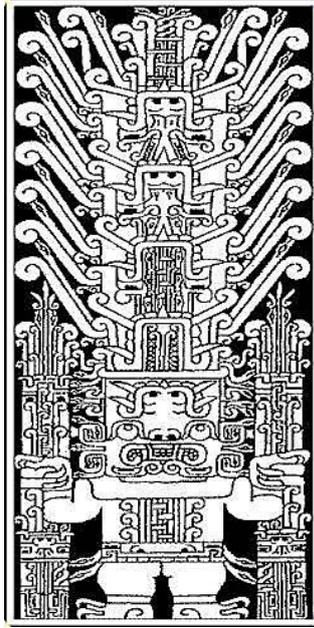


UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLAREAL

Facultad de medicina “Hipólito Unanue”

Escuela profesional de Medicina

Grados y Títulos



Aspectos citopatológicos y quirúrgicos de la Lesión Intraepitelial de Alto Grado en el Servicio de Ginecología del Hospital Guillermo Almenara EsSalud.

Citopathological and surgical aspects of High Squamous Intraepithelial Lesion in the Gynecology Service of Guillermo Almenara Hospital

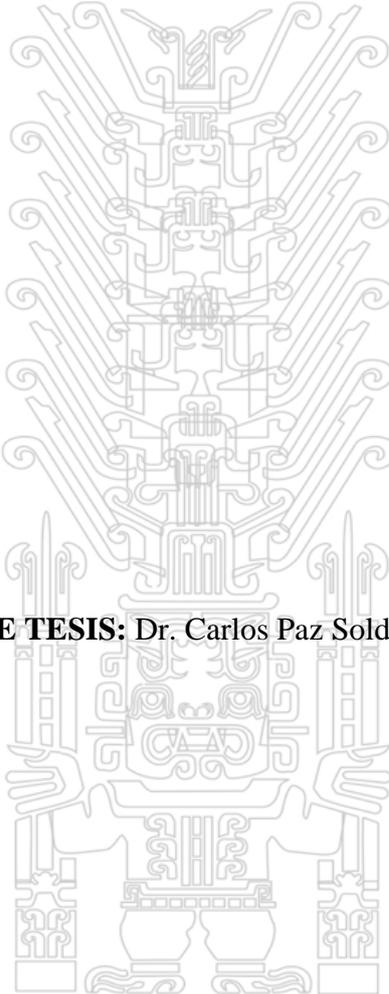
Tesis para optar el título de Médico Cirujano

AUTORA:

Patricia Aliaga Mariñas

LIMA- PERÚ

2018



ASESOR DE TESIS: Dr. Carlos Paz Soldán Oblitas



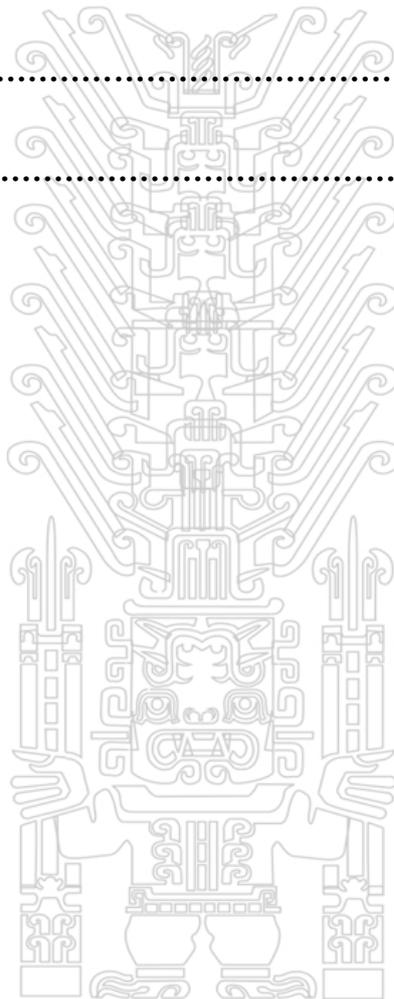
Dedicatoria: A mis padres por el apoyo incondicional
que siempre me han brindado.

Indice

Página

Resumen.....	i
Abstract.....	ii
Introducción.....	1
- Citopatología de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino.....	4
- Sistema Bethesda.....	4
- Lesiones escamosas intraepiteliales.....	10
- Conducta ante resultados anormales en las pruebas de tamizaje.....	11
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (liebg).....	12
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (lieag).....	13
- Conducta ante el diagnóstico histológico de Nic 1 (liebg).....	15
- Conducta ante el diagnóstico histológico lieag/Nic2-3.....	19
- Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma in situ (AIS).....	20
- Tratamientos destructivos.....	22
- Tratamiento sin biopsia previa “ver y tratar”.....	24
- Seguimiento post-tratamiento.....	24
Problema.....	26

Objetivos.....	27
Método.....	28
Resultados.....	30
Discusión.....	39
Conclusiones.....	42
Recomendaciones.....	43
Referencias bibliográficas.....	44



Indice de tablas

Tabla 1. Distribución de la cirugía de cono según grupos etarios.....	30
Tabla 2. Prevalencia de Papanicolaou en pacientes operadas de cono frio.....	31
Tabla 3. Prevalencia de lesiones en biopsias realizadas en pacientes.....	32
Tabla 4. Resultado histopatológico de la conización cervical.....	33
Tabla 5. Márgenes comprometidos en cono-biopsia.....	34
Tabla 6. Sensibilidad y especificidad del Papanicolaou frente al cono.....	35
Tabla 7. Valor predictivo positivo y negativo del Papanicolaou frente al cono.....	35
Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de la biopsia cervical frente al cono.....	36
Tabla 9. Valor predictivo positivo y negativo de la biopsia cervical frente al cono.....	36
Tabla 10. Sensibilidad y especificidad del Pap frente a la biopsia cervical.....	37
Tabla 11. Valor predictivo positivo y negativo del Pap frente a la biopsia cervical.....	37
Tabla 12. Concordancia histopatológica entre la biopsia cervical y cono.....	38

Resumen

En un estudio transversal de 174 pacientes operadas de cono frío se evaluó las características citopatológicas y quirúrgicas encontrando mayor prevalencia entre los 30 a 44 años (58.4%). La prevalencia de la lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) en el Papanicolaou fue de 75.4%. Los resultados de biopsia dirigida por colposcopia advierten que el 90.9% fue LIEAG. De la histopatología de cono, 73.6% fue LIEAG. El compromiso de bordes del cono cervical fue de 9.2% del exocervix y endocervix cada uno respectivamente y 3.5% de ambos márgenes. El Pap presentó una sensibilidad 84.7%, una especificidad de 19.2%, un valor predictivo positivo de 82.6% y un valor predictivo negativo de 21.7% respecto del cono. La biopsia tuvo una sensibilidad de 96.1%, una especificidad de 9.8%, un valor predictivo positivo de 76.7% y un valor predictivo negativo de 44.4% respecto del cono. La sensibilidad del Pap fue de 81.5%, la especificidad de 22.2%, el valor predictivo positivo de 94.4% y el valor predictivo negativo de 6.9% respecto a la biopsia. La concordancia del resultado histopatológico de la biopsia con el cono fue del 42%, un sobrediagnóstico de 31% y un infradiagnóstico de 27%.

Palabras clave: conización cervical, lesión intraepitelial de alto grado, lesión intraepitelial de bajo grado, Papanicolaou, biopsia cervical.

Abstract

In a cross-sectional study of 174 patients operated on cold cone, cytopathological and surgical characteristics were evaluated. In the research a greater prevalence between 30 and 44 years (58.4%) was observed. The prevalence of high-grade intraepithelial lesion (LIEAG) in the Papanicolaou was 75.4%. In colposcopy-directed biopsy results, 90.9% was LIEAG. In cone histopathology results, 73.6% was LIEAG. The compromise of cervical cone margins was 9.2% of the exocervix and endocervix each of them respectively and 3.5% were unfree margins. The Pap smear had a sensitivity of 84.7%, a specificity of 19.2%, a positive predictive value of 82.6% and a negative predictive value of 21.7% compared to cold knife conization. The biopsy had a sensitivity of 96.1%, a specificity of 9.8%, a positive predictive value of 76.7% and a negative predictive value of 44.4% compared to cold knife conization. The sensitivity of the Pap test was 81.5%, the specificity was 22.2%, the positive predictive value was 94.4% and the negative predictive value was 6.9% compared to biopsy. Concordance between histopathological biopsy and cold knife conization was 42%, overdiagnosis of 31% and underdiagnosis of 27%.

Key words: cervical conization, High grade intraepithelial lesion, Low grade intraepithelial lesion, Papanicolaou, cervical biopsy.

Introducción

La morbilidad y la mortalidad debida al cáncer de cuello uterino según IARC (2005) Almonte (2010), es uno de los grandes problemas de Salud Pública que confrontan las mujeres en todo el mundo, especialmente en los países menos desarrollados donde ocurre el 80% de las muertes relacionadas a este tipo de cáncer.

A diferencia de otros tipos de cáncer, el de cuello uterino puede prevenirse exitosamente mediante la identificación oportuna y el tratamiento a las mujeres que presentan lesiones pre-neoplásicas en el cuello del útero, esas lesiones demoran diez años o más en progresar hacia el cáncer, característica que brinda grandes oportunidades para ofrecer tratamientos efectivos.

De acuerdo a IARC (2005), a nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el tercero en frecuencia en mujeres (530 mil nuevos casos, 13,6% del total) y el sétimo más común a nivel general entre hombres y mujeres. El 85% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (453 mil casos).

Las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino varían en más de 22 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones del Este Africano, con tasas de incidencia estandarizada por edad de 47.3 y 45.8 casos por 100 000 mujeres respectivamente; y en América Latina, donde la ciudad de Trujillo en Perú reporta el nivel más alto en el continente (43.9 por 100,000); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en Israel (población no judía) con 2.4 por 100 00 y en Egipto con 2.1 por 100 000.

En cuanto a mortalidad tenemos una estimación de 275 mil muertes en el año 2008 a nivel mundial, convirtiendo al cáncer de cuello uterino en la séptima causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en el continente africano y en el sudeste asiático 21.7 y 13.7 por 100,000 mujeres respectivamente; y las tasas de mortalidad más bajas se encuentran en la región del medio oriente y norte de África (3.0 por 100,000). En América Latina y el Caribe, es la tercera neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, y la segunda en las mujeres, se ubica también en segundo lugar en importancia en mortalidad.

En los países desarrollados la frecuencia está disminuyendo desde años cincuenta hasta la actualidad, las tasas de incidencia varían entre 5 y 10 casos por 100,000 mujeres.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y satisfactorio hacen que en Estados Unidos, el cáncer de cuello uterino alcance tasas de sobrevida en estadios iniciales de 93% en las mujeres de raza blanca y 84% en mujeres afro americanas.

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 3,962 casos nuevos y fallecieron 1,540 mujeres por esta causa. *IARC* (2005).

En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, el cáncer de cuello uterino se sitúa en el segundo lugar con una tasa de incidencia estandarizada de 19.6 casos por 100 mil mujeres, un promedio de 895 casos por año, representando una disminución de 55% respecto al período 1968-1970. Con los resultados publicados de los registros de cáncer sabemos que Trujillo tiene la tasa más alta 43.9; seguido por Arequipa con 35.2 y Lima, la tasa más baja con 19.6. De todos los casos de cáncer de cuello uterino invasor y carcinoma in situ, éste último representó el 36.7% de los casos recolectados para cuello uterino en Lima.

La etiología viral del cáncer de cuello uterino

Se ha observado que la prevalencia de ADN de VPH es sistemáticamente superior al 90%. El riesgo de las mujeres está sensiblemente aumentado en relación al número de compañeras sexuales de sus esposos ($OR= 11,0$ (3-40)), al número de compañeras prostitutas ($OR=8,0$ (3-22)) y a la persistencia de ADN de VPH en el pene y la uretra ($OR=5$ (2-13)).

Investigaciones han identificado hasta 15 genotipos con potencial carcinogénico que son la causa necesaria pero no suficiente de prácticamente todos los tipos más frecuentes de cáncer de cuello uterino y lesiones pre-invasivas.

Otros factores de riesgo

Entre los factores de riesgo conocidos destacan la edad temprana al primer Coito, múltiples parejas sexuales, multiparidad (7 o más partos, Muñoz 2004), antecedente de infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, inmunosupresión, mal nutrición, uso prolongado (mayor de 5 años) de anticonceptivos orales, esto último se relaciona con una mayor incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino (Cogliano 2005).

Se ha reportado factores protectores como una dieta balanceada que incluya consumo de frutas y verduras (rica en Beta caroteno) (Giuliano 2000).

El modelo epidemiológico del cáncer de cérvix.

El comportamiento sexual promiscuo aumenta la probabilidad de infección por VPH, de todas las infecciones, la mayor parte pasan desapercibidas y regresionan espontáneamente, siendo la frecuencia mayor en los grupos de 15-25 años de edad. Una parte menor, quizás entre el 5 y 10% de las mujeres, adquieren el estado de portadora crónica, algunas de las cuales evolucionaría posteriormente a lesiones neoplásicas. En esta progresión podrían

intervenir los llamados cofactores ambientales o biológicos, la edad de la infección y el estado inmunitario de la mujer.

CITOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una terminología histopatológica denominada *LAST (Lower Ano genital Squamous Terminology)*, que incluye los conocimientos actuales sobre la infección VPH, incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales (Darragh 2012). Esta terminología ha sido recogida en la última clasificación de la OMS para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014. La clasificación utiliza la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda y emplea criterios semejantes (Darragh 2012).

SISTEMA BETHESDA. Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCPC 2011

Evaluación General	-Adecuada/inadecuada a causa de: (Por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) -Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1, 2,3
Hallazgos colposcópicos normales	Epitelio escamoso original: -Maduro -Atrófico Epitelio columnar -Ectopía Epitelio escamoso metaplásico

	-Quistes de Naboth -Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
Hallazgos colposcópicos anormales <i>Principios generales</i>		- <i>Ubicación de la lesión:</i> dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. - <i>Tamaño de la lesión:</i> número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.
<i>Grado 1 (Menor)</i>	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
<i>Grado 2 (Mayor)</i>	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobre elevado.
No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo Vasos atípicos	
Sospecha de invasión	<i>Signos adicionales:</i> Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular	
Hallazgos varios	Zona de transformación	Estenosis, Anomalía congénita,

	Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación	Anomalías post tratamiento, Endometriosis
--	--	--

Histogénesis de las lesiones intraepiteliales

El cáncer escamoso de cuello uterino se origina a partir de tres tipos celulares: células de reserva, células basales del epitelio escamoso o células basales de metaplasia.

Los adenocarcinomas de cérvix proceden de células de reserva o de células del epitelio columnar. A veces puede presentarse de forma multicéntrica.

En un estudio de De Mayo 1996 se ha concluido que la evolución de las neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) es la siguiente:

NIC1: Regresan 57%, persisten 32%, progresan a NIC3 11% y a carcinoma invasor 1%.

NIC2: Regresan 43%, persisten 35%, progresan a NIC3, 22% y a ca invasor 5%.

NIC3: Regresan 32%, persisten 56%, y progresan a ca invasor un poco más del 12%.

Teniendo en cuenta este enfoque hay que pensar que las LIE de bajo grado no son los precursores de las de alto, como se decía clásicamente, sino que el estímulo oncogénico desarrolla una LIE de alto grado desde el principio, a partir de la cual se producirá un ca invasor. Se ha visto que en mujeres con VPH 16 positivo y citología negativa, en el plazo de dos o tres años desarrollaban una LIE de alto grado sin pasar por la etapa de bajo grado. En ocasiones se pueden asociar lesiones de bajo grado y de alto grado pero se piensa que son procesos independientes y no uno continuo.

La epidemiología de los adenocarcinomas es menos conocida por la dificultad en la colposcopia y en las tomas citológicas. De hecho las variedades de adenocarcinoma in situ se asocian a LIE de alto grado en más del 50% de los casos.

Prevención y diagnóstico

Citología cérvicovaginal o Papanicolaou (Pap): Es el método de mayor valor en la prevención secundaria.

Sensibilidad y especificidad: La sensibilidad del citodiagnóstico varía entre 50% y 98% según diferentes estudios, (De Mayo 1996). Estas cifras tan dispares dependen fundamentalmente de la intensidad de la atipia celular. Así, las atipias de bajo grado tienen una tasa de falsos negativos mayor al 50%, mientras que en las de alto grado y en el carcinoma de cuello uterino los falsos negativos oscilan entre 6% y 45%.

La introducción de sistemas automatizados, pueden constituir una eficaz ayuda para disminuir las tasas de falsos negativos. La especificidad de la citología cérvicovaginal, aunque elevada, ha disminuido en los últimos años, con la introducción del concepto *ASCUS* (células escamosas atípicas de significado indeterminado).

Eficacia del citodiagnóstico: Ha sido valorada fundamentalmente por la disminución de la mortalidad por cáncer de cuello en determinadas áreas geográficas en las que se realizaron campañas masivas de citología cérvicovaginal.

Colposcopia: La sensibilidad es elevada; el porcentaje de falsos negativos, en la mayoría de estadísticas, está por debajo del 10%. La especificidad en cambio es baja, en algunas estadísticas los falsos positivos se aproximan al 90%.

Asociación de la citología y la colposcopia: En mujeres con riesgo de padecer cáncer de cuello, sería lo ideal para prevenir y diagnosticar el cáncer cervical, pero resulta muy costoso.

Biopsia: Es la regla de oro para instaurar el tratamiento. Toda lesión macroscópicamente sospechosa debe biopsiarse, independientemente del resultado de la citología.

Detección y tipado viral: Probablemente el grupo de alto riesgo para el cáncer invasor sean las mujeres portadoras crónicas del VPH entre un 5-10% de la población femenina mayor de

35 años. Alternativamente, las mujeres en estas edades que fuesen repetidamente VPH negativas podrían hacer un seguimiento más espaciado.

Conización cervical: Descrita por Martzloff en 1932 como una técnica diagnóstica, no fue hasta 1960 en que McLaren afirmó que asociada a colposcopia y test de Schiller puede ser terapéutica hasta en el 90% de los casos de las lesiones no invasivas de cérvix. La conización con bisturí frío durante 40 años fue la única técnica de conización cervical. En 1973 publican la utilización del láser CO2 como tratamiento destructivo de lesiones no invasivas de cérvix y, en 1979, Dorsey y Diggs publican las primeras conizaciones con láser CO2.

La conización con asa de diatermia ha tenido una gran difusión, favorecida por el bajo coste del equipamiento y el fácil aprendizaje.

El cono ideal tiene forma de cono truncado o cilindroque y debe contener la unión escamocolumnar, las criptas glandulares y el vértice libre y los márgenes de la base deben pasar por epitelio sano.

Tipos de escisiones incorporadas por la Clasificación colposcópica IFCPC 2011:

- **Tipo 1:** resección sobre la ZT1, exocervical. Resección suficiente de 8 mm de espesor.
- **Tipo 2:** resección de ZT2 que involucra endocérvix pero con UEC visible parcial, mediante asa o aguja (infrecuentemente con bisturí). La longitud del espécimen estará acorde al límite distal de la lesión.
- **Tipo 3:** resección de ZT3 que involucra endocérvix con UEC no visible con asa, aguja *LEEP* o bisturí. La longitud del espécimen \geq a 20 mm. Recomendable para el diagnóstico de microinvasión, patología glandular o con procedimientos escisionales previos.

Tamizaje Papanicolaou: (*AEPCC* guía 2015) la detección del cáncer de cuello uterino se debe iniciar a los 25 y finalizar a los 65 años si se cumplen los siguientes criterios:

- Pap previo adecuado y negativo durante los 10 años previos.
- No antecedente de NIC o cáncer de cuello tratado durante los 20 años previos.

Se considera tamizaje adecuado previo negativo si existen tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos pruebas VPH o dos co-test (prueba de VPH y citología) negativos. En estos casos la incidencia de lesiones \geq a LIEAG/ NIC 2 es extremadamente baja (Castle 2009).

Las mujeres de 65 años o mayores que no han tenido Pap previo deben realizarse una prueba de co-test con el objetivo de excluir una posible lesión.

El tamizaje entre 25 y 30 años debe realizarse únicamente con citología no VPH y en caso de resultado negativo repetir la citología cada 3 años hasta los 30 años.

Los antecedentes de la mujer y sus factores de riesgo no deben motivar modificaciones en el intervalo del tamizaje, excepto en mujeres inmunodeprimidas.

El tamizaje entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH clínicamente validada cada 5 años.

La prueba de VPH es más sensible que el Pap (entre 23% y 43% en el caso de HC2), la especificidad se reduce respecto a la citología (entre el 6-8% para HC2), el valor predictivo negativo (VPN) es cercano al 99% en mujeres mayores de 30 años.

En pacientes con histerectomía total por patología benigna no está indicado tamizaje tras la cirugía ya que el cáncer primario de vagina es el menos frecuente del tracto genital (0,69 casos por 100.000) (Wu 2008).

Las mujeres con histerectomía por lesión \geq a LIEAG/ NIC 2, deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años (NHS 2016).

En inmunodeprimidas se hará citología anual desde los 21 años por ser altamente susceptibles a la infección persistente por VPH y hay mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras o cáncer. La prevalencia de VPH y las alteraciones citológicas en estas poblaciones suele superar el 30%.

Beneficios del tamizaje: Curación de mujeres tratadas tras la detección precoz, mejora de la calidad de vida asociada a la posibilidad de realizar tratamientos menos mutilantes gracias a la detección precoz y beneficio psicológico al saber que la prueba de tamizaje es negativa.

Perjuicios potenciales del tamizaje: Sobrediagnóstico y tratamientos innecesarios, resultado falso positivo, resultado falso negativo en una mujer con cáncer o lesión precursora progresiva.

Limitaciones del tamizaje: La principal es la dificultad de acceso por parte de un segmento de la población.

LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES

LIE DE BAJO GRADO

Es la manifestación clínica y morfológica de la infección producida por el PVH. Estas lesiones tienen un bajo riesgo de progresión a carcinoma. Esta categoría incluye a las lesiones virales puras -ya sean planas y/o acuminadas- y las neoplasias intraepiteliales NIC 1, conocida también como displasia leve (Koss 2006).

LIE DE ALTO GRADO

Incluye a las neoplasias intraepiteliales NIC 2 o displasia moderada y a las neoplasias intraepiteliales NIC 3 o displasia severa y/o carcinoma in situ.

ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)

Lesión intraepitelial que contiene epitelio glandular de apariencia maligna y conlleva un riesgo significativo de desarrollar un adenocarcinoma si no es tratado, también se la denomina lesión intraepitelial glandular de alto grado (HG-CGIN).

CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES EN LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE

PRUEBA VPH POSITIVA.

Procede estudio colposcópico inmediato aunque comporta un coste elevado (económico y de sobrediagnóstico/sobretreatmento). Las pacientes con prueba VPH positiva y citología negativa presentan un riesgo de LIEAG/ NIC 2 a los 5 años del 5-10%.

ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (ASC-US)

ASC-US se diagnostica en el 2-5% de las citologías y es la alteración citológica más común.

La presencia de lesiones \geq a LIEAG/NIC 2 en mujeres con citología de ASC-US oscila entre 5-12%, y la de CACU entre 0,1- 0,2 %. Ante una citología de ASC-US se admiten tres posibles estrategias: Prueba VPH. Citología anual durante dos años. Colposcopia inmediata.

Datos recientes en mujeres mayores de 30 años con ASC-US estiman un riesgo aproximado del 3% de presentar lesiones \geq a LIEAG/ NIC 3 a los 5 años.

Las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa presentan un bajo riesgo de lesiones \geq a LIEAG/ NIC 3, comparable al existente a los 3 años de citología negativa pero discretamente superior al existente a los 5 años de co-test negativo

CITOLOGIA ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES

Gestantes: Conducta similar a no gestantes, pero el estudio colposcópico puede diferirse hasta 6 semanas post-parto (Massad 2013). La única indicación del tratamiento de una

gestante con diagnóstico de CIN es la sospecha de cáncer invasor. La colposcopia más biopsia sólo está indicada si es necesario descartar invasión.

Mujeres post-menopáusicas: En muchos casos, ASC-US en mujeres menopáusicas es debido a la atrofia por déficit estrogénico, se debe indicar estrógenos locales durante 6-8 semanas antes de repetir la citología. La prevalencia del VPH en mayores de 40 años es menor del 20%.

ATIPIA EN CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PERMITE DESCARTAR LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (ASC-H)

El diagnóstico de ASC-H es poco frecuente (entre el 0,27 y 0,6% de todas las citologías del tamizaje) lo que representa menos del 10% de todas las citologías con atipias.

La citología ASC-H representa un mayor riesgo de lesiones \geq a LIEAG/ NIC 3 a lo largo del tiempo que la citología ASC-US o LIEBG y menor que la citología LIEAG, por lo que se recomienda colposcopia inmediata dado que la prevalencia de LIEAG/ NIC 2-3 en mujeres con ASC-H oscila entre el 26 y el 68%.

Citología ASC-H en menores de 25 años, se realiza colposcopia al igual que en gestantes y menopáusicas.

LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIEBG)

Esta lesión representa el 2-3% de todas las citologías. Más del 70% de las mujeres con citología LIEBG presentan una prueba VPH positiva y entre el 12-16% de ellas una lesión \geq a LIEAG/ NIC 2 tras el estudio con colposcopia y biopsia.

La historia natural de las mujeres con citología LIEBG es muy similar a la de las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva por lo que se debe hacer colposcopia inmediata.

En los casos en los que se ha realizado co-test la conducta dependerá de la prueba VPH:

- Prueba VPH negativa: co-test al año.
- Prueba VPH positiva: Colposcopia.

No se recomienda la utilización de la prueba VPH en el seguimiento de LIEBG en mujeres de edad inferior a 25 años.

Gestantes: Está indicada la colposcopia aunque no imperativa. Diferir la realización de la colposcopia hasta 6 semanas después del parto es una opción aceptable. El riesgo de carcinoma oculto o lesión que progrese a carcinoma invasor en gestantes que presentan citología de LIEBG es extremadamente bajo lo que justifica una actitud conservadora en el estudio y seguimiento durante la gestación.

En casos en los que la citología, colposcopia y eventual biopsia no sugieren lesión \geq a LIEAG/ NIC 2 es posible diferir el seguimiento hasta el postparto.

En menopáusicas un porcentaje significativo de citologías con LIEBG es debido a atrofia y déficit estrogénico (Massad 2012).

LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIEAG)

Representa entre el 0,5 y 1% de todas las citologías del tamizaje. Su prevalencia es mayor entre los 20-29 años (0,6%) que entre los 40-49 años (0,2%) y entre los 50-59 años (0,1%).

Ante una citología de LIEAG el diagnóstico histológico definitivo demuestra una lesión \geq a LIEAG/ NIC 2 aproximadamente en el 60% y carcinoma invasor en el 2%.

En mujeres mayores de 30 años el riesgo de cáncer invasor a los 5 años de seguimiento es del 8% (Katki 2011, katki 2013).

El tratamiento no se aconseja sin la colposcopia previa que excluya una lesión invasora. Tampoco cuando se confirma la presencia de una lesión histológica endocervical.

En mujeres jóvenes (menores de 25 años), la citología de LIEAG se asocia a un riesgo extremadamente bajo de carcinoma invasor (katki 2013).

La colposcopia permite la biopsia dirigida y resultado histológico definitivo. Existe evidencia de que la tasa de regresión espontánea de LIEAG en mujeres jóvenes es aproximadamente del 40% (y hasta el 65% en mujeres menores de 25 años) y que sólo el 5% de ellas tienen riesgo de progresión a lesión invasora a largo plazo.

CITOLOGÍA DE ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES (ACG)

El resultado de ACG es muy infrecuente (aproximadamente el 0,4% de todas las citologías) y además presenta una baja reproducibilidad.

Bethesda considera que el informe debe describir si las ACG son endometriales, endocervicales o no especificadas (ACG-NOS) y todas tener colposcopia y legrado endocervical. El riesgo de neoplasia es mayor cuando informa de ACG-H.

La citología de ACG se asocia tanto a patología benigna como maligna (pólipos, metaplasia, carcinoma escamoso, y adenocarcinoma de cérvix, endometrio, trompas de Falopio u ovario). La citología de ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones cervicales escamosas (NIC de cualquier grado) que a lesiones glandulares.

La probabilidad de diagnosticar lesiones \geq a LIEAG/ NIC 2 en caso de citología con ACG es elevada (9-54%). En general, ante citología ACG-H en mujeres jóvenes se hallará mayor prevalencia de lesiones \geq a LIEAG / NIC 2 mientras que en mujeres de más de 35 años se observará una mayor prevalencia de patología glandular. Con frecuencia las lesiones glandulares y escamosas pueden coexistir (la mitad de casos con diagnóstico de AIS también se diagnostican de NIC). Por tanto, ante una citología ACG el diagnóstico de NIC no permite excluir totalmente un AIS o un adenocarcinoma. Por último, la ACG también puede asociarse a carcinomas no relacionados con el VPH. Por lo tanto, ante una citología con ACG, una prueba VPH negativa no excluye totalmente la posible existencia de una lesión invasora.

CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO DE NIC1 (LIEBG)

Las mujeres con biopsia NIC1 tienen una baja probabilidad de evolucionar a más. El manejo de estas pacientes es prevenir la posible progresión de la lesión. Estas lesiones se relacionan tanto con VPH-AR como de BR (Sideri 2011) independiente al VPH causante, cerca de un 60-80% de las NIC1 se resuelven sin tratamiento y un 5 a 10% progresan a NIC3.

La probabilidad de que una paciente con un diagnóstico histológico de NIC1 tenga una lesión de NIC2-3 subyacente, viene condicionado, en parte, por el resultado de la citología precedente. Cuando la citología previa es ASC-US o LIEBG el riesgo de diagnosticar una lesión de NIC2-3 en los 5 años siguientes es bajo. Sin embargo, este riesgo es sustancialmente mayor si la citología previa es ASC-H o LIEAG. Por ello, la actitud ante un diagnóstico histológico de NIC1 dependerá del resultado de la citología previa.

Diagnóstico histológico LIEBG/NIC1 precedido de citología ASC-US, LIEBG, o VPH

persistente: Está indicado Pap más PVH a los 12 meses o colposcopia y citología a los 12 meses.

La historia natural de estas pacientes con biopsia de LIEBG/ NIC 1 es similar a las que presentan citología de LIEBG en ausencia de NIC o a la de ASC-US con prueba VPH positiva.

Estas mujeres presentan un riesgo de tener una lesión LIEAG / NIC 2-3 subyacente o desarrollar una lesión de alto grado en los 6-24 meses posteriores similar tanto si la colposcopia-biopsia confirma LIEBG / NIC 1 como si la biopsia es negativa (Katki 2013). Este riesgo oscila entre el 4-13% y no se han descrito carcinomas invasores en esta población (Eli 2011).

Concretamente estas pacientes presentan un riesgo de NIC 3 positivo del 3,8% en el seguimiento a 5 años (Katki 2013).

Si el NIC 1 persiste al menos 2 años se aceptan dos posibles conductas: Seguimiento anual mediante co-test (Eli 2011) o tratamiento de la lesión. En este caso se requiere biopsia confirmativa de la persistencia de lesión. El diagnóstico citológico exclusivo no es indicación de tratamiento. El tratamiento puede ser escisional o destructivo.

La histerectomía como tratamiento inicial del NIC1 no se considera una opción aceptable (Massad 2013).

En el seguimiento de estas pacientes, el co-test ha demostrado ser superior a la citología o VPH sólo. El riesgo de lesión mayor o igual a NIC 2 a los 5 años de un co-test negativo es del 1.1%, inferior al riesgo tras 5 años de una citología negativa (4.0%) o de un PVH negativo (1.8%) (Katki 2013).

Diagnóstico histológico LIEBG / NIC 1 precedido de citología LIEAG, ASC-H o ACG:

Se recomienda Co-test a los 12 y 24 meses, asimismo revisar los hallazgos citológicos, colposcopicos e histológicos.

En este grupo, el riesgo de diagnosticar un NIC 3 positivo en los 5 años posteriores es del 15% (Katki 2013). Sin embargo, si la colposcopia previa a la biopsia de LIEBG / NIC 1 es adecuada y la toma endocervical es negativa se puede realizar seguimiento sin tratamiento durante un máximo de 2 años.

Realizar un tratamiento escisional es una opción recomendada si la colposcopia no es adecuada o si la toma endocervical presenta alguna alteración o no es valorable. Este procedimiento se fundamenta en el riesgo de infradetección de la lesión en la colposcopia y biopsia previas.

Si en alguno de los controles, citología de LIEBG, ASC-US o VPH-AR positivo: remitir la paciente a colposcopia.

Si en los controles persiste citología de LIEAG o ASC-H: tratamiento mediante conización cervical.

Diagnóstico histológico LIEBG/NIC1 endocervical precedido de citología ASC-US, LIEBG, o VPH persistente: Se recomienda co-test positivo toma endocervical (mediante microlegra o citobrush a los 12 meses.

Históricamente se había recomendado tratamiento escisional en mujeres con LIEBG /NIC 1 endocervical. Actualmente no mantiene esta recomendación dada la alta tasa de regresión espontánea de estas lesiones. El riesgo de LIEBG/mayor o igual LIEAG/NIC 2 en pacientes con LIEBG /NIC 1 endocervical es equiparable al de pacientes con una lesión de LIEBG / NIC 1 exocervical (Gage 2013). Además, las muestras endocervicales pueden ser

positivas por contaminación (falso positivo) por la presencia de una lesión exocervical (Massad 2013).

Si Co-test negativo: repetir co-test a los 3 años (si mujer <30 años repetir sólo citología) y si el resultado es negativo remitir a tamizaje.

Precedido de citología LIEAG, ASC-H o ACG: Tratamiento escisional mediante conización cervical (Massad 2013).

La posibilidad de que la lesión endocervical sea finalmente LIEAG/ NIC 2-3 o mayor es elevada y el seguimiento sin tratamiento no está justificado.

Diagnóstico histológico LIEBG / NIC 1 en poblaciones especiales

Biopsia LIEBG / NIC 1 en mujeres menores de 25 años: El tratamiento de una mujer menor de 25 años con diagnóstico de LIEBG / NIC 1 no está recomendado.

Con citología previa ASC-US o LIEBG: Si la citología previa es ASC-US o LIEBG, repetir citología en 12 y 24 meses, una prueba de VPH no es recomendable y si persiste la alteración, remitir la paciente a colposcopia. Citología negativa 2 años seguidos: remitir la paciente a tamizaje rutinario.

Con citología previa ASC-H o LIEAG: Colposcopia y citología a los 12 y 24 meses, conducta según el resultado de la colposcopia, si no hay confirmación de lesión intraepitelial: seguimiento mediante citología y colposcopia cada 12 meses durante 2 años. Colposcopia valorable que confirma LIEAG/NIC 2: actuación según protocolo.

Gestantes: El tratamiento de la LIEBG /NIC 1 es inaceptable. Se recomienda control en el postparto con citología (si mujer <30 años) o co-test (si mujer mayor o igual a 30 años).

CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO LIEAG/NIC2-3

El tratamiento de todas las mujeres con LIEAG/NIC 2-3 es considerado indiscutible en las Guías Clínicas de los últimos años.

Estudios muestran que hasta el 40 a 74% de las pacientes con diagnóstico histológico de LIEAG/NIC 2 pueden regresar espontáneamente en los 2 años siguientes al diagnóstico. Los factores más frecuentemente asociados a la regresión son: 1) edad inferior a 25 años, 2) lesiones poco extensas, 3) negativización del VPH, y 4) ausencia de infección por VPH 16 (McAllum 2011).

Las pacientes con LIEAG/NIC 3 sin tratamiento presentan un riesgo de progresión a cáncer de cérvix a corto plazo del 30% y a largo plazo del 50% (McCredie 2008).

Existe una elevada tasa de regresión en pacientes con diagnóstico histológico de LIEAG/NIC 2-3 en los que el tamaño lesional es tan reducido que la propia biopsia resulta en la escisión de la mayor parte o la totalidad de la lesión. En estos casos la escisión lesional o la regresión asociada a la biopsia justifican la desaparición de la lesión en hasta el 20% de los casos (Joura 2012). Este fenómeno explica, en parte, que entre el 15-20% de las conizaciones realizadas tras una biopsia LIEAG/NIC 2-3 no hallen lesión en la pieza histológica (conización blanca).

Mujeres menores de 25-30 años con diagnóstico de LIEAG/NIC 2: Observación sin tratamiento (durante un periodo máximo de 2 años). En casos seleccionados que cumplan criterios estrictos Tratamiento tras el diagnóstico.

Se ha evidenciado una tasa de regresión con diagnóstico histológico de LIEAG/NIC 2 que son de menor edad, lesiones poco extensas y sin afectación endocervical. La

negativización del VPH conlleva mayor probabilidad de regresión lesional. La persistencia del VPH 16 se asocia a persistencia o progresión lesional.

Gestación: Seguimiento con citología y colposcopia cada 12 semanas por la tasa a progresión a cáncer que es excepcional (20 a30% desaparecen durante el embarazo).

- Repetir biopsia sólo en casos que la citología sugiere cáncer o se agravan las lesiones en la valoración colposcópica.
- Diferir el estudio hasta las seis semanas post parto es aceptable.
- Conización en casos excepcionales con signos de sospecha de invasión, aunque este tratamiento se asocia a una elevada tasa de complicaciones.

CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)

Deseo gestacional: El diagnóstico de AIS por biopsia, bien sea dirigida por colposcopia o por legrado endocervical, es provisional. El diagnóstico de adenocarcinoma in situ debe hacerse en una pieza de conización cervical tipo 3.

Histerectomía simple en casos sin deseo reproductivo y conización previa que descarte lesión invasiva.

Los cambios colposcópicos asociados a AIS pueden ser mínimos, por lo que determinar la extensión de la lesión mediante colposcopia es difícil. Además el AIS con frecuencia se extiende cranealmente en el canal endocervical, es multifocal o afecta en profundidad las glándulas endocervicales. Por ello la escisión completa es difícil. Incluso ante una conización con márgenes negativos, no es posible asegurar que la escisión de la lesión ha

sido completa.

Las pacientes con márgenes y/o legrado o citología por cepillado endocervical positivos, y/o presencia de sospecha histológica de invasión tienen un riesgo muy elevado de adenocarcinoma invasivo (ElMasri 2012).

La conización es una opción aceptable en aquellas mujeres que quieren preservar la fertilidad. Conlleva un riesgo de < 10% de persistencia del AIS y un pequeño riesgo de cáncer subyacente aun cuando los márgenes de la pieza quirúrgica son valorables y negativos.

En el seguimiento a largo plazo de pacientes tratadas de forma conservadora por AIS cervical la prueba VPH es el factor predictivo más importante de recurrencia.

Las mujeres con un VPH post tratamiento negativo presentan un riesgo muy bajo de AIS persistente o recurrente (Costa 2012).

Si los márgenes de la pieza de conización están libres: seguimiento con co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 6 meses. Si los resultados son negativos seguimiento a largo plazo (citología, colposcopia y eventual estudio endocervical cada 6 meses y prueba VPH a los 24 meses y cada 3 años).

Si los márgenes del cono están comprometidos: Histerectomía o reconización o traquelectomía simple; seguimiento con co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 4 meses.

En función del resultado: Citología y/o biopsia AIS, procede reconización o traquelectomía simple. Resultados negativos o prueba de PVH positiva con citología y biopsia negativa entonces seguimiento a largo plazo (citología, colposcopia y eventual estudio endocervical cada 6 meses y prueba VPH a los 24 meses y cada 3 años).

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS LESIONES PREMALIGNAS

TRATAMIENTOS ESCISIONALES: Se realiza como tratamiento si la colposcopia no es adecuada, si hay lesión endocervical, si hay lesión glandular, si hay antecedente de tratamiento por lesiones cervicales y si existe imposibilidad de seguimiento, el objetivo es extirpar la totalidad de la lesión y la zona de transformación para estudio histopatológico, valorar los márgenes quirúrgicos e invasión estromal. Si se usa láser o asa diatérmica habrá dificultad en la valoración histológica de los márgenes.

Existen diferentes métodos que permiten la escisión tisular bajo anestesia local, regional o general. Idealmente debería realizarse bajo visión colposcópica.

- **Exéresis con asa diatérmica.** los procedimientos se conocen como “loop electroescisión procedure” (LEEP) o “large loop excision of transformation zone” (LLETZ). Es una técnica sencilla, rápida de realizar y de bajo coste. Se pueden utilizar terminales con asas de diferente forma y tamaño. Se recomienda realizar escisiones en una sola pieza evitando la fragmentación. En lesiones con afectación profunda del endocérnix es preferible realizar una doble escisión exocervical y endocervical (en sombrero de copa). Actualmente el asa diatérmica es la técnica escisional más ampliamente utilizada.
- **Conización con láser:** es una técnica que requiere un equipo más complejo y caro. Su aplicación requiere mayor entrenamiento. En general provoca más artefacto térmico que el asa diatérmica. Actualmente su uso es excepcional.
- **Conización con bisturí:** permite la escisión de lesiones extensas y una óptima

valoración de los márgenes de resección (importante en casos con sospecha de
Tesis publicada con autorización del autor. No olvide citar esta tesis

UNFV

invasión o ante enfermedad glandular). Es un método menos conservador que con frecuencia provoca mayor escisión de tejido cervical y consecuentemente mayor distorsión anatómica.

Se han descrito unas tasas de curación semejantes para los diferentes procedimientos escisionales (90-97%) (Martin-Hirsch 2010).

Las lesiones microinvasivas con frecuencia están infradiagnosticadas en la biopsia dirigida por colposcopia y se confirman en la pieza de escisión.

TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS

Crioterapia: técnica simple, económica y accesible en entornos con bajos recursos. Aunque existen sondas con diferente tamaño y forma es un tratamiento poco selectivo.

Las tasas de curación de NIC3 con la crioterapia llegan a 77-93%, consideradas bajas en relación a otras técnicas (Hatch 1981) . Actualmente es una alternativa válida para los casos LIEBG/NIC 1, o en entornos sanitarios con recursos limitados.

Los inconvenientes son:

- 1) Imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión de LIEAG/NIC 2-3 lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvasión o invasión,
- 2) la crioterapia no permite controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido.

Vaporización con láser de CO2: técnica compleja y cara que requiere mayor aprendizaje. Su uso bajo control colposcópico permite una destrucción selectiva del tejido y un adecuado control de la profundidad del tejido destruido.

Las tasas de curación de LIEAG/NIC 3 son alrededor del 95-98% (Benedet 1992), es una técnica de elección en lesiones extensas y con extensión a los fondos vaginales. Permite obtener una excelente restitución anatómica.

TRATAMIENTO SIN BIOPSIA PREVIA “VER Y TRATAR”

Consiste en la exéresis con asa diatérmica y se realiza en pacientes con citología LIEAG y colposcopia con cambios mayores, sin biopsia previa, se realiza el diagnóstico y el tratamiento definitivo en una sola visita, lo que impide la pérdida de pacientes que tras el diagnóstico no acuden para realizar el tratamiento. Evita el posible infradiagnóstico de la biopsia dirigida, reduce el coste y su inmediatez permite reducir la ansiedad que comporta la espera del tratamiento.

Se ha descrito un elevado porcentaje de conizaciones con histología negativa (superior al 40% en algunas series). En estos casos implica un sobre- tratamiento no justificado (Ferency 1996).

HISTERECTOMIA

Se realiza en pacientes con LIEAG/NIC 2-3 en casos en los que no es posible técnicamente realizar otro procedimiento más conservador y permite el tratamiento en casos en los que el resto de procedimientos conservadores no es aplicable. También está justificado si coexiste una patología concomitante que indique la realización de la histerectomía.

SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO

Aproximadamente el 15% (rango: 5-25%) de las mujeres tratadas se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial post-tratamiento en los siguientes 2 años (Kocken

De forma arbitraria se designa lesión persistente a la lesión incompletamente escindida o tratada que se detecta en los controles del primer año.

Se denomina lesión recurrente a la que se diagnostica en el seguimiento posterior al año. El riesgo de cáncer cervical entre las mujeres tratadas de NIC es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años (Melnikow 2009).

- La tasa de persistencia/recurrencia después de la conización independientemente de modo de tratamiento es del 3-10% (Martin-Hirsch 2010).
- Las pacientes tratadas de LIEAG presentan entre 5-10 veces más riesgo de cáncer que la población general. Dicho riesgo se mantiene durante los 20 años post-tratamiento (Kalliala 2007).
- La afectación de los márgenes de resección es un factor asociado a la persistencia lesional. La afectación del margen endocervical supone mayor riesgo de lesión residual que la afectación del margen exocervical. La afectación de 2 o 3 márgenes (exocervical, endocervical y profundo o lateral) presenta una elevada probabilidad de lesión residual (Kietpeerakool 2005).
- La existencia de márgenes afectados no es sinónimo de NIC residual. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentan NIC en el seguimiento posterior (Murdoch 1992).
- Las mujeres con elevado riesgo de persistencia del VPH (mayores de 50 años con lesiones extensas y/o márgenes afectos o inmunosuprimidas) presentan un alto riesgo de recurrencia (Paraskevaidis 2003).
- Existe en la actualidad evidencia concluyente que la infección por alguno de los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo, no es solo necesaria para el desarrollo de

lesiones de alto grado, sino también para el desarrollo de las segundas lesiones tras el tratamiento (Paraskevaidis 2003).

- Son numerosas además las evidencias de que un tratamiento efectivo elimina tanto la lesión pre-maligna como el VPH-AR causante (Torne 2013).
- Por el contrario, en las mujeres que desarrollan lesión persistente/recurrente la infección por VPH-AR también persiste tras el tratamiento (Torne 2013). Por ello, en los últimos años, la prueba VPH-AR se ha introducido en los protocolos de control post-tratamiento, y actualmente se considera una prueba estándar.
- Una prueba de VPH-AR positiva a los 6-12 meses postratamiento, permite identificar con una elevada sensibilidad las pacientes con fallo del tratamiento.
- Por el contrario una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia (valor predictivo negativo próximo al 100%). La prueba VPH es más exacta que la citología en el seguimiento para predecir curación o persistencia/ recurrencia lesional (sensibilidad mayor y especificidad discretamente menor) (Alonso 2006).
- La escisión total de la lesión consigue la negativización del VPH en aproximadamente el 70% de las pacientes demostrada en la determinación inmediata postconización o en el control de los 6-12 meses posteriores (Torne 2013).

Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas de la lesión intraepitelial de alto grado y el manejo mediante cono frío de las pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología y

Reproducción Humana del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud entre los

Justificación e importancia

El Papanicolaou del cuello uterino es un procedimiento de detección de las lesiones premalignas o cáncer, no está considerado como un procedimiento diagnóstico, sino de detección en grandes poblaciones; cuando se obtiene un Papanicolaou anormal es necesario realizar el paso siguiente que es la colposcopia más biopsia dirigida, cuando el resultado histopatológico indica Lesión Intraepitelial de Alto Grado o disociación citohistológica procede la conización que es un procedimiento diagnóstico y terapéutico.

La epidemiología de esta patología y su tratamiento presenta una serie de características que es necesario investigar, en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen no existen estudios acerca de lo planteado, por lo que se hace necesario realizar la presente investigación.

Objetivos de la investigación.

Objetivo principal.

Evaluar las características citohistológicas y quirúrgicas de pacientes operadas de cono cervical en el Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. EsSalud durante los años 2014 a 2016.

Objetivos específicos.

- Evaluar la distribución por edades de las pacientes conizadas.
- Evaluar las características citológicas del Papanicolaou.

- Evaluar los resultados del examen histopatológico de la biopsia dirigida por colposcopia.
- Evaluar los resultados del examen histopatológico de la conización cervical.
- Evaluar la presencia de márgenes comprometidos exocervical y endocervical en pacientes conizadas.
- Determinar sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Papanicolaou frente a la biopsia de cervix en lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.
- Determinar sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Papanicolaou frente al cono en lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.
- Determinar sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la biopsia de cervix frente al cono en lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.
- Evaluar la correlación histopatológica entre la biopsia y el cono cervical.

Métodos

Tipo de investigación.

Se realizó una investigación de tipo transversal.

Unidad de análisis.

Pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Nacional Guillermo Almenara y que fueron operadas de conización cervical durante los años 2014 a 2016.

Universo.

Pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen quienes luego fueron intervenidas quirúrgicamente de cono frío.

Muestra.

Todas las pacientes que fueron operadas de cono frío y que fueron atendidas en la consulta externa del Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Nacional Guillermo Almenara, durante los años 2014 a 2016.

Criterios de inclusión.

Pacientes operadas de conización cervical.

Criterios de exclusión.

Historias clínicas incompletas que no aporten los datos de las variables a estudiar.

Procedimiento.

Recolección de lista de pacientes operadas de conización cervical reportada por la Unidad de Estadística del Hospital.

Confección de un cuestionario Ad hoc con las variables a estudiar que se extrajeron de la revisión de las historias clínicas de las pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13, se determinaron frecuencias, cruces de variables, sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba Papanicolaou y biopsia de cérvix frente a la conización.

Factores éticos.

Considero que no se atentó contra los derechos de los pacientes ya que no se tuvo trato directo con ellos ni con parientes, sólo se revisaron datos de las historias clínicas.

Resultados

Se evaluaron 174 pacientes operadas de cono cervical previamente evaluadas mediante Papanicolaou y biopsia de cuello uterino dirigida por colposcopia lo que se muestra en la tabla 1 donde se puede observar la distribución por grupos etarios con una mayor prevalencia entre los 30 a 44 años (58.4%), y también alta prevalencia entre los 45 a 59 años (26.4%).

Tabla 1. Distribución de la cirugía de cono según grupos etarios

Grupo etario	N	%
Menor a 24 años	1	0.6
25 a 29 años	12	6.9
30 a 34 años	26	15.9
35 a 39 años	31	17.8
40 a 44 años	43	24.7
45 a 49 años	16	9.2
50 a 54 años	16	9.2
55 a 59 años	14	8.0
60 a 64 años	7	4.0
65 a 69 años	3	1.7
mayor que 70 años	5	2.9
Total	174	100.0

La tabla 2 muestra los resultados del Papanicolaou (Pap) de las pacientes conizadas, se observa que la prevalencia de la lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) fue de 75.4%.

Tabla 2. Prevalencia de Papanicolaou en pacientes operadas de cono frio

Papanicolaou	N	%
ASCUS	13	7.5
NEGATIVO+COLPOSCOPIA	13	7.3
PVH	7	4.0
DL	10	5.7
DM	29	16.7
DS	33	19.0
CIS	28	16.1
NM	41	23.6
Total	174	100.0

La biopsia dirigida por colposcopia (tabla 3) confirmó que el 90.9% correspondió a LIEAG, el porcentaje restante que incluye lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) o negativo pasaron a cirugía de cono por disociación cito histológica.

Tabla 3. Prevalencia de lesiones en biopsias realizadas en pacientes conizadas

Biopsia	N	%
NEGATIVO/ CC*	5	2.9
PVH	2	1.1
DL	7	4.0
DM	53	30.5
DS	47	27.0
CIS	58	33.3
CA ESCAMOSO NO DESCARTA	2	1.1
LESION MAYOR		
Total	174	100.0

*CC: cervicitis crónica

El resultado histopatológico del cono (Tabla 4) demostró que del total de pacientes, 73.6% correspondieron a LIEAG, en 8.1% no se encontró lesión, en 16.6% LIEBG y dos casos correspondieron a cáncer infiltrante y uno a microinvasivo.

Tabla 4. Resultado histopatológico del cono cervical

Cono	Frecuencia	%
NEGATIVO /CC*	14	8.1
PVH	14	8.0
DL	15	8.6
DM	23	13.2
DS	32	18.4
CIS/ CA ESCAMOSO	73	42
CA MICROINVASIVO	1	0.6
CA INFILTRANTE	2	1.1
Total	174	100.0

*CC: cervicitis crónica

Los bordes de sección comprometidos del cono cervical se muestra en la tabla 5, en ella se aprecia 9.2% de afectación del exocervix y endocervix cada uno respectivamente y 3.5% de compromiso de ambos márgenes.

Tabla 5. Márgenes comprometidos en el cono

Márgenes	N	%
Margen libre	136	78.1
Margen exocervical comprometido	16	9.2
Margen endocervical comprometido	16	9.2
Ambos comprometidos	6	3.5
Total	174	100.0

Con el propósito de evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del Pap LIEAG y LIEBG frente al resultado del cono LIEAG y LIEBG se construyó las tablas 6 y 7, en donde encontramos que la sensibilidad (S) del Pap es de 84.7% y la especificidad (E) es 19.2% con un valor predictivo positivo (VPP) de 82.6% y un valor predictivo negativo (VPN) de 21.7%.

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad del Papanicolaou frente al cono

		Cono		Total
		Lieag	Liebg	
Pap	Lieag	100	21	121
		84,7%	80,8%	84,0%
	Liebg	18	5	23
		15,3%	19,2%	16,0%
Total		118	26	144
		100,0%	100,0%	100,0%

Sensibilidad 84,7%

Especificidad 19,2%

Tabla 7. Valor predictivo positivo y negativo del Papanicolaou frente al cono

		Cono		Total
		Lieag	Liebg	
Pap	Lieag	100	21	121
		82,6%	17,4%	100,0%
	Liebg	18	5	23
		78,3%	21,7%	100,0%
Total		118	26	144
		81,9%	18,1%	100,0%

VPP: 82,6%

VPN: 21,7%

Se evaluó también la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la biopsia con resultado de LIEAG y LIEAG frente al cono tal como se observa en la tabla 8 y 9, encontrando que la S de la biopsia es de 96.1% y la E de 9.8% con un VPP de 76.7% y VPN de 44.4%.

Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de la biopsia cervical frente al cono

		Cono		Total
		Lieag	Liebg	
Biopsia	Lieag	122 96,1%	37 90,2%	159 94,6%
	Liebg	5 3,9%	4 9,8%	9 5,4%
Total		127 100,0%	41 100,0%	168 100,0%

Sensibilidad: 96.1%.

Especificidad: 9,8%

Tabla 9. Valor predictivo positivo y negativo de la biopsia cervical frente al cono

		Cono		Total
		Lieag	Liebg	
Biopsia	Lieag	122 76,7%	37 23,3%	159 100,0%
	Liebg	5 55,6%	4 44,4%	9 100,0%
Total		127 75,6%	41 24,4%	168 100,0%

VPP: 76,7%. VPN: 44,4%

Se halló la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del Pap con resultado de LIEAG y LIEAG frente a la biopsia cervical como se muestra en la tabla 10 y 11, en donde se observa que la S del Pap es 81.5% y la E de 22.2% con un VPP de 94.4% y un VPN de 6.9%

Tabla 10. Sensibilidad y especificidad del Pap frente a la biopsia cervical.

		Biopsia		Total
		Lieag	Liebg	
Pap	Lieag	119	7	126
		81,5%	77,8%	81,3%
	Liebg	27	2	29
		18,5%	22,2%	18,7%
Total		146	9	155
		100,0%	100,0%	100,0%

Sensibilidad: 81,5%. Especificidad: 22,2%

Tabla 11. Valor predictivo positivo y negativo del Pap frente a la biopsia cervical.

		Biopsia		Total
		Lieag	Liebg	
Pap	Lieag	119	7	126
		94,4%	5,6%	100,0%
	Liebg	27	2	29
		93,1%	6,9%	100,0%
Total		146	9	155
		94,2%	5,8%	100,0%

VPP: 94,4%. VPN: 6,9%

La concordancia histopatológica entre la biopsia cervical y el cono frío fue también estudiada, la misma que se muestra en la tabla 12, en ella se observa que hubo concordancia del resultado histopatológico de la biopsia con el cono en el 42% de casos, sobrediagnóstico del resultado de la biopsia sobre el cono de 31% e infradiagnóstico de la biopsia sobre el cono en 27%.

Tabla 12. Concordancia histopatológica entre la biopsia cervical y cono

CATEGORÍA Biopsia	Sobredx		Subdx		Concordancia	
	N	%	N	%	N	%
Ca escamoso	2	100.0	2	100.0	0	0.0
CIS	58	100.0	12	20.7	4	6.9
DS	47	100.0	10	21.3	21	44.7
DM	53	100.0	28	52.8	12	22.6
DL	7	100.0	2	28.6	3	42.9
VPH	2	100.0	0	0.0	2	100.0
CC	3	100.0	0	0.0	3	100.0
NEGATIVO*	2	100.0	0	0.0	2	100.0
TOTAL	174	100.0	54	31.0	47	27.0

*corresponden a casos de disociación citohistológica

Discusión

En las 174 pacientes en las que se realizó conización cervical en el Servicio de Ginecología del Hospital Almenara se evaluó múltiples variables, entre ellas la distribución por edades (Tabla 1), los resultados muestran una alta prevalencia entre los 30 a 44 años (58.4%), seguido de 26.4% en mujeres entre los 45 a 59 años, la media de edad fue 41 años (rango de 22 a 77); según AEPCC (2015) la prevalencia es mayor entre los 20 a 29 años que entre los 40 a 49 años resultado que difiere de este estudio; Zuchna (2010) encuentra una media de 31.8 años y un rango de 17 a 63 años, muy por debajo de lo que se encontró en el presente estudio, Greimm (2013) encuentra una media de edad de 38.2, Giannella (2015) una media de 37.54 años, Smith (2016) una media de 41.3 años.

Las pacientes que fueron conizadas fueron referidas de los centros asistenciales de la Red Almenara algunas de ellas con Pap y/o biopsia LIEAG realizado en medico particular lo que explica que en la Tabla 2 encontremos resultados de citología anormal que aparentemente no debía procederse a biopsia o como por ser negativo, LIEBG o ASCUS; el procedimiento a seguir en el hospital era repetir el Pap, la colposcopia y la biopsia y mandar revisión de lámina lo que en algunos casos procedió a como por la presencia de disociación citohistológica.

Los resultados de la citología de la tabla 2 muestran que 75.4% de pacientes fueron referidas con diagnóstico de LIEAG, el resto que llegaron referidas con citología no LIEAG se las estudio siguiendo el procedimiento descrito líneas arriba; de la revisión de la literatura no se encontró algún estudio comparativo.

Los resultados de la biopsia cervical (tabla 3) antes de la realización del cono muestran que el 90.9% correspondieron a LIEAG, 9.1% fueron catalogadas como candidatas a cirugía por disociación cito histológica; Ince (2011) en un estudio de detección de lesiones de alto grado encuentra 81% de LIEAG, Boicea (2012) encuentra 81.5% de LIEAG, resultado diez puntos menos que lo observado en este estudio; otro autor Jorge (1999) encuentra 93.1% de biopsias de alto grado resultado semejante a esta investigación.

La conización que es la regla de oro en el diagnóstico definitivo de las lesiones patológicas cervicales y que se realiza después de la biopsia se describe en la tabla 4 en ella se informa que hubo 73.6% de LIEAG, un caso de carcinoma microinvasivo (0.6%) y 2 casos de cáncer infiltrante (1.1%), el resto correspondieron a 8.1% a negativo y cervicitis crónica, Zuchna (2010) en su estudio reporta una prevalencia de 81.7% de lesiones de alto grado, Oz (2016) en 315 casos encontró ocho casos de microinvasión y 307 casos (97.4%) de lesión de alto grado; Xiao-guang (2009) en un estudio de 207 conos con biopsia que excluyo NIC2 encontró 5 casos de NIC1 (2.4%), 30 casos de NIC2 (14.5%), 120 casos de NIC 3 (58%), 37 casos de CIS (17.9%), 12 casos de carcinoma microinvasivo (5.8%) y 3 casos de carcinoma invasor (1.4%).

El compromiso de los bordes quirúrgicos es un resultado esperado en este tipo de cirugías tal como se observa en la tabla 5 en donde hubo 9.2% de compromiso de los bordes exocervical y endocervical respectivamente y 3.5% de compromiso de ambos, al respecto Orbo (2014) en un estudio de 459 pacientes encuentra 60 casos (13.07%) con compromiso endocervical, 13 casos (2.83%) con compromiso exocervical y 7 casos (1.52) con compromiso endo exocervical, Grimm (2013) en 392 conos encuentra 56 casos (14.3%) con ectocervix comprometido y 54 casos (15.4%) de compromiso de endocervix lo que difiere de

la presente investigación; Xiao-guang (2009) estudio el compromiso de los bordes del cono
Tesis publicada con autorización del autor
No en 207 casos encontrados 151 (72.9%) con bordes libres, de los 56 casos (27.1%) con

compromiso de los bordes el endocervix estuvo comprometido en 43 casos y el ectocervix en 10 casos y 3 tuvieron compromiso de ambos bordes.

Muy pocas pruebas diagnósticas, quizá ninguna, identifican con certeza si el paciente tiene o no la enfermedad. La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en el índice de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, estos índices se obtienen a partir del análisis de una serie de pacientes a los que se les realiza una prueba diagnóstica (citología o biopsia cervical), comparándose sus resultados con una prueba de superior rendimiento diagnóstico (biopsia cervical o cono).

Bajo este concepto se propuso evaluar la sensibilidad (S) y la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del Pap LIEAG Y BG frente al cono cervical LIEAG y BG (tabla 6 y 7) cuyos resultados fueron de 84.7%, 19.2%, 82.6% y 21.7% respectivamente.

Asimismo (Ver tabla 8 y 9) se evaluó la S y la E, el VPP y el VPN de la biopsia cervical lesión de alto y bajo grado frente al cono lesión de alto y bajo grado, como se puede notar la Sensibilidad de la biopsia es alta (96%) y la especificidad es baja (9.8%) y esto es debido a que los resultados histopatológicos fueron por biopsia dirigida por colposcopia, en el presente estudio el VPP fue 76.7% y el VPN de 44.4%, no se ha encontrado bibliografía comparativa.

La evaluación de la S y la E así como el VPP y el VPN del Pap lesión de alto y bajo grado frente a la biopsia cervical lesión de alto y bajo grado (ver tabla 10 y 11) mostro que la

Sensibilidad del Pap es alta (81.5%) y la especificidad (22.2%), el VPP fue de 94.4% y el

Lo ideal de las pruebas diagnósticas es que exista una concordancia del 100% pero en la realidad esto no sucede debido a varias condiciones entre ellas las relacionadas a la capacitación del profesional que lee las láminas, a la calidad de la muestra, a la fijación, la preparación así como al procedimiento de la toma del Pap o la biopsia y la cirugía del cono.

Como se puede observar la concordancia encontrada llego a 42% es decir que solo concordó la patología de la biopsia con el cono en 73 de 174 casos, el supradiagnóstico fue 31% (54 casos) y el infradiagnóstico 27% (47 casos); en la bibliografía revisada Zuchna (2010) encontró en un análisis de 244 pacientes encontró una concordancia de 51.6% (126 casos), además este autor cita otros estudios en donde la concordancia fluctúa entre 43 a 51%. Las explicaciones que existen para tal inexactitud esta analizada por Joura (2012) justifica la eliminación de la lesión hasta en un 20 % de casos en razón que la propia biopsia podría haber eliminado la lesión.

Conclusiones

1. La cirugía de cono tuvo una prevalencia alta entre los 30 a 44 años (58.4%) y entre los 45 y 59 años de 26.4%.
2. Los resultados del Papanicolaou muestran una prevalencia de lesión intraepitelial de alto grado de 75.4%.
3. La biopsia dirigida por colposcopia confirmó lesión intraepitelial de alto grado en el 90.9% de los casos.

4. La histopatología del cono demostró lesión intraepitelial de alto grado en el 73.6% de los casos, 16.6% lesión intraepitelial de bajo grado, en 8.1% no se encontró lesión, dos casos de cáncer infiltrante y uno microinvasivo.
5. Hubo margen comprometido exocervical y endocervical en 9.2% cada uno, respectivamente y 3.5% de compromiso de ambos bordes.
6. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Pap LIEAG y LIEBG frente al resultado del cono LIEAG y LIEBG fue de 84.7%, 19.2%, 82.6% y 21.7% respectivamente.
7. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la biopsia LIEAG y LIEBG frente al cono LIEAG y LIEBG fue de 96.1%, 9.8%, 76.7% y 44.4%, respectivamente.
8. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Pap LIEAG y LIEBG frente a la biopsia cervical LIEAG y LIEBG fue de 81.5%, 22.2%, 94.4% y 6.9% respectivamente.
9. La concordancia entre la biopsia cervical y el cono fue 42%, sobrediagnóstico 31% e infradiagnóstico 27%.

Recomendaciones

1. Realizar una investigación acerca de la evolución de la enfermedad de las pacientes conizadas.
2. Realizar un estudio de concordancia biopsia cervical/cono mediante revisión de láminas.
3. Hacer estudios del mismo tipo en otros centros hospitalarios.

Referencias bibliográficas

- AEPCC (2015). *Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero. Publicaciones AEPCC*. Recuperado de http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf
- Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E y Herrero R. (2010). Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Pública Mex*, 52 (6), 544-559. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v52n6/v52n6a10.pdf>
- Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J y Ordi J . (2006). Pre and post-conization high-risk HPV testing predicts residual /recurrent disease in patients treated for NIC 2-3. *Gynecol Oncol*, 103 (2), 631-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.016>
- Benedet JL, Miller DM y Nickerson KG. (1992). Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 79 (1), 105-10. Recuperado de https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1992/01000/results_of_conservative_management_of_cervical.22.aspx
- Boicea A, Pătrașcu A, Șurlin V, Iliescu D, Schenker M y Chiuțu L. (2012). Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*, 2012, 53(3 Suppl), 735–741. Recuperado de <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/531312735741.pdf>

- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM y Solomon D. (2009). Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol*, 113 (1), 18-25. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694845/>
- Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, y El Ghissassi F. (2005). Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol*, 6, 552-553. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70273-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70273-4)
- Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, Falasca A, Barbieri D, Zerbini M, Santini D, Sandri MT, Ghiringhello B, Caroppo Venturini N, Syrjänen S y Syrjänen K. (2012). Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol*, 124 (3), 490-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.039
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ y Wilbur DC. (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Patholog. *Arch Pathol Lab Med*, 136 (10), 1266-97. Recuperado de <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.LGT200570>
- De Mayo RM. (1996). Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 175, 1110-3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70013-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70013-3)
- Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, Mahony JB, Gu C, Finch T y Zeferino LC. (2011). Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil.

Cancer, 117(7), 1438-45. Recuperado de
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25635/epdf>

ElMasri WM, Walts AE, Chiang A y Walsh CS. (2012). Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol*, 125(3), 589-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.005>

Ferenczy A, Choukroun D y Arseneau J. (1996). Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol*, 87(3), 332-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00453-X](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00453-X)

Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S y Castle PE. (2013). Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a NIC 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis*, 17(2), 137-41. DOI: [10.1097/LGT.0b013e3182630c41](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182630c41)

Giannella L, Mfuta K, Gardini G, Rubino T, Fodero C y Prandi S. (2015). High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 186, 68–74. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2015.01.015](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.01.015)

Giuliano AR. (2000). The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition*, 16, 570-573. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00338-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00338-5)

Grimm C, Brammen L, Sliutz G, Weigert M, Sevelde P, Pils S, Reinthaller A y Polterauer S. (2013). Impact of conization type on the resected cone volume: results of a retrospective multi-center study. *Arch Gynecol Obstet*, 288(5), 1081-6. DOI: [10.1007/s00404-013-2873-1](https://doi.org/10.1007/s00404-013-2873-1).

- Guibovich A. (2014). Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia en el diagnóstico de cáncer de cervix en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2008 al 2013. *Horizonte Médico*, 14 (3), 44-48. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v14n3/a09v14n3.pdf>
- Hatch KD, Shingleton HM, Austin JM, Jr., Soong SJ y Bradley DH. (1981). Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 57(6), 692-8. https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1981/06000/Cryosurgery_of_Cervical_Intraepithelial_Neoplasia.2.aspx#
- IARC. (2005). Cervix cancer screening. *Handbooks of cancer prevention*. 10 (1), Recuperado de <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/index.php>
- Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK y Haupt RM. (2012). Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 344, e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
- Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E y Anttila A. (2007). Cancer free survival after NIC treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol*, 105(1), 228-33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.12.028
- Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Kinney W. (2013). Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of NIC 2 positive after a colposcopic diagnosis of NIC 1 or less. *J Low Genit Tract Dis*, 17(5 Suppl 1), S69-S77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. (2013). Five-year risks of NIC 3 positive and

cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*, 17(5 Suppl 1), S36-S42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. (2013). Five-year risk of NIC 3 positivo to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis*, 17(5 Suppl 1), S64-S68. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854399

Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. (2011). Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*, 12(7), 663-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0

Kietpeerakool C, Srisomboon J y Ratchusiri K. (2005). Clinicopathologic predictors of incomplete excision after loop electrosurgical excision for cervical preneoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 6 (4), 481-4. Recuperado de http://journal.waocp.org/article_24398_f5a7ce4dd50527ca26cb281668df1c6f.pdf

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ y Meijer CJ. (2012). High risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 125(2), 500-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015

Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO y Keep SL. (2010). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, (6), CD001318. 53. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub2.

- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N y Lawson HW. (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*, 17(5 Suppl 1), S1-S27. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
- McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ y Mekhail AK. (2011). Is the treatment of NIC 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol*, 205(5), 478-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.06.069
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. (2008). Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. May, 9 (5), 425-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7
- Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T y Coldman A. (2009). Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 101(10), 721-8. DOI: 10.1093/jnci/djp089.
- Muñoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C y Muñoz A. (2004). Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*, 190, 2077-2087. DOI: 10.1086/425907
- Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A y Monaghan JM. (1992). Histological incomplete excision of NIC after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol*. 99 (12), 990-3. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13704.x

- National Health Service (NHS). (2016). *Colposcopy and programme management: guidelines for NHS cervical screening program* (3rd Edition). NHSCSP Publication. Recuperado de [https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_\(3rd_Edition\)_2.pdf](https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_(3rd_Edition)_2.pdf)
- Ørbo A, Arnesen T, Arnes M y Straume B. (2004). Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecologic Oncology* , 93, 479–483. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.03.010
- Öz M, Çetinkaya N, Korkmaz E, Doğa K, Mutlu M y Güngö T. (2016). Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 17, 159-62. DOI: 10.5152/jtgga.2016.16066
- Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitsis N, Makrydimas G , Pappa L , Malamou-Mitsi V y Agnantis NJ. (2003). Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 24 (6):541-3. Recuperado de <http://europepmc.org/abstract/med/14658599>
- Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N y Sandri MT. (2011). Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*,121(3),510-3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.018
- Smith B, AMcCannb G, Phillips G, Backes F, O'Malley D, Cohna D, Fowler J, Copelanda L y Salani R. (2017). Less radical surgery for early-stage cervical cancer: Can

conization specimens help identify patients at low risk for parametrial involvement?
Gynecol Oncol. 144(2),290-293. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.029

Torne A, Fuste P, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, del Pino M., Nonell R, Cardona M, Rodríguez A, Castillo P, Pahisa J, Balasch J, Ramírez J y Ordi J. (2013). Intraoperative postconisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG*,120 (4),392-9. DOI: 10.1111/1471-0528.12072

Wu X, Matanoski G, Chen V W, Saraiya M, Coughlin SS, King JB y Tao XG. (2008). Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*, 113 (10 Suppl), 2873-82. DOI: 10.1002/cncr.23757

Xiao-guang S, Shui-qing M, Jin-xia Z y Ming W. (2009). Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chinese Medical Journal*, 122(4),367-372. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Ming_Wu43/publication/24216360_Predictors_and_clinical_significance_of_the_positive_cone_margin_in_cervical_intraepithelial_neoplasia_III_patients/links/56f9fb2708ae81582bf44049.pdf

Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgoulopoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, Widschwendter A y Staudach A. (2010). Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203, 321.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.033