



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA DE LESIÓN EN  
PACIENTES TRATADAS CON CONO CON ASA DIATÉRMICA POR  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO III**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**Dr. Irving Cruz García**

**Para obtener el título de especialista en**

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**ASESOR: Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez**



**México D.F.**

**Febrero de 2010**

**Autorización:**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. Luis Delgado Reyes  
Jefe de Enseñanza de Hospital Juárez de México

---

Dr. Jesús Sánchez Contreras  
Jefe de División Ginecología y Obstetricia  
Profesor Titular Curso Universitario de Posgrado

---

Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez  
Asesor de Tesis

*A LOS PACIENTES...*

*ORIGEN, MEDIO Y FIN DE TODO CONOCIMIENTO MÉDICO.*

## **INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>PROBLEMA</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>27</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>TÉCNICAS DE SEGUIMIENTO</b>	<b>29</b>
<b>VARIABLES</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>42</b>

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer cervicouterino representa un problema de salud pública, abarcando el 6% de las neoplasias malignas en mujeres. En México continua siendo la principal causa de mortalidad por cáncer con una incidencia de aproximadamente 4000 casos al año. Dentro de los factores de riesgo destaca la infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente los serotipos 16,18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68; los cuales son considerados de alto potencial oncogénico y están estrechamente relacionados con neoplasia intraepitelial cervical.<sup>1</sup>

El efecto oncogénico está mediado por las proteínas E6 y E7 del VPH los cuales han demostrado inactivar los genes supresores del cáncer p53 y rabdobloma (pRb) respectivamente, con la subsecuente pérdida del mecanismo regulador de la multiplicación celular propiciando la transformación maligna.<sup>2</sup>

Existen factores demográficos que favorecen el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino como son el grupo étnico, predominantemente en latinoamericanas con bajo nivel socioeconómico y educativo.<sup>1</sup>

Debido a la importancia de este padecimiento por el impacto en la salud pública de la población mexicana, nos dimos a la tarea de realizar esta investigación para determinar cuáles son los principales factores de recurrencia de lesión en las pacientes que son atendidas en la unidad de displasias de este hospital.

## MARCO TEÓRICO

Existen hábitos personales que incrementan el riesgo de CaCU como lo son: número de parejas sexuales, ya que cuando este es mayor de seis aumenta el riesgo relativo (RR) a 2.2; el inicio de vida sexual antes de los 18 años también incrementa el RR a 1.6; el tabaquismo incrementa el RR a 1.7; el uso de anticonceptivos orales por más de 10 años tiene un RR de 2.2. comparados con la población que no presenta estos factores de riesgo.

La incidencia de CaCU es mayor en pacientes multíparas, en las que tienen citología o colposcopia anormal y en aquellas con inmunosupresión.<sup>1</sup>

El colegio americano de ginecología y obstetricia recomienda realizar estudios de tamizaje en pacientes con 3 años de inicio de vida sexual hasta los 70 años con la realización anual de citología cervical; si se cuenta con 3 resultados normales consecutivos anuales, se recomienda el tamizaje con este método con intervalo de 2 años; con interpretación de acuerdo a sistema Bethesda.<sup>3</sup>

Esta terminología utiliza lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIEBG) y lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG) para referirse a lesiones precursoras de cáncer de bajo grado y alto grado respectivamente.

Se ha reconocido a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en sus diferentes grados como lesiones precursoras del CaCU; siguiendo un curso de progresión desde un grado leve hacia moderado y severo en una historia natural del cáncer cervicouterino permitiendo la intervención en el tratamiento de estas lesiones para detener su curso hacia el cáncer.<sup>4</sup>

El mismo resultado citológico tiene diferente riesgo de NIC 2, 3 o cáncer en varios grupos de mujeres, dependiendo de la edad, subtipo viral, carga viral y la integridad del sistema inmunológico.<sup>3</sup>

Las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) no pueden excluir LIEAG. Hay muchos factores que deben tenerse en consideración cuando se manejan pacientes con ASCUS, una es que este diagnóstico citológico es el menos reproducible. Otra es que la prevalencia de cáncer es baja en mujeres con ASCUS (0.1-0.2%).<sup>3</sup>

Datos clínicos de algunos estudios mencionan que dos exámenes citológicos repetidos en intervalos de 6 meses, PCR para VPH, y una colposcopia son abordajes efectivos y seguros para pacientes con ASCUS.<sup>3</sup>

Las mujeres con reporte citológico de ASCUS que son referidas para colposcopia y no se detecta NIC 2, 3 requieren de seguimiento adicional, siendo preferible realizar PCR para VPH a los 12 meses de realizada la colposcopia y dos citologías con intervalo de 6 meses.

La prevalencia de positividad de PCR para VPH cambia con la edad entre las pacientes con ASCUS, siendo mucho más alta en pacientes jóvenes; entonces si usamos la PCR positiva como criterio de tratamiento en mujeres con ASCUS se referirían un gran número de pacientes con bajo riesgo de cáncer para colposcopia. La PCR es más eficiente en pacientes mayores con ASCUS.<sup>3</sup>

Las mujeres con ASCUS quienes son PCR negativas pueden ser seguidas con citologías anuales, aquellas con PCR positiva deben ser manejadas como LIEBG y ser referidas para colposcopia. Si la colposcopia es insatisfactoria se recomienda muestra endocervical. Después de la colposcopia en mujeres con ASCUS y PCR positiva, pero sin identificación de NIC, se recomienda repetir PCR al año y citologías cada 6 o 12 meses. No se recomienda realizar PCR en intervalos menores de 12 meses.<sup>3</sup>

Debido al sobretratamiento potencial, no se recomienda la realización de procedimientos excisionales en pacientes con ASCUS en ausencia de NIC 2, 3.

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) se han incrementado en los últimos años llegando a 2.9% en el 2003. Un resultado de LIEBG es un buen indicador de infección por VPH. Un metaanálisis reciente reporta que el porcentaje de VPH de alto riesgo oncogénico en lesiones de bajo grado es de 76.6%. La prevalencia de NIC 2, 3 en la colposcopia inicial en pacientes con LIEBG es de 12-16%.<sup>3</sup>

Se recomienda la colposcopia en el manejo de pacientes con LIEBG, debiéndose tomar muestra endocervical en pacientes con lesiones no detectables y en aquellas con colposcopia insatisfactoria, y es aceptable en pacientes con lesiones en la zona de transformación.

El porcentaje principal de reportes de lesión intraepitelial del alto grado (LIEAG) es de 0.7%, pero varía con la edad, en mujeres de 20-29 años de edad es de 0.6%, comparado con 0.2% y 0.1% en mujeres de 40-49 y 50-59 años respectivamente. El hallazgo de LIEAG en citología conlleva un alto riesgo de lesión cervical significativa, una sola colposcopia identifica de 53-66% de pacientes con NIC 2, 3. Aproximadamente 2% de pacientes con LIEAG tienen cáncer invasor.<sup>3</sup>

Un triage intermedio usando PCR para VPH es inapropiado. Debido a que la colposcopia puede perder un número significativo de NIC 2, 3, un resultado normal no significa necesariamente ausencia de NIC, como resultado de esto muchas mujeres se someten a procedimientos excisionales diagnósticos para evaluación inicial. Sin embargo se debe recordar que en pacientes jóvenes estas lesiones pueden tener regresión.

En estas pacientes cuando no se diagnostica histológicamente NIC 2, 3 pueden ser seguidas con citologías y colposcopia en intervalos de 6 meses durante un año, en dado caso que la colposcopia sea satisfactoria y la muestra endocervical negativa. En mujeres con LIEAG repetidas se recomienda procedimiento excisional diagnóstico, quienes reporten dos citologías negativas consecutivas regresan al tamizaje de rutina.

La ablación no es recomendable cuando no se ha realizado colposcopia, las NIC 2, 3 no se han identificado histológicamente o la muestra endocervical reporta NIC de cualquier grado.<sup>3</sup>

Las células glandulares atípicas (AGUS) son muy infrecuentes con un porcentaje de reportes de 0.4%, aunque generalmente es causada por condiciones benignas, como cambios reactivos y pólipos, debemos mantenernos alerta de que no rara vez están asociadas con neoplasias como adenocarcinoma de cérvix in situ (AIS), endometrio, ovario y tubas uterinas. Series recientes han reportado que 9-38% de pacientes con AGUS tienen neoplasia significativa (NIC, AIS) y 3-17% tienen cáncer invasor.

Debido a que el espectro de neoplasias asociadas es amplio, la evaluación inicial incluye diversas modalidades, procedimientos diagnósticos excisionales pueden ser necesarios, a pesar de la prueba inicial negativa, para pacientes con AIS o AGUS en citologías repetidas.<sup>3</sup>

Con respecto al manejo de AGUS o AIS se recomienda colposcopia con muestra endocervical, debiendo realizar biopsia de endometrio en pacientes mayores de 35 años o en aquellas con factores de riesgo de patología endometrial.

Durante el seguimiento después de la colposcopia con células glandulares atípicas quienes no tienen diagnóstico histológico de NIC se debe repetir citología combinado con PCR para VPH a los 6 meses.

La referencia para colposcopia se recomienda en las pacientes quienes resultan positivas para VPH de alto riesgo oncogénico o quienes reportan ASCUS o mayor

en la citología. Si ambas pruebas son negativas se vuelve al tamizaje de rutina. El seguimiento postcolposcópico para pacientes con estatus de VPH desconocido con células atípicas quienes no tienen neoplasia indetificada histológicamente es repetir citología en intervalos de 6 meses, después de 4 reportes negativos se vuelve a tamizaje citológico de rutina.

A pesar de los éxitos de la citología como método de escrutinio para el cáncer cervicouterino tiene un número de limitaciones significativas. Estas limitaciones han llevado a considerable interés en el uso de una combinación citológica y pruebas para VPH. La mayoría de las infecciones adquiridas de novo se resuelven espontáneamente y la prevalencia de la positividad de la PCR cae con la edad, por ende esta prueba debe realizarse en mujeres de 30 años o mayores. Algunos estudios reportan que la PCR para VPH tiene una sensibilidad de 95% y especificidad de 93% para detección de NIC 2 o más. En comparación con la citología que es de 60% y 97% respectivamente, si se combinan ambos métodos se llega a una sensibilidad de 99-100%.<sup>3</sup>

Las pacientes con resultado negativo para ambas pruebas tienen una probabilidad menor de 1 en 1000 de tener NIC 2 o más, y en estudios prospectivos mencionan que el riesgo de desarrollar NIC 3 en un periodo de 10 años es muy bajo, por lo que se recomienda repetir estos estudios en un periodo con intervalo de 3 años

No existen síntomas ni signos específicos asociados a la presencia de un NIC, prácticamente todas estas lesiones se diagnostican a través de la citología o colposcopia como estudios de tamizaje. Dentro de las manifestaciones clínicas del

CACU se encuentran: la hemorragia transvaginal anormal, postcoital, menorragias, intermenstruales; descarga vaginal, la cual puede ser fétida; lumbalgia, síntomas urinarios, rectorragia, edema de miembros pélvicos. En la exploración física los hallazgos dependen de la evolución de cáncer, pudiendo ser visible la lesión cervical. <sup>2</sup>

Los procedimientos diagnósticos que se pueden realizar se encuentran la colposcopia con toma de biopsia dirigida, conización, biopsia en tumor visible, curetaje, cistoscopia y rectosigmoidoscopia. <sup>2</sup>

El cáncer cervicouterino se desarrolla en la zona de transformación, histológicamente de 80 a 85% son de células escamosas, el resto son adenocarcinomas y adenoescamosos. La edad promedio de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical es 15 años menor de aquellas con cáncer invasor, lo cual sugiere una progresión muy lenta de NIC a cáncer. En estudios de seguimiento de estas pacientes con NIC III se ha observado que 14% desarrollan cáncer, 61% permanecen igual y en el resto ocurre regresión. <sup>5</sup>

La neoplasia intraepitelial cervical es más común en mujeres jóvenes, en aquellas con vida sexual activa se encuentra IVPH hasta en 70%. Siendo estos factores predisponentes que se han ido incrementando en los últimos años, reflejándose en un aumento de la prevalencia en citologías anormales que se ha reportado en 21-29% de las cuales se diagnostica NIC por biopsia en 13.3 por 1000 adolescentes. Afortunadamente es baja la incidencia de cáncer invasor

probablemente porque existe un alto índice de regresión espontánea de las lesiones precursoras en estas mujeres.<sup>6</sup>

La sociedad americana de colposcopia y patología cervical ha identificado este grupo etario como una población especial con guías de manejo menos claras sin establecimiento de tratamiento óptimo.<sup>5</sup>

Las alternativas terapéuticas vigentes son métodos de ablación que incluyen crioterapia, ablación láser, electrofulguración y coagulación en frío. Los métodos excisionales incluyen cono en frío, excisión electroquirúrgica con asa, cono con láser y cono electroquirúrgico con aguja. Éstos últimos tienen la ventaja de ofrecer material para estudio histopatológico pero se relacionan con aumento de riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y ruptura prematura de membranas en embarazos posteriores.<sup>5</sup>

La crioterapia se usa ampliamente cuando existe colposcopia satisfactoria y el curetaje endocervical es negativo, la lesión involucra dos cuadrantes o menos y se ha descartado cáncer microinvasor. Las principales complicaciones del procedimiento son dolor y descarga vaginal, menos frecuentemente estenosis cervical.<sup>7,8,9</sup>

El uso del láser CO2 se ha quedado rezagado debido a su costo sin ofrecer mayores ventajas sobre las otras técnicas, aunque ha demostrado su utilidad en dos circunstancias: lesiones topográficamente extensas pero limitadas al exocérnix y lesiones que se extienden por contigüidad a la vagina. Las ventajas que ofrece este método de vaporización láser son la remoción del tejido afectado con resultados cosméticos y funcionales muy aceptables. Sus posibles complicaciones son hemorragia e infección pero se presentan en sólo 2% de los casos. En manos expertas la vaporización láser es exitosa aún en displasias de alto grado, con recurrencia en 2-10%.<sup>7</sup>

Una de las técnicas más populares es el uso de excisión con asa diatérmica, la cual ofrece muchas ventajas con pocas complicaciones tanto a corto como a largo plazo cuando se compara con el cono en frío. Se reportan 2% de complicaciones por hemorragia que requiere intervención, estenosis cervical en 4%.<sup>7,10</sup>

Se ha demostrado que el asa diatérmica es útil para remover lesiones precancerosas con gran éxito y baja recurrencia. En una serie de pacientes con NIC III Chien et al reportaron que los factores predictores de recurrencia de la lesión fueron curetaje endocervical positivo y márgenes positivos en el cono.<sup>11</sup>

Otra técnica popular en el manejo de las displasias cervicales es el cono en frío, el cual está indicado en caso de colposcopia no satisfactoria, curetaje endocervical positivo, biopsia consistente con carcinoma microinvasor, adenodisplasia y discordancia entre citología y colposcopia.<sup>7</sup>

Algunos autores prefieren el uso de cono en frío sobre el asa diatérmica cuando la lesión tiene márgenes amplios y cuando se reporta microinvasor en la biopsia, ofreciendo la ventaja de enviar la muestra en una sola pieza y con mejor orientación para el análisis por parte del patólogo.<sup>12</sup> La principal complicación es la hemorragia significativa que se reporta en 10-15% de los casos, y a largo plazo los efectos sobre la fertilidad ya mencionados los cuales dependen de la extensión del tejido resecado.<sup>13</sup>

Reich et al, en un seguimiento a pacientes con diagnóstico de NIC III y márgenes negativos encontraron una recurrencia de lesión de alto grado en 0.35%<sup>14</sup>

En cambio en las pacientes con márgenes positivos 78% se mantuvieron libres de recurrencia, y el 22% restante con positividad en endocérnix y ectocérnix tuvieron recurrencia.<sup>1</sup>

El tratamiento adecuado de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical es un componente crítico de los programas de prevención del cáncer cervicouterino. La neoplasia intraepitelial cervical es un problema relativamente común, especialmente en mujeres en edad reproductiva. Se estima que más de un millón de mujeres son diagnosticadas cada año con lesiones intraepiteliales de bajo grado referidas como NIC 1, y aproximadamente 500 mil son diagnosticadas con lesiones precursoras de cáncer de alto grado, referidas como NIC 2 o 3.

El manejo inapropiado de las neoplasias intraepiteliales cervicales pueden incrementar el riesgo de cáncer cervicouterino por un lado y complicaciones por el sobretratamiento por otro lado.

En el 2006 la sociedad americana de colposcopia y patología cervical actualizó sus guías de manejo del 2001. Recomendando que se utilicen los métodos de ablación que destruyan el tejido cervical afectado o bien modalidades excisionales que remuevan el tejido para tratar las lesiones.

Aunque sólo hay algunos estudios aleatorizados que comparen estas diferentes modalidades, parece que todas tienen la misma eficacia para eliminar las lesiones y reducir el riesgo de cáncer invasor.<sup>5</sup>

Se ha reconocido desde hace algún tiempo que el cono en frío incrementa el riesgo para parto pretérmino, recién nacido de bajo peso y cesárea en embarazos futuros. Muchas series retrospectivas reportan que mujeres que se sometieron a excisión con asa o a cono láser también están en mayor riesgo de tener parto pretérmino, recién nacido de bajo peso o ruptura prematura de membranas en embarazos subsecuentes.

No hay tratamiento médico no quirúrgico aceptado para la neoplasia intraepitelial cervical, varios tratamientos tópicos han sido probados o se encuentran en

estudio, pero ninguno ha probado ser tan efectivo como las modalidades ya descritas.<sup>5</sup>

Estas consideraciones indican que la decisión sobre cuál opción terapéutica usar en una paciente en particular debe ser sustentada tomando en cuenta la edad de la paciente, paridad, deseo de embarazo, tratamientos previos, experiencia del operador y falta de visualización de la zona de transformación.

El porcentaje de falla en el tratamiento de NIC usando ya sea ablación o excisión varía entre 1% y 25%. La mayoría de las fallas ocurren dentro de los 2 primeros años de tratamiento. Además del desarrollo de NIC recurrente o persistente, las mujeres tratadas por NIC 2 o 3 permanecen con aumento en el riesgo de cáncer. Una revisión sistemática reporta que la incidencia de cáncer invasor se mantiene en alrededor de 56 por 100 mil por al menos 20 años después del tratamiento, substancialmente mayor al de la población general.

Se han recomendado varios protocolos de seguimiento, estos incluyen citología, colposcopia, combinaciones de citología y colposcopia, análisis de DNA para VPH en una variedad de intervalos; pero ninguno de los protocolos ha sido evaluado en estudios aleatorizados. Revisiones sistemáticas de pruebas de DNA para VPH para el seguimiento post tratamiento han encontrado que su realización es muy recomendable y supera el seguimiento con citologías. De hecho la sensibilidad de esta prueba para identificar lesiones persistentes o recurrentes alcanza el 90% en 6 meses después del tratamiento y ha demostrado mantenerse en este nivel hasta por 24 meses, en comparación con la citología que alcanza un 70% de sensibilidad.<sup>5</sup>

Las adolescentes y las mujeres jóvenes son consideradas una población particular. El riesgo de cáncer invasor es muy bajo en este grupo, pero las lesiones intraepiteliales son comunes.

Las mujeres embarazadas son otra población especial, en las que el riesgo de progresión de NIC 2 ó 3 hacia cáncer invasor es mínimo y la tasa de regresión postparto es relativamente alto. El tratamiento durante el embarazo conlleva complicaciones y una alta tasa de recurrencia, siendo el cáncer invasor la única indicación de tratamiento durante el embarazo.<sup>5</sup>

La neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC1) abarca un grupo heterogéneo de lesiones, esto se debe en gran parte a la baja reproducibilidad en el diagnóstico de las lesiones, siendo menos de la mitad de los NIC1 los que vuelven a ser diagnosticados al ser revisados por un panel de patólogos.

Hay una alta tasa de regresión espontánea de las lesiones de bajo grado en ausencia de tratamiento. Por ejemplo, un estudio de mujeres brasileñas con un diagnóstico citológico de LIEBG quienes fueron infectadas por VPH de bajo riesgo tuvieron regresión aproximadamente en 70%, incluso porcentajes mayores se observan en adolescentes independientemente del serotipo de VPH.<sup>3</sup>

Datos recientes reportan que NIC 1 pocas veces progresa a NIC 2 ó 3 durante los primeros 24 meses, el riesgo de tener un NIC 2 ó 3 durante este periodo de tiempo

en pacientes diagnosticadas con NIC 1 es igual al de pacientes que previamente tenían colposcopia y biopsia negativas, aproximadamente 13%.

El manejo recomendado para mujeres con NIC 1 precedido por ASCUS, ASCH o LIEBG es seguimiento ya sea con análisis de DNA para VPH anual o citología cervical cada 6 a 12 meses. Si el DNA es positivo o si la citología reporta ASCUS o una lesión mayor, se recomienda la colposcopia. Si el DNA es negativo o dos citologías consecutivas negativas se recomienda regresar al tamizaje citológico.<sup>5</sup>

Si el NIC 1 persiste por al menos dos años, es aceptable continuar el seguimiento o dar tratamiento. Si se decide tratar y la colposcopia es satisfactoria, la ablación o excisión son aceptables. En caso de colposcopia insatisfactoria, muestra endocervical con NIC, o en pacientes que han sido tratadas previamente se recomienda excisión diagnóstica.

La modalidad del tratamiento debe ser determinada por el juicio clínico y debe ser orientada en base a la experiencia, recursos, y la evaluación clínica de la paciente. En pacientes con NIC 1 y colposcopia insatisfactoria el tratamiento con ablación es inaceptable. La podofilina o medicamentos relacionados para uso vaginal o cervical son inaceptables. La histerectomía como tratamiento principal o primario en estas lesiones también es inaceptable.<sup>5</sup>

En pacientes con NIC 1 precedidas por una citología de LIEAG o células glandulares atípicas se recomienda un procedimiento excisional diagnóstico o seguimiento citológico colposcópico cada 6 meses, en caso de que la colposcopia sea satisfactoria y la muestra endocervical sea negativa. En esta situación también

es aceptable la revisión de los hallazgos citológicos, colposcópicos e histológicos para determinar mejor el tratamiento.

Si se elige la revisión y el resultado de LIEAG se confirma se recomienda realizar excisión diagnóstica dentro de 6 o 12 meses. Después de un año de seguimiento aquellas con dos resultados negativos para lesión intraepitelial regresan a tamizaje citológico de rutina.<sup>5</sup>

En las adolescentes con NIC 1 se recomienda seguimiento citológico anual, sólo aquellas con LIEAG repetidas o mayores deben ser referidas para colposcopia. En un seguimiento de dos años aquellas con ASCUS o mayores deben ser sometidas a colposcopia, el seguimiento con PCR para VPH es inaceptable.

El manejo para pacientes embarazadas con diagnóstico histológico de NIC 1 es seguimiento sin tratamiento.

Las neoplasias intraepiteliales cervicales grados 2 y 3 incluyen las lesiones previamente referidas como moderadas, severas/ carcinoma in situ. Aunque las NIC 2 son lesiones más heterogéneas y con mayor probabilidad de regresión a largo plazo que las NIC 3, la distinción histológica entre NIC 2 y 3 son pobremente reproducibles. Por ende en Estados Unidos las NIC 2 se utilizan como el umbral de tratamiento para agregar un margen de seguridad y las recomendaciones de manejo de estas lesiones aparecen combinadas.<sup>5</sup>

En el tratamiento inicial tanto los procedimientos de ablación y excisión son aceptables en pacientes con NIC 2, 3 y colposcopia satisfactoria excepto en circunstancias especiales. Un procedimiento excisional diagnóstico es recomendable en pacientes con NIC 2, 3 recurrente.

Se prefiere la excisión sobre la ablación en pacientes con NIC 2, 3 y colposcopia insatisfactoria. La vigilancia de estas lesiones con colposcopia y citología es inaceptable excepto en circunstancias especiales. La histerectomía es inaceptable como tratamiento primario.<sup>5</sup>

Las recomendaciones de seguimiento después del tratamiento incluyen PCR para VPH en intervalos de 6 o 12 meses, seguimiento citológico o citológico colposcópico cada 6 meses también es aceptable. La colposcopia con muestra endocervical es recomendable en mujeres con PCR positiva o citologías repetidas con ASCUS o mayores.

Si la PCR es negativa o dos citologías consecutivas son negativas para lesión intraepitelial, se recomienda seguimiento citológico de rutina durante 20 años. Repetir tratamiento o realizar histerectomía basándose en resultado positivo de PCR es inaceptable.

Si se identifica lesión en bordes quirúrgicos de un procedimiento excisional diagnóstico o en una muestra endocervical inmediatamente después del tratamiento, se prefiere realizar una nueva citología con muestra endocervical en

intervalo de 4-6 meses. También se puede realizar un nuevo procedimiento excisional diagnóstico, y en caso que no sea posible realizar nuevamente el procedimiento se puede recomendar la histerectomía.<sup>5</sup>

Para las adolescentes y mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de NIC 2,3 ya sea tratamiento o vigilancia durante 24 meses con citologías y colposcopia en intervalos de 6 meses son aceptables siempre y cuando la colposcopia sea satisfactoria.

Cuando el diagnóstico histopatológico es NIC 2 se recomienda observación sobre el tratamiento, y si el diagnóstico es NIC 3 o la colposcopia es no satisfactoria se recomienda tratamiento.<sup>3</sup>

Si la apariencia colposcópica de la lesión empeora o persiste con citologías con LIEAG o mayores durante un año, se recomienda repetir la toma de biopsia. Después de dos resultados citológicos negativos para lesión intraepitelial, las adolescentes y mujeres jóvenes con colposcopia normal pueden regresar al seguimiento citológico de rutina.

Se recomienda tratamiento en caso de NIC 3 persistente en un periodo de 24 meses.

En ausencia de lesión invasora o embarazo avanzado, las exploraciones colposcópicas o citológicas adicionales son aceptables en mujeres embarazadas con diagnóstico histológico de NIC 2, 3 en intervalos no menores de 12 semanas. Se recomienda repetir la biopsia sólo si la apariencia de la lesión empeora o si la citología sugiere cáncer invasor. Diferir la reevaluación hasta pasado el puerperio es aceptable. Un procedimiento excisional diagnóstico se indica únicamente bajo

la sospecha de cáncer invasor y en caso de confirmarse se recomienda tratamiento.<sup>5</sup>

El adenocarcinoma in situ es mucho menos frecuente que las NIC 2, 3 aunque va en aumento. El tratamiento de mujeres con AIS es controversial, muchos de los argumentos para tratamiento conservador en pacientes con NIC no aplican para AIS. Por ejemplo los cambios colposcópicos en pacientes con AIS son mínimos, por ende es difícil determinar la extensión de la lesión, y frecuentemente se extiende considerablemente dentro de canal endocervical dificultando su excisión completa. Otra característica importante es que suele ser multifocal y tiene lesiones saltatorias, entonces los márgenes negativos de una biopsia excisional no necesariamente significa que la lesión ha sido removida completamente.

Por estas consideraciones se mantiene la histerectomía como el tratamiento preferido en pacientes con AIS y paridad satisfecha. Sin embargo muchas veces el AIS aparece en mujeres que aún desean conservar la fertilidad. Algunos estudios demuestran que un procedimiento excisional es curativo en la mayoría de las pacientes y el porcentaje de falla varía entre el 0% y 9%. Otros estudios muestran superioridad de la efectividad del cono frío sobre el asa diatérmica en términos de recurrencia de lesión. En pacientes con tratamiento conservador se recomienda seguimiento citológico colposcópico cada 6 meses durante un largo periodo.<sup>5</sup>

## **PROBLEMA**

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECURRENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL CERVICAL EN PACIENTES POSOPERADAS DE CONO CERVICAL POR NIC III EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO?

## **HIPÓTESIS**

EL TABAQUISMO Y LAS MÚLTIPLES PAREJAS SEXUALES ESTÁN ASOCIADOS CON MAYOR PROBABILIDAD DE RECURRENCIA DE LESION.

## **HIPÓTESIS NULA**

LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO NO TIENEN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS PACIENTES CON RECURRENCIA Y LAS PACIENTES SIN RECURRENCIA

## **OBJETIVO GENERAL**

- DETERMINAR LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECURRENCIA DE LESION CERVICAL LUEGO DE TRATAMIENTO CON CONO CON ASA DIATÉRMICA

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- DETERMINAR LA PREVALENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO III EN EL CONO DIAGNÓSTICO CON ASA DIATÉRMICA
- OBSERVAR LA SEGURIDAD DEL SEGUIMIENTO CITOLÓGICO Y COLPOSCÓPICO PARA DIAGNOSTICO OPORTUNO DE LAS RECURRENCIAS
- REALIZAR PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA DETERMINAR SI EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECURRENCIA DE LESION

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

TODAS LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE NIC III A TRAVES DEL CONO CERVICAL EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2001 AL 2005.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

SE REVISARON EXPEDIENTES CLÍNICOS DE PACIENTES TRATADAS CON ASA DIATÉRMICA EN LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HJM EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2001 A 2005 Y QUE EL RESULTADO HISTOLÓGICO FUE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO III.

AQUELLAS CON RECURRENCIA DE LESION EN COPOSCOPIAS SUBSECUENTES CONFIRMADAS CON HISTOLOGÍA SE INCLUYERON EN GRUPO DE CASOS Y AQUELLAS SIN RECURRENCIA EN EL DE CONTROLES GUARDANDO UNA RELACION DE 1:4.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. TODAS LAS PACIENTES TRATADAS CON CONO CON ASA DIATÉRMICA EN LA CLÍNICA DE DISPLASIAS DEL HJM CON REPORTE HISTOPATOLOGICO DEFINITVO DE NIC III EN EL PERIODO DE TIEMPO ANTERIORMENTE ESPECIFICADO
2. TODAS LAS PACIENTES CON ESTUDIO CITOLOGICO Y COLPOSCOPICO PREVIO AL TRATAMIENTO
3. SEGUIMIENTO COLPOSCÓPICO Y CITOLÓGICO EN LA CLÍNICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. TODAS LAS PACIENTES TRATADAS FUERA DE ESTA UNIDAD.
2. PACIENTES QUE HAYAN SIDO TRATADAS ANTES DE REALIZAR SEGUIMIENTO CITOLÓGICO COLPOSCÓPICO.
3. PACIENTE EN CUYO DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO NO SE CONFIRME NIC III.

## **TECNICAS PARA EL SEGUIMIENTO**

SE TOMA ESTUDIO CITOLÓGICO CON LA TECNICA CONVENCIONAL DESCRITA EN LA LITERATURA MUNDIAL (LINEAMIENTOS OMS) Y ESTUDIO COLPOSCOPICO SIGUIENDO LOS LINEAMIENTOS DE LAS TECNICAS COLPOSCOPICAS CONVENCIONALES.

## **PRUEBAS ESTADISTICAS**

X CUADRADA

RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS O DE MOMIOS

T DE STUDENT.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

### **CUANTITATIVAS**

EDAD DE LA PACIENTE

EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL

EDAD DE PRIMER CITOLOGÍA

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES

SEGUIMIENTO EN MESES

NUMERO DE CITOLOGIAS DE  
CONTROL

NUMERO DE COLPOSCOPIAS DE  
CONTROL

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

RECURRENCIA DE LESIÓN CERVICAL

### **CUALITATIVAS**

ESCOLARIDAD

ESTADO CIVIL

MÉTODO DE PLANIFICACION  
FAMILIAR AL DIAGNÓSTICO

TABAQUISMO

BORDES DE LA LESIÓN

MATERIAL PARA LA TOMA

## RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en los libros de patología del Hospital Juárez de México de los conos realizados con asa diatérmica en el periodo comprendido entre 2001 y 2005 obteniendo un total de 49 casos, sin embargo la población de estudio se redujo a 28 debido a que en archivo no fue encontrado el expediente clínico de 21 pacientes.

De las 28 pacientes, una abandonó el seguimiento y otra paciente fue sometida a histerectomía en el servicio de oncología.

Se dividieron las pacientes restantes en dos grupos: el primero con recurrencia de la lesión y el segundo sin recurrencia. Durante el seguimiento en la clínica de displasias, como se observa en la tabla 1. Presentándose recurrencia en 19.2%.

Posteriormente se analizaron las diferentes variables para determinar factores de riesgo de recurrencia realizando las pruebas estadísticas con el programa SPSS versión 10.0 y Microsoft Excel 2007 para Windows vista.

**Tabla 1. Pacientes que presentaron recurrencia de lesión cervical durante el seguimiento.**

<b>PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NIC III EN CONO CON ASA DIATÉRMICA</b>	
<b>CON RECURRENCIA DE LESIÓN</b>	<b>SIN RECURRENCIA DE LESIÓN</b>
<b>5 PACIENTES</b>	<b>21 PACIENTES</b>

La edad promedio del grupo de casos fue 47.6 años, con un rango de 40 a 61 años y una desviación estándar de 7.2; comparada con la edad promedio del grupo control de 37.4 años, con un rango de 26 a 49 años y una desviación estándar de 7.9.

El promedio de edad de inicio de vida sexual en el grupo de casos fue 17.2 años con un rango de 15 a 21 años y una desviación estándar de 2.28; en comparación con el grupo control que tuvo un promedio de 17.5 años con un rango de 14 a 24 años y una desviación estándar de 2.69 (tabla 2).

**Tabla 1 correlación de variables demográficas**

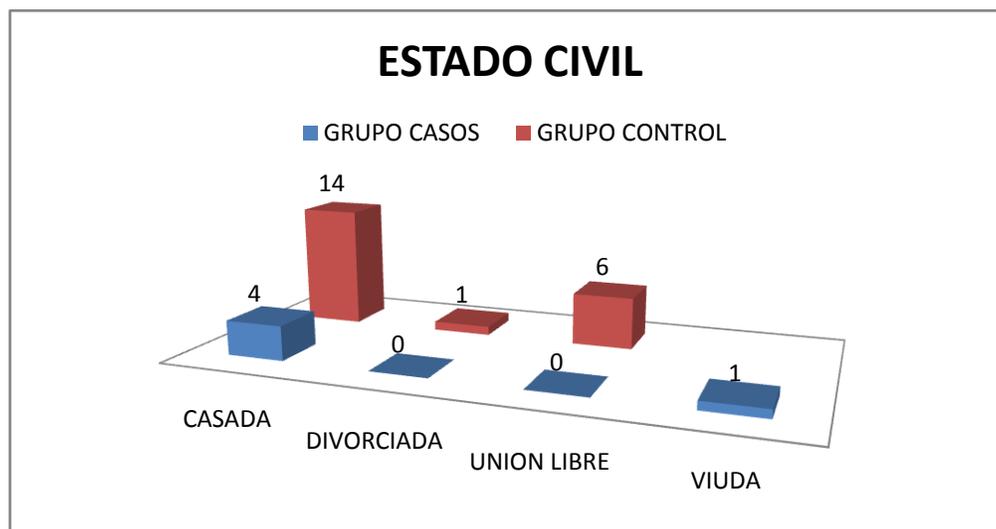
Variable		Promedio	Desv est	p
<b>Edad</b>	Casos	47.6	7.26	0.011
	Controles	37.4	7.95	
<b>IVS</b>	Casos	17.2	2.28	0.806
	Controles	17.5	2.69	
<b>Edad de primera citología</b>	casos	18.4	3.36	0.1886
	controles	22.2	6.14	

Con respecto al número de parejas sexuales sólo hubo 2 pacientes con más de una pareja en el grupo de casos y 6 pacientes en el grupo control.

En lo referente a la edad de toma de primer estudio citológico, el promedio en el grupo de casos fue de 18.4 años con un rango de 15 a 24 años y una desviación estándar de 3.36; y en el grupo control el promedio fue 22.2 años con un rango entre 15 a 40 años y una desviación estándar de 6.14.

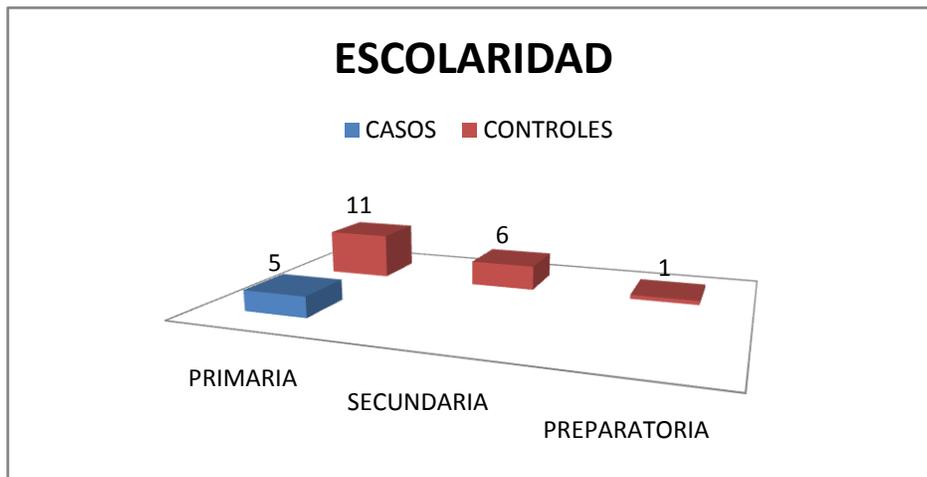
El estado civil y la escolaridad se muestran en las siguientes gráficas

**GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE ESTADO CIVIL EN GRUPO CASOS Y CONTROLES**



FUENTE: ARCHIVO DEL HJM

**GRÁFICA 2. NIVEL DE ESCOLARIDAD EN GRUPO DE CASOS Y CONTROLES**



FUENTE: ARCHIVO DEL HJM

Siendo el estado civil casadas el más frecuente en ambos grupos, 14 (66.6%) en el grupo control y 4 (80%) en el grupo casos. En cambio como podemos ver en la ilustración 2 el 100% de las pacientes del grupo de casos tuvieron escolaridad primaria y 11 (52.38%) en el grupo control.

El promedio de vigilancia en el grupo de casos fue de 26.4 meses, con rango de 4-60 meses y una desviación estándar de 25 meses. En el grupo control el tiempo de vigilancia promedio fue de 36.5 meses con un rango de 2 - 96 meses y una desviación estándar de 30 meses, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.50.

El análisis de las variables cualitativas nominales se realizó por medio de la razón de productos cruzados o de momios como se muestra a continuación. Dentro del grupo de casos 2 pacientes (40%) refieren tabaquismo positivo y en el grupo de controles 5 pacientes (23.8%).

**Tabla 3. TABLA DE CONTINGENCIA PARA ASOCIACIÓN ENTRE TABAQUISMO Y RECURRENCIA DE LESIÓN**

<b>Factor</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Totales</b>
<b>Tabaquismo +</b>	2	5	7
<b>Tabaquismo -</b>	3	16	19
<b>Totales</b>	5	21	26

En el reporte histopatológico del cono cervical se reportaron lesión en los márgenes en 3 pacientes (60%) del grupo de casos y en 8 pacientes (38%) del grupo control.

**Tabla 4. TABLA DE CONTINGENCIA PARA ASOCIACIÓN ENTRE LESIÓN EN BORDES Y RECURRENCIA**

<b>Factor</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Totales</b>
<b>Borde +</b>	3	8	11
<b>Borde -</b>	2	13	15
<b>Totales</b>	5	21	26

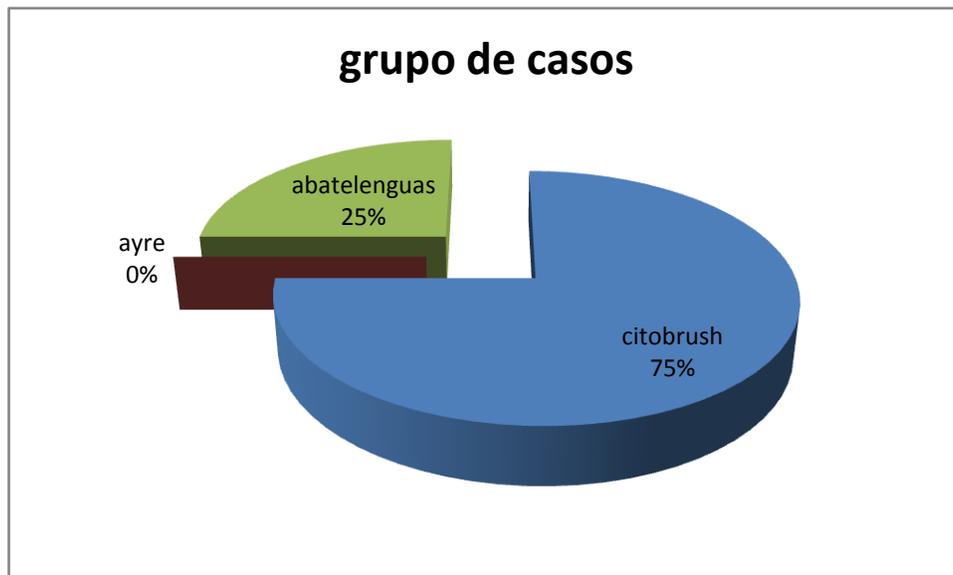
Realizando la prueba estadística se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 5. RAZON DE MOMIOS

Factor de exposición	Odds Ratio
Tabaquismo	2.13
Borde +	2.46

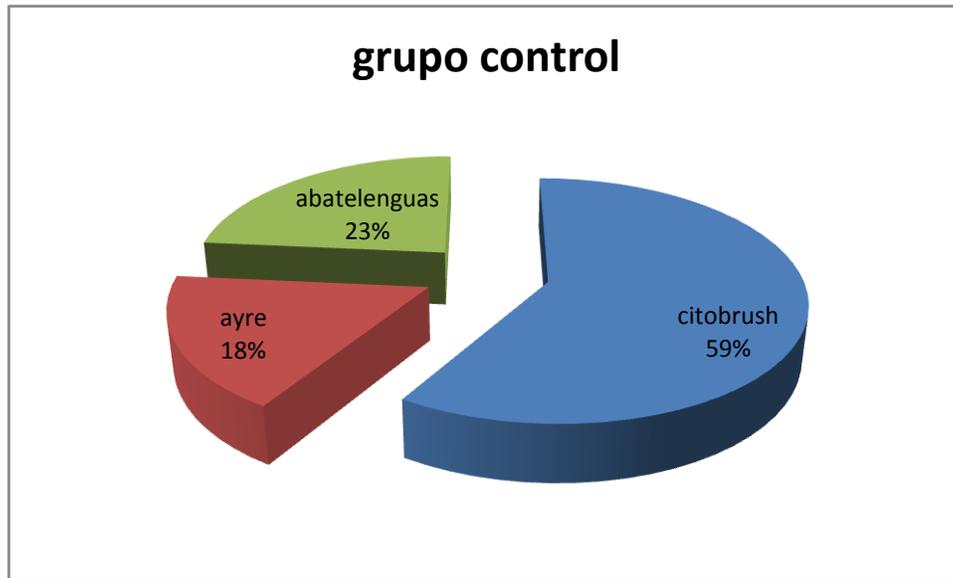
El material de toma de muestra para seguimiento citológico en su mayoría fue realizado con citobrush 75% en el grupo de casos y 59% en el grupo control como se aprecia en las figuras siguientes

GRÁFICA 3. MATERIAL UTILIZADO PARA TOMA DE CITOLOGÍA EN EL GRUPO DE CASOS



FUENTE ARCHIVO CLINICO

**GRÁFICA 4 MATERIAL UTILIZADO PARA TOMA DE CITOLOGÍA EN GRUPO CONTROL**



FUENTE ARCHIVO CLINICO

Las pacientes que presentaron recurrencia de la lesión cervical, una recurrió con lesión intraepitelial de bajo grado por citología se presentó a los 8 meses de seguimiento y fue tratada con histerectomía total abdominal. Dos pacientes recurrieron con reporte histológico de NIC III en 4 y 10 meses de seguimiento y fueron tratadas con histerectomía abdominal tipo II y tipo I respectivamente. Las últimas dos pacientes con recurrencia de lesión tuvieron reporte histológico de NIC II a los 3 y 4.5 años siendo tratadas con histerectomía abdominal y cono cervical respectivamente.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a las variables analizadas podemos observar que la edad de la paciente al momento del diagnóstico de lesión cervical fue la única con significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ . Esto significa que entre mayor edad de la paciente al diagnóstico, mayor probabilidad de recurrencia de la lesión después del tratamiento con cono; y concuerda con la literatura internacional quienes mencionan como grupo de riesgo aquellas mujeres mayores de 40 o 50 años.

Las demás variables como edad de inicio de vida sexual activa, edad de toma de primera citología cervical y número de parejas sexuales no tuvieron diferencia significativa con las pruebas estadísticas y no se pueden considerar como factores de riesgo para recurrencia de NIC III.

Con respecto al estado civil que podría reflejar indirectamente los hábitos sexuales y el número de parejas tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos. Sería de mayor riesgo la presencia de promiscuidad en la pareja de la paciente pero es un dato que no se encuentra consignado en la historia clínica y es muy difícil de obtener. Por otro lado, vemos que la escolaridad presenta sus particularidades, siendo menor el grado de escolaridad del grupo de casos; reflejando indirectamente un nivel sociocultural menor y por ende con menos acceso a los servicios de salud y programas de tamizaje para detección oportuna de enfermedades.

Se reconoce que el tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollo de cáncer y en este estudio se pudo confirmar que cuando la paciente tiene este hábito, el riesgo de recurrencia de lesión después del tratamiento con cono es poco más del doble comparada con pacientes quienes no tienen el hábito de fumar (OR 2.16).

Así mismo se encontró que cuando el patólogo reporta que existe lesión en los márgenes del cono, representa un riesgo aumentado de recurrencia de la lesión al llevar a cabo la vigilancia citológica y colposcópica (OR 2.46), y es compatible con los estudios reportados de Reich y col<sup>16</sup>. Aunque no con la asociación tan marcada como en sus estudios, debido posiblemente a que en este hospital no se reporta de manera uniforme si la lesión está presente o ausente en los bordes quirúrgicos, en ocasiones se omite comentarlo o en otras se mencionan artificios producidos por la técnica quirúrgica.

Las opciones en el manejo de las pacientes tratadas con cono por NIC III y bordes positivos son seguimiento citológico y/o ampliación de bordes considerando como recurso final la histerectomía si la paciente no desea conservar la fertilidad y cuyo borde positivo se encuentra en el canal endocervical. Por lo tanto esta decisión se debe basar en la edad de la paciente, el deseo de conservar la fertilidad y la posibilidad de seguimiento estrecho.

En este estudio se presentaron casos con márgenes positivos para lesión quienes no tuvieron recurrencia y se podría explicar por el efecto del asa diatérmica sobre el tejido y la respuesta inflamatoria y de cicatrización.

## CONCLUSIONES

- En nuestro estudio reportamos un porcentaje de recurrencia de 19% (5 de 26), de éstos el 80% (4 pacientes) recurrieron con NIC II (2) y NIC III (2), ambas clasificadas como lesiones de alto grado. Los factores de riesgo asociados a las recurrencias con NIC III fueron: tabaquismo (50%) y bordes positivos en el cono (50%), ambas fueron sometidas a histerectomía como tratamiento definitivo y hasta la fecha se encuentran en vigilancia en displasias con citología y colposcopia anuales. Las otras dos pacientes con NIC II tuvieron los mismos porcentajes de factores de riesgo, una fue tratada con histerectomía para tratamiento definitivo y otra fue reintervenida con cono nuevamente, ambas continúan en vigilancia. Solo una de las pacientes recurrió con una lesión de bajo grado que tuvo el riesgo de borde positivo y fue tratada con histerectomía. La edad promedio de este grupo de pacientes con recurrencia fue de 47 años y con paridad satisfecha.
- Hasta la fecha en nuestra unidad la vigilancia de las pacientes con lesiones precursoras sólo se realiza con citología y colposcopia en forma semestral durante el primer año y a continuación, el seguimiento se realiza de forma anual por tiempo indefinido. Si bien en nuestro grupo de estudio no observamos recurrencias con lesiones invasoras asociadas, siempre es recomendable realizar cono ante el diagnóstico de lesiones de alto grado sólo con biopsia, para poder descartar lesiones microinvasoras, determinar

la positividad y extensión de los bordes así como el manejo definitivo tomando en consideración las características particulares de cada paciente.

- Prácticamente el 80% de las pacientes de nuestro grupo con NIC III quedaron curadas clínicamente con el cono con asa diatérmica. Por lo que este método continua siendo en nuestro medio el de primera elección para el tratamiento de las lesiones de alto grado independiente de la edad y paridad de las pacientes.
- Se deben considerar protocolos prospectivos que incluyan los algoritmos actuales de estudio y manejo de las lesiones de alto grado (citología, colposcopia, estudios moleculares) según las recomendaciones internacionales, con la finalidad de brindar una atención integral en el tratamiento y seguimiento estas pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (8th Edition). Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
2. Berek, Jonathan S., Hacker, Neville F. Practical Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005
3. Thomas C. Wright Jr, MD; L. Stewart Massad, MD; Charles J. Dunton, MD; Mark Spitzer, MD; Edward J. Wilkinson, MD; Diane Solomon, MD; for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. American Journal of Obstetrics & Gynecology OCTOBER 2007
4. Margaret R E McCredie, Katrina J Sharples, Charlotte Paul. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 425–34.
5. Thomas C. Wright Jr, MD; L. Stewart Massad, MD; Charles J. Dunton, MD; Mark Spitzer, MD; Edward J. Wilkinson, MD; Diane Solomon, MD; for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. American Journal of Obstetrics & Gynecology OCTOBER 2007

6. Kathleen Moore, MD; Amanda Cofer, DO; Leslie Elliot, MD. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:141.e1-141.e6.
7. MONTZ, F. J. MD, KM. Management of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and Potential Complications. Volume 43(2), June 2000, pp 394-409.
8. Creasman WT, Hinshaw WM, Clarke-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1984; 63:145–149
9. Schmidt C, Pretorius RG, Bonin M, et al. Invasive cervical cancer following cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia or human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.* 1992; 80:797–800
10. Turlington WT, Wright BD, Powell JL. Impact of the loop electrosurgical excision procedure on future fertility. *J Reprod Med.* 1996; 41:815–818
11. Chien-Hsing Lu, MD, Fu-Shing Liu, MD, Chian-Jue Kuo, MD, MS, Cha-Che Chang, PhD. Prediction of Persistence or Recurrence After Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia III. *Obstet Gynecol* 2006;107:830–5)
12. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson LDR. Large loop excision of the transformation zone: Effect on the pathologic interpretation of resection margins. *Obstet Gynecol.* 1993; 81:976–982

13. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol.* 1993; 81:1005–1008
14. OLAF REICH, MD, HELLMUTH PICKEL, MD, MANFRED LAHOUSEN, MD. Cervical Intraepithelial Neoplasia III: Long-Term Outcome After Cold-Knife Conization With Clear Margins. *Obstet Gynecol* 2001;97:428 –30
15. OLAF REICH, MD, HELLMUTH PICKEL, MD, MANFRED LAHOUSEN, MD. Cervical Intraepithelial Neoplasia III: Long-Term Outcome After Cold-Knife Conization With Involved Margins. *Obstet Gynecol* 2002;99:193 –6