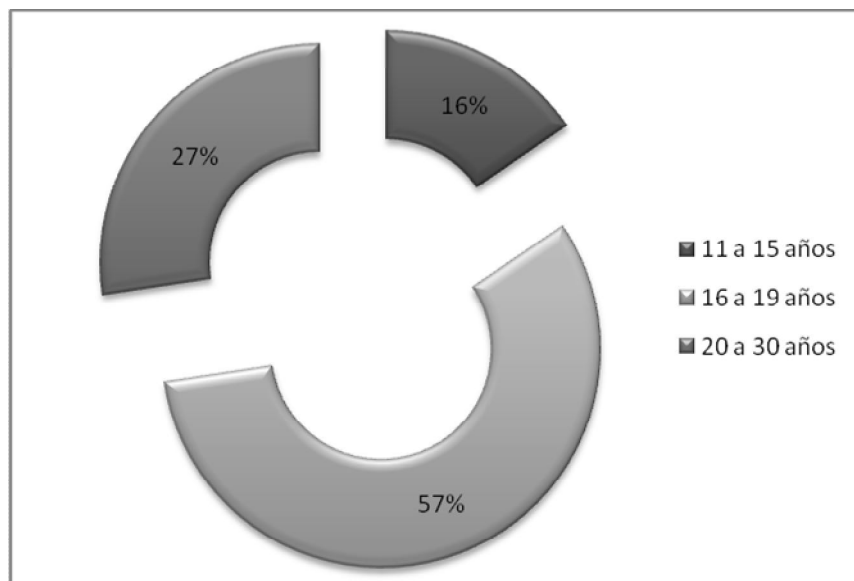
Gráfica 1. Conos sin biopsia previa.

De los 84 casos que se tomaron en cuenta para la realización de este trabajo, la edad en la que se realizó el cono tuvo una mediana de 36 años (entre 21 y 53 años), en la gráfica 2 se observa que la mayor cantidad de conos se realizó antes de los 29 años de edad (28 conos, que corresponde al 33 % de los casos) y después de los 50 años solo se realizaron 8 conos (9.5 %).



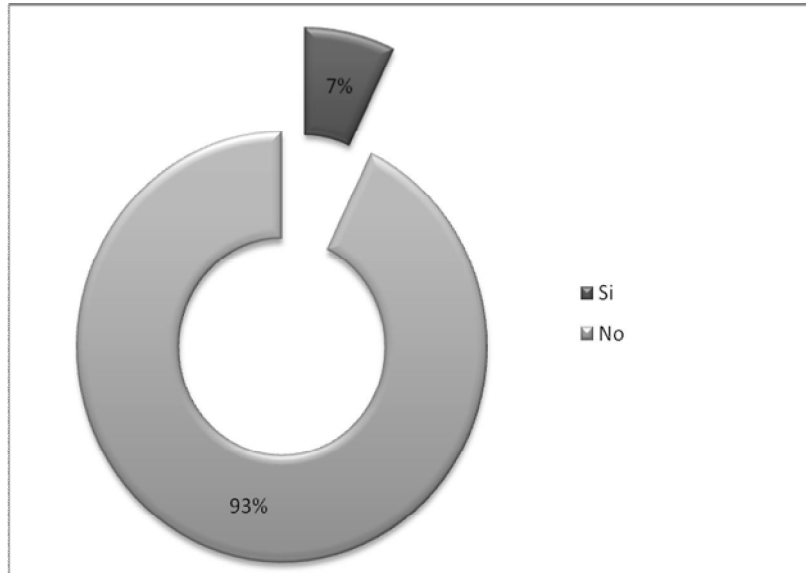
Gráfica 2. Edad en la que se realizó conización.

Se obtuvieron los siguientes datos para la caracterización de la población: edad de inicio de vida sexual, en la cual se observó que el 57 % de las pacientes la iniciaron entre los 16 y 19 años (gráfica 3). El 16 % correspondió a mujeres menores de 16 años.



Gráfica 3. Edad de Inicio de Vida Sexual.

Con respecto al uso de anticonceptivos orales, se encontró que sólo 6 de las pacientes con cono (7 % de los casos) tuvo antecedente de ingesta de los mismos (gráfica 4).



Gráfica 4. Uso de Anticonceptivos Orales.

En lo respecta al tabaquismo 20 pacientes tuvieron este antecedente, que corresponde al 24 %, como se demuestra en la gráfica 5.

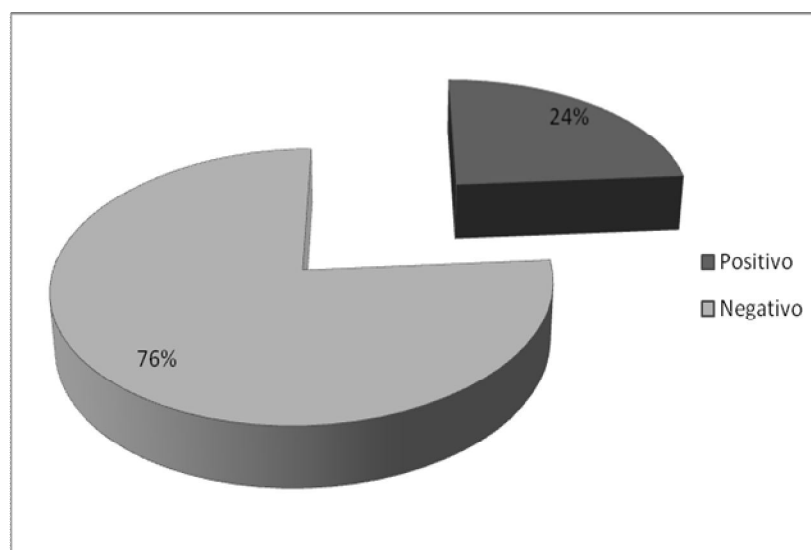
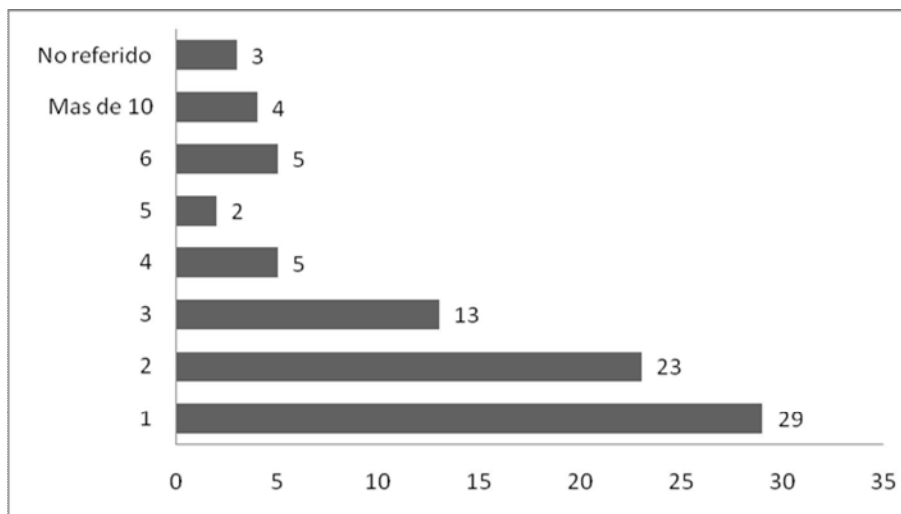


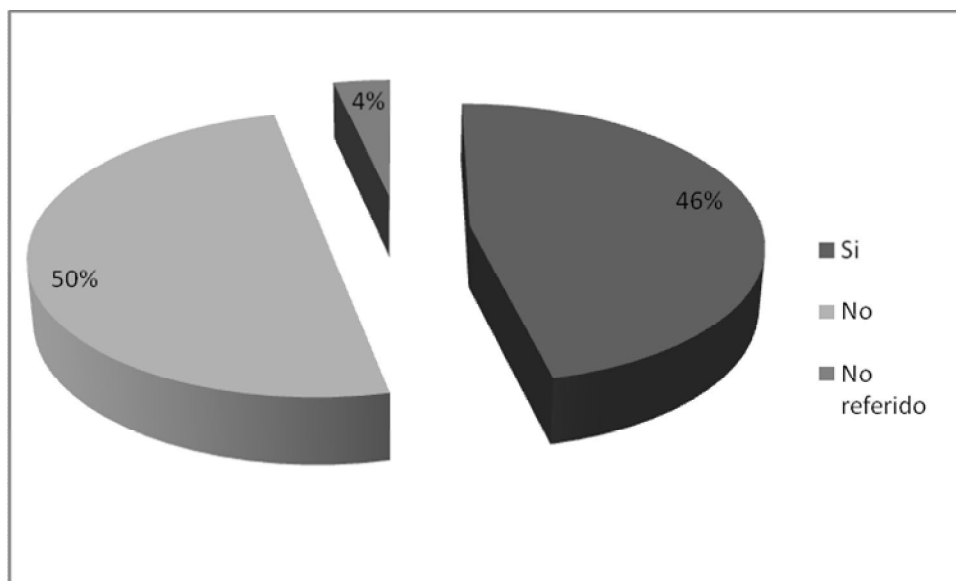
Gráfico 5. Antecente de Tabaquismo.

En el gráfico 6 se observa que el 34 % de las pacientes con conización habían tenido sólo una pareja sexual y el 66 % tuvieron mas de una pareja sexual. Se encontró que el promedio de parejas sexuales fue del 3.3 y la media de 2.



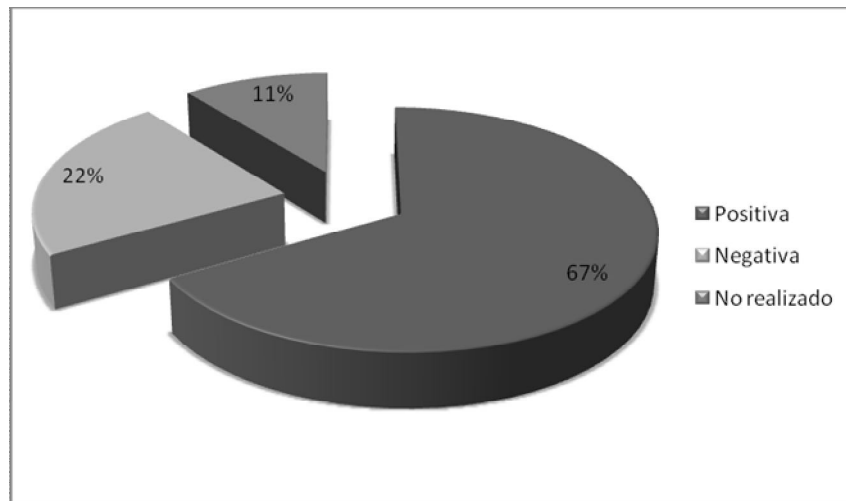
Gráfica 6. Número de parejas sexuales.

Con respecto al antecedente de infecciones de transmisión sexual, en la gráfica 7, se observa que en 36 (46 %) pacientes este parámetro fue positivo.



Gráfica 7. Infecciones de transmisión sexual.

La captura de híbridos para virus del papiloma humano de alto grado, se realizó en 75 pacientes (89 %) de los cuales 56 pacientes fueron positivas (74 %) y 19 pacientes fueron negativas (26 %), lo cual se ilustra en la gráfica 8.

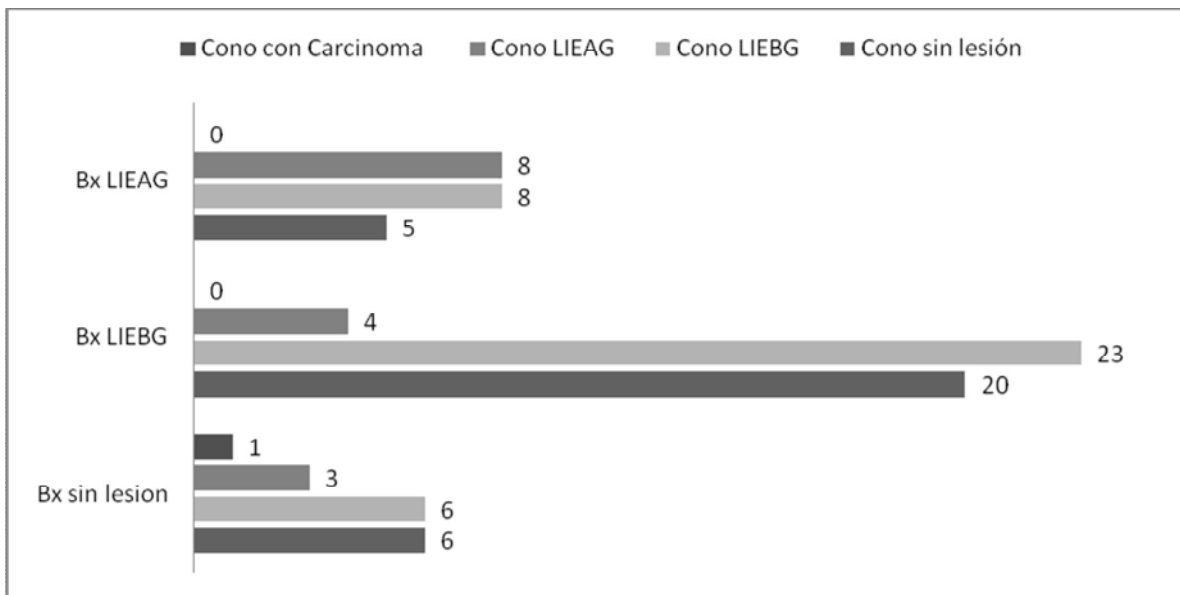


Gráfica 8. Captura de Híbridos.

En la tabla 1 se muestra la correlación entre el grado histológico en la conización y el grado histológico identificado en la biopsia previa, en el cual se observa que de 47 biopsias con diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado el 49 % tuvo el mismo diagnóstico en la conización, en el 8.5 % se encontró una lesión de alto grado y en el 42 % ya no se encontró lesión en el producto final. De las 21 biopsias diagnosticadas como lesión intraepitelial escamosa de alto grado, 38 % tuvo el mismo diagnóstico en el cono, otro 38 % se encontró con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y hasta en un 23 % ya no hubo lesión en el cono final. Se realizó cono a 16 casos con diagnóstico inicial en la biopsia *sin lesión*, encontrándose que, en el cono final tampoco se encontró lesión en el 37.5 %, el mismo porcentaje se encontró lesión intraepitelial escamosa de bajo, en el 18.7 % lesión de alto grado y en un caso (que corresponde con el 6 %) se diagnosticó carcinoma invasor, dichos datos se ilustran en la gráfica 9.

		Grado de lesión identificado por Conización				Total
		Lesion Intraepitelial Bajo Grado	Lesion Intraepitelial Alto Grado	Sin lesion	Carcinoma Invasor	
Grado de lesión identificado por Biopsia	Lesión Intraepitelial Bajo Grado	23	4	20	0	47
	Lesión Intraepitelial Alto Grado	8	8	5	0	21
	Sin Lesión	6	3	6	1	16
<b>Total</b>		<b>37</b>	<b>15</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>84</b>

Tabla 1. Grado histológico encontrado en el Cono y el que se observó en la biopsia previa.



Gráfica 9. Correlación entre la biopsia previa y su producto de conización.

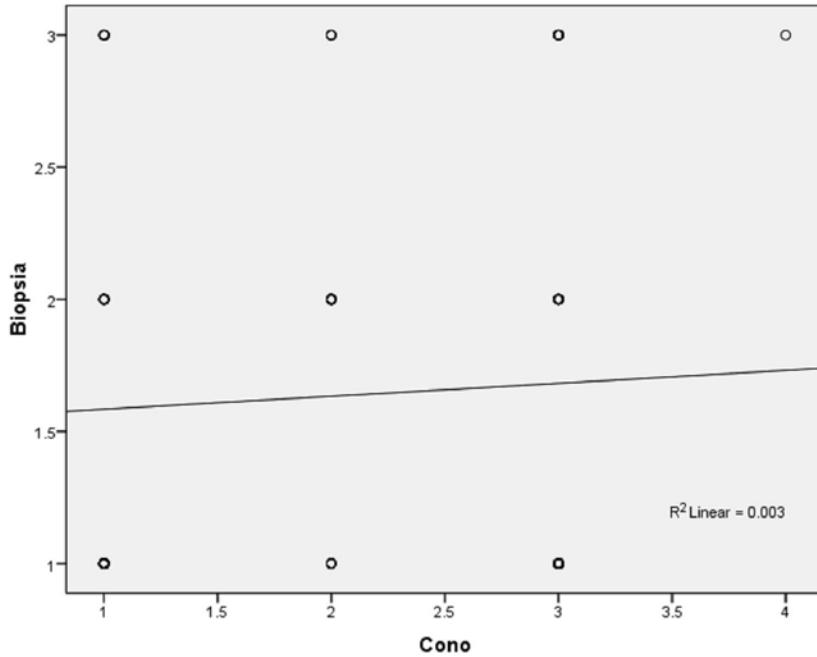
La prueba estadística que se utilizó fue el coeficiente de correlación de Spearman que es estadística no paramétrica y mide cualquier tipo de asociación no necesariamente lineal, esta prueba evalúa en qué medida dos factores están correlacionados pero sin tener en cuenta la magnitud del cambio en uno que acompaña el cambio en el otro, sólo considera la dirección del cambio.

La tabla 2, nos informa el coeficiente de correlación de Spearman, en donde se encuentra que el nivel de significancia es de 0.688 por lo que no se rechaza la hipótesis nula, otra forma de interpretarla es que la relación entre las variables, diagnóstico emitido en la biopsia y diagnóstico emitido en el cono presenta una  $r=0.045$  con una  $p=0.688$  no significativa por lo cual se considera que no hay correlación entre el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico emitido en el cono.

		<b>Biopsia</b>	<b>Cono</b>
<b>Biopsia</b>	Coeficiente de Correlación	1	0.045
	Sig.	.	0.688
	N	84	84
<b>Cono</b>	Coeficiente de Correlación	0.045	1
	Sig.	0.688	.
	N	84	84

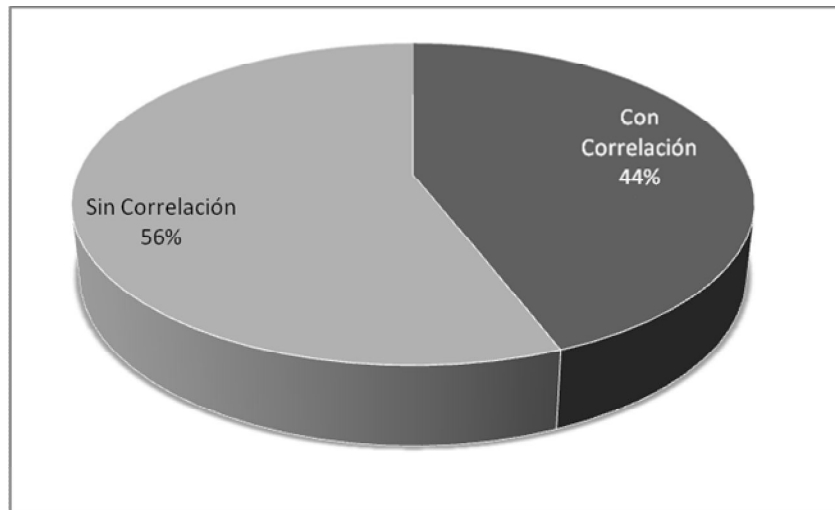
Tabla 2. Coeficiente de Correlación de Spearman

La gráfica 9, es de dispersión correspondiente al coeficiente de relación de Spearman, en donde se ilustra que no hay correlación lineal porque el valor se encuentra entre 0 y 0.299.



Gráfica 9. Gráfica de dispersión.

Adicionalmente en la gráfica 10 se ilustra en porcentaje dicha correlación y la ausencia de ella, siendo respectivamente del 44 % y 56 % respectivamente.



Gráfica 10. Correlación en porcentaje.



## 8. DISCUSION

Estudiamos la correlación entre los productos de conización y sus biopsias previas, inicialmente se localizaron 122 expedientes con resultados de patología de conos, de los cuales no se tomaron en cuenta 38 debido a que no contaban con biopsias previas, esto debido a que se decidió hacer conización únicamente con el resultado citológico uno de los motivos para realizarlo fué que colposcopicamente no se visualizaba la zona de transformación.

De los 84 casos que se recopilaron para la realización de este estudio, se encontró que en 37 casos (44 %) si se observó correlación entre el diagnóstico emitido en el producto de conización y sus biopsias previas, mientras que el restante 56 % (47 casos) no hubo tal correlación entre ambos diagnósticos, de estos casos en los que no se encontró correlación, es importante resaltar que en el 39 % (33 casos) la biopsia inicial tuvo un diagnóstico de grado mayor al diagnosticado posteriormente en el producto de conización y en 14 casos (16 %) se encontraron grados mayores en el cono al realizado previamente en su biopsia inicial, cabe resaltar que se encontró un caso de carcinoma invasor (adenocarcinoma) en el producto de conización que en la biopsia inicial se diagnosticó como sin lesión; Bonadi estudió en 1992 la correlación entre la biopsia previa y el producto de conización, encontrándola del 43.6 %, y observó que en el 14 % se les dio un menor grado y el 42.4 % fue sobre diagnosticado, concluyendo que bajo cualquier sospecha de lesión intraepitelial escamosa de alto grado, ya sea citológica o colposcópica, se debe realizar cono para detectar lesiones mayores como carcinomas invasores o microinvasores <sup>(64)</sup>. En tanto Heatley en 1998, examinó que tan fidedigna es la biopsia de cérvix para predecir el máximo grado de NIC presente en el producto de conización final, y encontró que la correlación entre el mayor grado histológico en el producto de conización y el grado histológico de NIC en biopsia previa fue del 63 % <sup>(65)</sup>.

En 2001 Tena dividió la concordancia entre la biopsia dirigida y el diagnóstico histológico definitivo dependiendo del grado histológico, y la encontró del 74,07 % para las LIE de bajo grado y del 86,46% para las LIE de alto grado, además describió que 9.2 % de los casos, no se encontró lesión en el cono cuando previamente se habían diagnosticado tanto lesiones de alto como de bajo grado en la biopsia previa <sup>(66)</sup>; nosotros en nuestro estudio, encontramos dependiendo del grado

histológico los siguientes hallazgos, la correlación en los casos de LIE de bajo grado fue del 49 % y del 38 % para las lesiones de alto grado, y se encontraron 29 % casos en los que no se encontró lesión en el producto de conización, que en la biopsia previa el 80 % y el 20 % fueron diagnosticados como LIE de bajo y de alto grado, respectivamente.

Un hallazgo importante en nuestro estudio fue que se realizó conización en 16 casos en los que en la biopsia inicial no se encontró lesión e interesantemente en el cono final el 62 % de los casos se encontró, tanto de alto grado (18.7 %) como de bajo grado (37.5 %) y en un caso (6 %) con adenocarcinoma invasor.

Escobar Gómez en 1997 tuvo una correlación del 96.5 % y hace la connotación importante de que el diagnóstico emitido tanto en el cono como en la biopsia previa fue hecho en el mismo laboratorio y por el mismo patólogo. Ramirez en 1995, encontró que la correlación histológica con la biopsia previa fue del 71.9 % y encontraron ausencia de LIE en la muestra obtenida por el cono en el 18.8 % de los casos, y en el resto (9.3%) se observaron menores grados histológicos de LIE<sup>(68)</sup>. En los estudios realizados por estos dos últimos autores solo se realizó conización a casos con lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Entre las causas que se han descrito en la literatura para la ausencia de correlación son la variabilidad interobservador, la posibilidad de que la lesión extirpada para la toma de biopsia haya eliminado en totalidad la lesión o haya sido el área de menor o de mayor grado encontrado durante la toma de biopsia y por lo cual hay variabilidad con el cono final.

Stoler, en 2001, en su estudio interobservador sobre el diagnóstico de las lesiones cervicales, demostró que hay acuerdo excelente para las lesiones invasivas y moderadamente buena para las lesiones de alto grado y esta es pobre para las de bajo grado, siendo las proliferaciones reactivas las que más confundían<sup>(46)</sup>. Menos de la mitad de las lesiones diagnosticadas como NIC 1 de manera individual, son nuevamente diagnosticadas como NIC1 en paneles de revisión por patólogos expertos<sup>(46)</sup>.

Hay un amplio rango de regresión espontánea para LIEBG en ausencia de tratamiento; mas del 90 % tiene una regresión espontánea tras 24 meses de seguimiento; se ha observado también que después de un plazo de 4 años, todas las mujeres con LIEBG quienes fueron infectadas por VPH

de bajo riesgo vuelven a tener citologías normales, así como hasta en 70 % de las que fueron infectadas por VPH de alto riesgo. Estos rangos de regresión ocurren mas frecuentemente en adolescentes y mujeres jóvenes; se ha observado que el 91 % de las adolescentes y mujeres jóvenes con LIEBG tienen regresión espontánea de la lesión después de 36 meses sin importar el tipo de VPH con el que esté asociado <sup>(47)</sup>. Posiblemente algunos de los casos en los que no se observa lesión en producto de conización en nuestros casos correspondan a estos grados de regresión espontánea para nuestras pacientes.

Por lo cual nosotros pensamos que hay muy baja correlación entre los productos de conización y su biopsia previa como nos demuestra el coeficiente de correlación de Sperman, que es de 0.688 y se interpreta como que el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico emitido en el cono presenta una  $r=0.045$  con una  $p=0.688$  no significativa por lo cual se considera que no hay correlación entre el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico emitido en el cono. Así como es importante mencionar la mayor cantidad de conos se realizaron en biopsias con diagnósticos de LIEBG, que como se mencionó en la literatura tiene amplios porcentajes de regresión (90% y 70%, para LIEBG y LIEAG, respectivamente <sup>(47)</sup>). Probablemente si se limitara la realización de conos para los casos con biopsias con LIEAG la correlación aumentaría significativamente.

## **9. CONCLUSIONES**

De este estudio, se concluye que, la correlación histopatológica que existe entre los productos de conización y sus biopsias previas en la División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, es del 44 % ( $p= 0.688$ ), por lo cual se considera que no hay correlación entre el diagnóstico emitido en la biopsia y el diagnóstico emitido en el cono.

## **10. PERSPECTIVAS**

Sería de interés para la División de Anatomía Patológica realizar estudios futuros, inicialmente, tomar las laminillas de las biopsias que se tomaron en cuenta para la realización de este trabajo y hacer un estudio intra e interobservador entre los patólogos adscritos; posteriormente realizar otro estudio, prospectivo, en donde se modificaran variables para disminuir la variabilidad interobservador dando tanto la biopsia inicial como el producto de conización al mismo patólogo.

Con la clínica de displasias sería interesante evaluar la extensión de la lesión, para concluir si el área del que inicialmente se toma la biopsia es el área más representativa de la lesión o si esta área es pequeña y quizá con la toma de biopsia se elimina la lesión.

Igualmente sería importante mantener mayor comunicación con la División de Citología para que se correlacionen los hallazgos obtenidos en la citología cervicovaginal con la biopsia realizada.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Tovar VGJ, Ortiz CS, Jimenez GFR, et al: Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer cervicouterino en México (1980 -2004). Rev Fac Med UNAM: 51 (2): 47 -51: 2008.
2. Palacio MLS, Lazcano PE, Allen-Leigh B, et al: Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud Pública de México: 25 (2): 5208 - 5219: 2009.
3. Williams J: Cancer of uterus: Harveian lectures for 1886.1889.
4. Broder AC: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 99: 1670 – 1674: 1932.
5. Reagan JW, Hamonic MJ: Dysplasia of the uterine cervix. Ann NY Acad Sci 63: 662 – 682: 1956.
6. Fu YS, Reagan JW, Richart RM: Precursors of cervical cancer. Cancer Surv 2: 359 – 382. 1983.
7. Richart RM: Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia. Cancer: 19: 395 – 405: 1966.
8. Luff RD: The Bethesda System for reportin cervical / vaginal cytologic diagnosis: report of the 1991 Bethesda Workshop. Hum Pathol 23: 719 – 721: 1992.
9. Jones BA: Rescreening in gynecologic cytology. Arch Pathol Lab Med 119: 1097 – 1103: 1995.
10. Jemal A, Murray, Wood W, et al: Cancer statistics. CA: Cancer J Clin 55: 10 -30, 2005.
11. Schiffman MH, Brinton LA: The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer: 76: 1888 – 1901: 1995.
12. zur Hausen H: Human papillomaviruses and their posible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol: 78: 1 – 30: (1977).
13. IARC: Human papillomaviruses: 64: 407: 1995.
14. Koss L, Dirfee GR: Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. Ann NY Acad Sci: 63: 1245 – 1261: 1956.
15. Meisels A, Fortin R: Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. Acta Cytol: 20: 505 – 509: 1976.

16. Lavery CR, Russell P, Hills E, et al: The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone: a review with discussion of two illustrative cases. *Acta Cytol* 22: 195 – 201: 1978.
17. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, et al: The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumors. *J Gen Virol* 66: 1515 – 1522: 1985.
18. Lancaster WD, Castellano C, Santos C, et al: Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am J Obstet Gynecol* 154: 115 -119: 1986.
19. Alani RM, Munger K: Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 16: 330 – 337: 1998.
20. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79: 328 – 337: 1992.
21. Howley PM: Papillomavirinae and their replication. In: Fields BN, Knipe DN. *Fundamental virology*. Raven Press, New York, pp 743 – 770: 1991.
22. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al: Population – based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 92: 464 – 474: 2000.
23. Taichman LB, Reilly SS, LaPorta RF: The role of keratinocyte differentiation in the expression of epitheliotropic virus. *J Invest Dermatol* 81: 137S – 140S: 1983.
24. Crum CM, Mitao M, Levine RU, et al: Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *J Virol* 54: 675 – 681: 1985.
25. Demeter KM, Stoler MH, Broker TR, Chow LT: Introduction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus – infected lesions. *Hum Pathol* 25: 343 – 348: 1994.
26. Cullen AP, Reid R, Campion M, et al: Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 65: 606 – 612: 1991.
27. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79: 328 – 337: 1992.

28. Kadish AS, Hagan RJ, Ritter DB, et al: Biologic characteristics of specific human papillomavirus types predicted from morphology of cervical lesions. *Hum Pathol*: 23: 1262 - 1269: 1992.
29. Zehbe I, Wilander E, Delius H, et al: Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype. *Cancer* 58: 828 – 833: 1998.
30. Lombard I, Vincet – Salomon A, Validire P, et al: Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol*: 16: 213 – 219: 1998.
31. Kessler II: Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpes virus hypothesis. *Cancer* 34: 1031: 1974.
32. Sun X-W, Ellerbrock RV, Lungu O, et al: Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – seropositive women. *Obstet Gynecol* 85: 680 - 686: 1995.
33. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al: Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 84: 591 – 597: 1994.
34. Simons AM, Phillips DH, Coleman DV: Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *Br Med J* 306: 1444 – 1448: 1993.
35. Barton SM, Maddox PH, Jenkins D, et al: Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet*: 652 – 654: 1988.
36. Verreault R, Chu J, Mandelson M, et al: A case control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 43: 1050 – 1054: 1989.
37. Butterworth CEJ, Hatch KD, Macaluso M, et al: Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 267: 528 – 533: 1992.
38. Richart M: Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in-situ on the exposed portion of the human uterine cervix. *Cancer* 18: 950: 1965.
39. Regan JW, Ng ABP, Wentz WB: Concepts of genesis and development in early cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 24: 860 – 874: 1969.
40. Johnson LD: The histopathological approach to early cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 24: 735 – 767: 1969.

41. Mourits MJE, Pieters WJ, Hollema H, et al: Three-group metaphase as a morphologic criterion of progressive cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 167: 591 – 595: 1992.
42. Meisels A, Fortin R, Roy M: Condylomatous lesions of the cervix: II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 21: 379 – 390: 1976.
43. Meisels A, Roy M, Fortier M, et al: Condylomatous lesions of the cervix: morphologic and colposcopic diagnosis. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1: 109 -116: 1979.
44. Jakobsen A, Kristensen PB, Poulsen HK: Flow cytometric classification of biopsy specimens from cervical intraepithelial neoplasia. *Cytometry* 4: 166 – 169: 1983.
45. Wright Tomas, Kurman J. Robert, Ferenczy Alex. Precancerous Lesions of de Cervix. En Kurman J. Robert. Editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 4a ed. Nueva York. Springer. 2002. p 253 – 324.
46. Stoler MH, Schiffman M: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realist estimates from the ASCUS – LSIL Triage Study. *JAMA* 285: 1500 – 1505: 2001.
47. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al: Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95: 1336 – 1343: 2003.
48. Ministerio nacional de salud: Manual nacional de normas y procedimientos para la prevención y el control del carcinoma cervicouterino. Paraguay 2002. p 8.
49. Creasman WT, Clarke-Pearson DL, Ashe C, et al: The abnormal pap smear – What to do next? *Cancer* 48: 515 – 522: 1981.
50. Wied GL, Bahr GF, Cervical and endocervical cytologic smear on a single slide. *Obstet Gynecol* 14: 362 – 367: 1959.
51. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obstet Gynecol*. 166: 1254 - 1259: 1992.
52. Sellor JW, Sankaranarayanan R: La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes. Centro de investigaciones sobre el cáncer, Lyon, Francia. 2003. p 30, 42 – 43.



53. Garcia E., Bosch JM, Covisa A, Atero D, Gunot JL, Poveda A, Ortiz B, Illueca C, Traves V, Romero R, Ortega F, Labrador T, Morales J: Guía Clínica de la Patología Cervical, Fundación Instituto Valenciano de Oncología. 2008. p 12.
54. Singer A, Monaghan J: Lower Genital Tract Precancer Colposcopy. Pathology and Treatment, 2<sup>nd</sup> Edition. Blackwell Science, Oxford. 2000.
55. Belinson JL, Petrorius RG, Zhang WH. Wu LY, Qiao YL, Elson P: Cervical Cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet. Gynecol.* 98: 441 -444: 2001.
56. Belinson JL, Petrorius RG, Zhang WH. Wu LY, Qiao YL, Elson P: Cervical Cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet. Gynecol.* 98: 441 -444: 2001.
57. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al: Interim Guidelines for Management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 271: 1866 – 1869. 1994.
58. American College of Obstetricians and Gynecologist: Cervical cytology: Evaluation and management of abnormalities. ACOG Technical Bulletin No. 183: 1 – 8, august, 1993.
59. Martin-Hirsch PL, Paraskeva E, Kitchener H: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001418: 2000.
60. El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR: Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 93: 207 – 212: 1999.
61. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367: 489 – 498: 2006.
62. Cirisano FD: Management of pre-invasive disease of the cervix. *Semin Surg Oncol* 16: 222 – 227, 1999.
63. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of woman with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 340 – 345: 2007.
64. Bonardi R, Cecchini S, Grazzini G, et al: Loop electrosurgical excision procedure of the transformation zone and colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical lesions. *Obstet Gynecol* 80 (6):1020-2, 1992.

65. Heatley MK and Bury JP: The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology* 9: 93 -99: 1998.
66. Tena G, Palou T, Palou M, et al: Tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de cervix con asa de diatermia. *Ginecología Clínica y Quirúrgica* 2 (4): 185 – 190: 2001.
67. Escobar GSD, Gómez PJA, Londoño HMC: Evaluación de la eficacia de la conización cervical con radiofrecuencia en pacientes con NIC III Profamilia 1996 – 1997.
68. Ramirez JE, Velez GM, Agudelo LM, et al: Tratamiento de la Neoplasia intraepithelial Cervical III por conización con radiofrecuencia en profamilia, Medellín 1994 – 1995". *Revista CES Medicina* 9 (1): 9 – 19: 1995.