

Revista de la Universidad del Zulia



Fundada en 1947
por el Dr. Jesús Enrique Lossada

Ciencias
Exactas,
Naturales y
de la Salud

70
ANIVERSARIO

Año 8 N° 21
Mayo - Agosto 2017
Tercera Época
Maracaibo - Venezuela

Comportamiento de la lesión intraepitelial de bajo grado en pacientes en edad fértil

*Karina De Sousa Molina**

*María Fuentes***

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución espontánea de las lesiones intraepiteliales de bajo grado en pacientes en edad fértil, bajo seguimiento citocolposcópico e histológico. **Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en el que se incluyeron 30 pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado evaluadas con citología, colposcopia cada 4 meses e histológicamente al año de seguimiento, en la consulta de Ginecológica del Centro Clínico Materno Pediátrico Zulia. **Resultados:** Las lesiones intraepiteliales de bajo grado presentaron un 72 % de regresión espontánea, 4% de persistencia y 4 % de progresión. **Conclusión:** Las lesiones intraepiteliales de bajo grado en pacientes en edad fértil presentan una elevada frecuencia de regresión espontánea. Recomendamos el tratamiento conservador y prolongar el seguimiento de los casos negativos para descartar falsos negativos.

PALABRAS CLAVE: lesión intraepitelial; endocérvix; colposcopia.

* Profesor de la Universidad del Zulia, Cátedra: Anatomía. Facultad de Medicina, karinads69@gmail.com

**Profesor de la Universidad del Zulia, Cátedra: Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina.

Behavior of low-grade intraepithelial lesions in fertile age patients

ABSTRACT

Objective: To describe the spontaneous evolution of low-grade squamous intraepithelial lesions in fertile age patients, under cyto-colposcopic histological control. **Methods:** Descriptive, longitudinal and prospective study. 30 patients with a diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesions were evaluated through cytology and colposcopy of cervix every 4 months and, an endocervical sampling was taken at the end of the first year monitoring in the gynecology practice of the Centro Materno Pediátrico Zulia. **Results:** intraepithelial lesions showed a 72 % of spontaneous regression, a 4 % of persistence and a 4% progression. **Conclusion:** low-grade squamous intraepithelial lesions in fertile age patients have a high frequency of spontaneous regression. It is recommended the conservative treatment and to prolong the control of the negative cases to discard false negatives.

KEYWORDS: low-grade squamous intraepithelial lesions; endocervix; colposcopy.

Introducción

El cáncer cervicouterino se mantiene como un gran problema de salud pública en las mujeres en todo el mundo. Cerca de 500 mil nuevos casos se registran anualmente y provocan la muerte a 250 mil mujeres; 80% ocurre en países en desarrollo (Salomón, 2014). Las lesiones preneoplásicas del cuello uterino han sido ampliamente estudiadas, discutidas desde la década de los treinta y se han realizado múltiples estudios en cuanto al concepto y clasificación de las lesiones intraepiteliales (Salomón, 2014).

La lesión intraepitelial es un trastorno del crecimiento con cambios celulares de predominio nuclear, pero además hay transformaciones en las relaciones intercelulares. La respuesta inmune depende de un complejo sistema de moléculas y células que cumplen dos funciones fundamentales, las cuales no es posible diferenciar claramente. El papel principal que clásicamente se le ha atribuido al sistema inmune es el de actuar como un mecanismo de defensa del huésped ante la agresión por microorganismos; sin

embargo, desde hace varios años, y en particular después del descubrimiento de la manera como dicho sistema reconoce las moléculas propias y extrañas con las que interactúa, se propuso que el sistema inmune ejecuta un programa de autodesarrollo molecular propio. Por lo tanto, se puede afirmar que el sistema inmune es capaz de desencadenar una respuesta de defensa contra los organismos extraños en la medida que reconoce las moléculas propias (Muñoz, 2015).

La respuesta inmunitaria en el cuello uterino es compleja, principalmente debido a su participación en los eventos reproductivos. Sin embargo, el desequilibrio entre citocinas puede condicionar el paso de una lesión intraepitelial cervical (LIE) a cáncer de cuello uterino. La angiogénesis desempeña un papel importante en la inducción de nuevos vasos sanguíneos y es crítica para el crecimiento y extensión de tumores sólidos (O'Brien, 2014; Walboomers, 2012).

Las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado están asociadas a factores como el tabaquismo, inicio a edad temprana de las relaciones sexuales, tratamiento hormonal, promiscuidad, multiparidad e infecciones por microorganismos.

Se consideran factores de riesgo todos los hábitos, condiciones o situaciones que aumenten la posibilidad de desarrollar una enfermedad. En la actualidad a través de varias investigaciones se han encontrado relacionados varios factores para el desarrollo de las lesiones intraepiteliales y del cáncer cervical. Entre ellos el más relevante es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el cual se considera el factor de mayor importancia para desarrollar cáncer cervicouterino (Merlo 200).

Mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales masculinos, relaciones sexuales a edad temprana o han tenido compañeros sexuales de alto riesgo, tienen un riesgo más alto de desarrollar lesiones intraepiteliales, y por consecuencia cáncer cervicouterino.

Otro factor de riesgo epidemiológico, descrito por varios autores como Milian (2013), es el hábito de fumar; se ha observado que las mujeres fumadoras, tienen por lo menos dos veces más probabilidad de riesgo de desarrollar lesiones premalignas o intraepiteliales.

Uno de los factores reguladores más importantes de la angiogénesis es el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), el cual induce el estroma vascular no sólo como mitógeno directo de las células endoteliales, sino como un potente mediador de la permeabilidad de los microvasos (Mittal, 2013). La expresión elevada de VEGF en tumores cervicales es particularmente interesante, puesto que la proliferación vascular es una característica de estos tumores. En algunos estudios se ha demostrado que la densidad elevada de microvasos es un indicador de mal pronóstico en el cáncer cervical. Por otro lado, se ha señalado al VPH como uno de los

principales responsables de la etiología de las lesiones benignas, premalignas y malignas del cuello uterino y otras localizaciones.

Se ha demostrado que, tanto los cánceres invasores como las lesiones precursoras, están asociadas en un alto porcentaje de casos con la presencia de virus del papiloma humano (VPH) (Muñoz 2015) La mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del VPH ocurre en un 5 % de las mujeres después de los 35 - 40 años. Este subgrupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIE Ag) y cáncer cervical (Holowaty 2012).

En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas y se incluyen nuevos conceptos sobre infección por el VPH, además se asocian los simples cambios producidos por el VPH con el NIC I. Se introduce el término lesión escamosa intraepitelial (LIE), con dos categorías: bajo grado y alto grado, en donde hay un crecimiento anormal mínimo (bajo grado), y progresa en espesor hasta llegar a la capa más superficial del epitelio (alto grado). En el informe de Broadstock para la *New Zealand Health Technology Assessment* (NZHTA) se recogen los siguientes datos: NIC I: regresan 60 %, persisten 30 %, progresan 10 %, carcinoma invasor 1 %. NIC II: regresan 40 %, carcinoma invasivo 5 %. NIC III: regresan 33 %, carcinoma invasivo 12 % (Bethesda 2001).

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en la Conferencia de Consenso, realizada en Bethesda en el año 2001, recomendó en pacientes con diagnóstico histológico de LIE Bg y colposcopia satisfactoria, el seguimiento sin tratamiento como la opción preferida. Asimismo, recomienda realizar legrado endocervical en pacientes con colposcopia insatisfactoria o colposcopia satisfactoria pero con lesión no identificada. Aquellas pacientes con legrado endocervical positivo para LIE Bg en quienes se visualicen los límites de la lesión, son susceptibles de terapia conservadora, así como aquellas pacientes en situaciones especiales como embarazadas, posmenopáusicas o inmunosuprimidas (Pecorelli 2012).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda igualmente la conducta conservadora, repetir el frotis cuando existe citología anormal; si la anomalía está presente nuevamente en la citología, aconseja referir a la paciente a colposcopia. Otra alternativa es realizar tipificación viral para VPH, y si ésta resulta de alto riesgo, derivar a la paciente a colposcopia, de no encontrarse virus de alto riesgo, se recomienda repetir la citología en 12 meses (Valdespino 2014).

Dada la posible regresión espontánea de la LIE Bg, el tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobre-tratamiento y por todo ello, la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con

diagnóstico de LIE Bg por biopsia, que reúnan las siguientes condiciones: edad menor de 40 años, citología concordante, ausencia de LIE previo, ausencia de inmunosupresión, colposcopia satisfactoria, lesión con cambios menores (totalmente visible), posibilidad razonable de seguimiento y sin ansiedad por parte de la paciente o del médico.

Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia. Los fundamentos de una conducta expectante están dados porque la mayoría de las pacientes con LIE Bg, no tendrán lesión cervical al finalizar el seguimiento, ya que la mayoría de estas lesiones regresarán sin tratamiento o serán escindidas completamente con la biopsia.

1. Método

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo cuya población estuvo representada por las pacientes que acudieron a la consulta de ginecología del Centro Materno Pediátrico Zulia con diagnóstico histológico de LIE de bajo grado, de las cuales se obtuvo una muestra constituida por 30 pacientes seleccionadas con base a la fórmula para poblaciones finitas, con error estándar del 0,5 y un intervalo de confianza del 95 %, que cumplieran con los siguientes criterios:

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de LIE de bajo grado en edad fértil (15 a 44 años)

Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico cito-histológico de LIE de alto grado o lesiones de mayor grado en exocérvix.
- Pacientes inmunosuprimidas: embarazadas, HIV positivo, uso de esteroides, enfermedades del colágeno.
- Pacientes de difícil seguimiento.
- Pacientes con tratamientos previos en cuello uterino

Una vez seleccionada la muestra, previa autorización de las pacientes mediante firma del consentimiento informado, se les practicó colposcopia, y biopsia dirigida en caso de haber lesiones. Se les llenó el formulario en

el cual se registraron todos los datos de identificación y localización de las mismas, se describieron los resultados de las citologías, las colposcopias, así como los diagnósticos histológicos.

Las pacientes fueron instruidas para acudir a la consulta de ginecología cada 4 meses hasta completar el año; en todos los controles se les realizó citología, colposcopia. El estudio histológico fue realizado nuevamente sólo en caso de observar la presencia de un nuevo hallazgo citológico, o cambio colposcópico durante el período de seguimiento; y a todas las pacientes, independientemente de haber lesión endocervical visible, al final del estudio.

El estudio colposcópico fue realizado con equipos de colposcopia (Olympus,) del Servicio de Ginecología y la muestra obtenida de cuello uterino a través de biopsia fue colocado sobre papel de filtro y fijado en formol. Todas las muestras fueron analizadas en el servicio de anatomía patológica. Las pacientes que presentaron durante el estudio alguna lesión de alto grado o mayor, o aquellas que al final del mismo presentaron persistencia de las lesiones, fueron tratadas según las pautas ginecológicas correspondientes.

Todos los datos son descritos mediante frecuencias absolutas, media, desviación estándar y porcentajes, analizados y comparados mediante diferencia de Z y Chi cuadrado (X^2) para una $P < 0,05$.

2. Resultados

El Cuadro 1 describe las características epidemiológicas de la muestra en donde la edad promedio fue $36,88 \pm 11,77$ años, con extremos de 18 y 43. El promedio de edad de inicio de relaciones sexuales fue 18,36 años, el número de parejas sexuales en promedio fue 2,20 y los hábitos tabáquicos estaban presentes al momento del estudio en 28 % de las pacientes.

Cuadro 1.

Características Epidemiológicas	Estadístico	
Edad en Años	36,88+ -11,77	
Inicio de actividad sexual	18,35 +-3,38	
Número de parejas sexuales	2,20+ - 1,47	
Hábitos tabáquicos	28**	
	Frecuencia	%
Cambios Colposcópica	22	73
Control post tratamiento de LIE Bg	5	16
Citología Anormal	3	10

Así mismo, el cuadro 2 muestra las indicaciones para la realización de la biopsia. Los cambios celulares benignos fueron el hallazgo citológico más frecuente, seguido de las citologías dentro de límites normales y las células epiteliales anormales (LIE Bg), no existiendo diferencias estadísticamente significativas (X^2 0,35 $P > 0,05$).

Cuadro 2. Distribución de pacientes según las indicaciones para la realización de biopsia

Total	30	100
Z	0,57	$P > 0,05$

Al comparar la evolución citológica al año, como lo muestra la figura 1, veintidos (73%) de las pacientes al inicio del estudio presentaron hallazgos colposcópico anormales, el más frecuente fue el epitelio acetoblanco fino (EAB fino) con 6 (20%), y en menor porcentaje 2 (6%) el epitelio acetoblanco grueso (EAB grueso) con 1 caso.

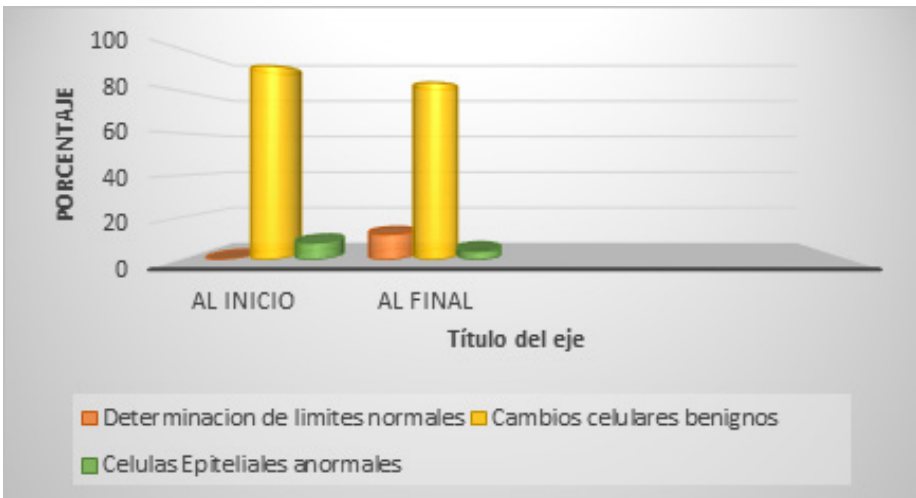


FIGURA 1. Distribución según los hallazgos citológicos. X^2 0, 35, $P > 0,05$

Al final del estudio, 22 de las 30 pacientes (76 %) no presentaron lesión alguna, 6 (20 %) presentaron como cambio colposcópico EAB fino y 1 (4 %) EAB grueso (figura2). Hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando se comparan los hallazgos colposcópicos obtenidos al inicio y al final del seguimiento (X^2 5,33 $P < 0,05$).



FIGURA 2. Distribución según los hallazgos colposcópicos. χ^2 , 5,33 $P < 0,05$

Al inicio de la investigación, el 83% (25 pacientes) presentaron LIE de bajo grado citológico y por biopsia, y al año de seguimiento cada 4 meses 93% (28 pacientes) no presentaron LIE de bajo grado.

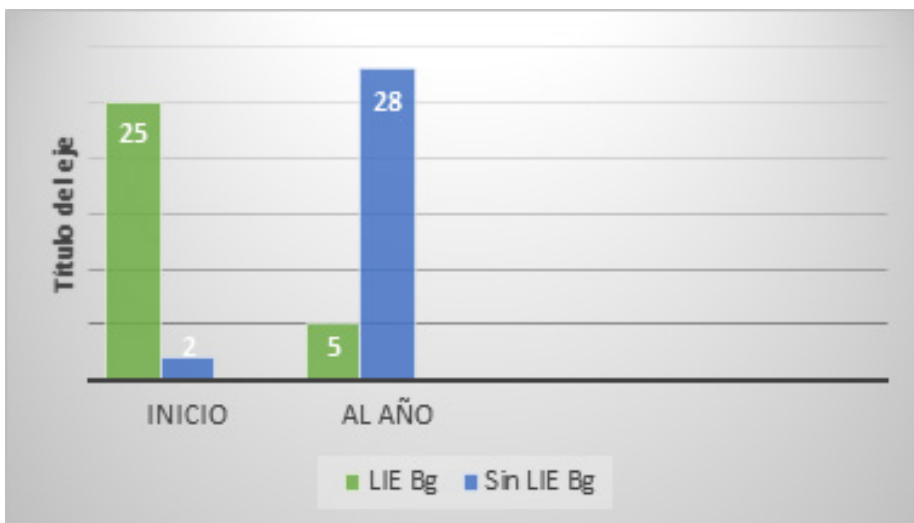


FIGURA 3. Hallazgos histológicos al inicio y al año de evaluación. (χ^2 42,59 $P < 0,05$)

Al final del estudio, se observó un 92 % de regresión de las LIE Bg endocervicales y 8 % de persistencia, no hubo casos de progresión de la enfermedad, siendo estadísticamente significativo ($Z 5,66 P < 0,05$) (Figura 4).

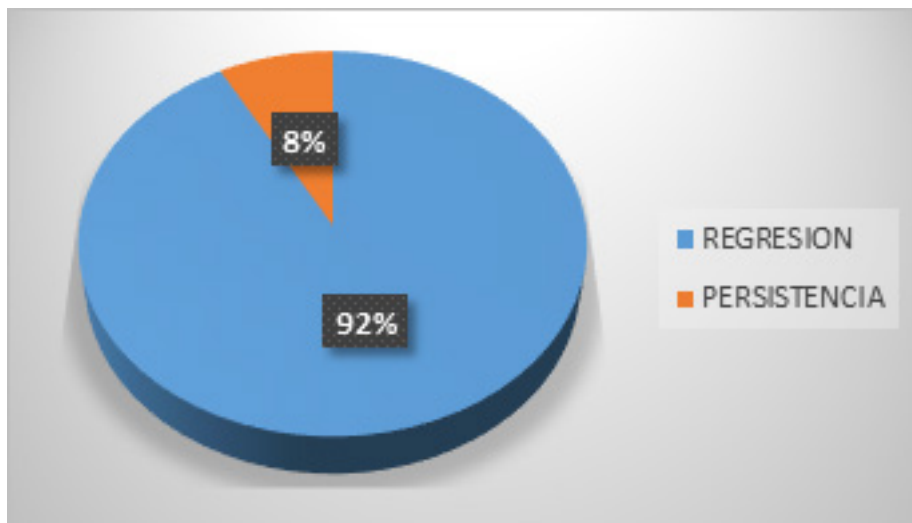


FIGURA 4. Porcentaje de Regresión y Persistencia de las LIE. (X2: 10,78 $P < 0,05$)

3. Discusión

Dentro de las lesiones premalignas, la historia natural de las LIE Bg sin tratamiento, se caracteriza por una alta tasa de regresión espontánea (57 %) y una baja progresión a lesiones de alto grado, incluyendo el cáncer (11 %) (Vasquez 2015).

No existe un método definitivo actualmente que permita identificar cuáles lesiones de bajo grado regresarán espontáneamente y cuáles persistirán o progresarán; las lesiones premalignas del cuello uterino son clasificadas por su apariencia histológica como de bajo y alto grado, pero su potencial biológico no puede ser establecido, por lo que el tratamiento de estas lesiones se hace problemático a la hora de decidir una conducta expectante o intervencionista. Según la Guía de Consenso para el manejo de la mujer con neoplasia intraepitelial cervical 2014, no hay acuerdo sobre cuál es la mejor conducta a seguir, observación o tratamiento, sobre todo en mujeres jóvenes o en situaciones especiales (sin descendencia, inmunosuprimidas, embarazadas y posmenopáusicas) con diagnóstico histológico de LIE Bg (Balwink 2014).

Debido a que la mayoría de los casos con LIE Bg regresan espontáneamente sin tratamiento, realizamos el seguimiento de 25 pacientes durante 12 meses con controles cito-colposcópicos, como lo recomienda la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) (Pecorelli 2012) y la Federación Internacional de Obstetras y Ginecólogos (FIGO), y biopsia de canal al año de seguimiento, para determinar la evolución espontánea de la LIE Bg en endocérnix. Para ello se incluyó una población cuyas características epidemiológicas fueron similares a la población estudiada por otros autores, donde el inicio temprano de las relaciones sexuales, número de parejas y hábitos tabáquicos, se han relacionado como factores predisponentes en las lesiones epiteliales del cuello uterino, y que son susceptibles de modificaciones con los programas de salud pública, en las poblaciones de riesgo (Geraetsa 2014).

Los hallazgos citológicos más frecuentes en las pacientes incluidas con diagnóstico histológico inicial de LIE Bg en endocérnix fueron los cambios celulares benignos, lo que se relaciona con lo encontrado, quienes obtuvieron citologías sin anomalías epiteliales o negativas en el 98,8 % de los casos evaluados en 24 meses de seguimiento. Estos hallazgos tienen además relación con el estudio de Geraetsa (2014), los cuales hallaron una prevalencia del 48 % de lesión intraepitelial asociada a citologías con cambios inflamatorios severos.

Al inicio del estudio se asoció lesión de exocérnix (LIE Bg) y endocérnix en 14 de las pacientes, mientras que las otras 11 presentaron lesión de endocérnix exclusivamente. Al año de seguimiento 21 casos no presentaron lesiones exocervicales ni endocervicales, 2 casos presentaron LIE Bg en exocérnix exclusivamente. De los 2 casos que presentaron LIE Bg endocervical (condiloma), uno presentó concomitantemente LIE Bg (NIC I) en exocérnix relación con la sensibilidad del estudio que ha sido señalado por múltiples autores como de 50 % - 90 % (Muñoz 2015). Además, las cifras de falsos negativos han sido señaladas por múltiples autores en un amplio rango, que van desde valores tan bajos como 6,12 % hasta cifras de 58 % (Muñoz 2015). Este rango varía en función del método de recolección de la muestra y del tipo de lesión considerada, con una más baja tasa en lesiones de alto grado y en citologías de base líquida.

Si tomamos en cuenta que en muchos aspectos epidemiológicos la patología premaligna del cérvix guarda enormes semejanzas con la epidemiología de las infecciones de transmisión sexual, las infecciones podrían enmascarar las células anormales por lo que aumentarían los falsos negativos de la citología, lo cual tiene relación con los hallazgos citológicos reportados en nuestro estudio. Dentro de la conducta establecida en estos casos, se plantea el tratamiento antibacteriano específico según la clínica, y realizar el control citológico 8 a 12 semanas postratamiento, esperando así una evaluación más confiable de las células descamadas. Sin embargo, en

vista que nuestras pacientes tenían indicaciones precisas para la biopsia de canal, decidimos no retrasar el estudio histológico, independientemente de que se les indicó el tratamiento médico adecuado. En estos casos específicos, repetir la citología posterior al tratamiento, prolongaría innecesariamente la obtención de los resultados.

En 14 pacientes se observaron cambios colposcópicos anormales en el endocérnix al inicio del estudio. De ellos 13 (86 %) fueron epitelio acetoblancos (EAB) fino, lo que tiene relación con lo encontrado en la literatura (Clifford 2013), quienes señalan que el EAB es el hallazgo colposcópico anormal más frecuente en pacientes con lesiones intraepiteliales; ello se debe a la evolución natural de las lesiones del epitelio cervical, según la cual la alteración histológica inicial ocurre como una paraqueratosis, hiperqueratosis e hiperplasia epitelial, lo que se traduce en una mucosa cervical blanca al ponerse en contacto con el ácido acético. Por otro lado, llama la atención que al final del seguimiento, no hubo hallazgos colposcópicos anormales en 19 casos, (76 %) lo cual concuerda con los hallazgos histológicos finales de regresión de la LIE Bg en 92 % de las pacientes; y en las pacientes en que persistió la lesión, el EAB fue el hallazgo colposcópico anormal encontrado.

Luego de un año de seguimiento, cuando evaluamos los resultados histológicos encontramos un 92 % de regresión, 8 % de persistencia y ninguna progresión, lo que en líneas generales concuerda con la evolución de las LIE Bg. Podemos plantear que, aunque el porcentaje de regresión obtenida es mucho mayor al reportado por la literatura en general, el comportamiento de las LIE Bg, tiene una alta tasa de regresión espontánea y bajo porcentaje de persistencia y progresión (Melnikow 2015). Cuando se habla de conducta conservadora en lesiones endocervicales, generalmente se observa resistencia por parte de los clínicos quienes temen ante las limitaciones obvias para la evaluación del canal. Las lesiones de exocérnix pueden ser vistas completamente con la frecuencia que el clínico decida, sin ninguna limitación. La colposcopia de endocérnix, por su parte, requiere una experiencia adicional en la utilización del espéculo endocervical y en el reconocimiento e identificación de las lesiones. Es posible que estas limitantes, produzcan un porcentaje de falsos negativos que aún está por establecerse y ello podría explicar el alto porcentaje de regresión que se obtuvo. Nosotros sugerimos la conveniencia de prolongar el seguimiento en el tiempo, a fin de descartar que se trate de falsos negativos.

Independientemente de ello, existe la posibilidad cierta de una alta frecuencia de regresión, la cual hace que tratamientos quirúrgicos que implican al menos la resección parcial del canal, no se justifiquen inicialmente.

Conclusiones

Las LIE Bg presentan un alto porcentaje de regresión espontánea (96 %) y baja persistencia.

Se observó un alto porcentaje de falsos negativos en relación con la citología, que puede estar en relación con la presencia de procesos infecciosos.

El cambio colposcópico anormal que se asoció con más frecuencia a LIE Bg fue el epitelio acetoblanco fino.

El 56 % de las pacientes con LIE Bg en endocérnix presentan lesiones de la misma naturaleza en exocérnix.

Por todo lo anteriormente expuesto recomendamos: 1. El tratamiento conservador de las LIE Bg endocervicales. 2. El seguimiento prolongado de estas pacientes para descartar los eventuales falsos negativos.

Referencias

- Alejo M., Sardá M., Verdaguer M., Llongueras S., Autonell J. (2014). Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. *Revista Española de Patología*. 37:4.
- Balkwin F. (2013). Chemokine biology in cancer. *Sem. Immunol.* 15:49-55.
- Balkwin F. (2014). Cancer and the chemokine network. *Nat. Rev. Cancer* 4:540-550.
- Barroso A. (2013). Angiogenesis tumoral. *Rev Cubana de Oncol.* 14(3):18.
- Bencomo M. (2013). *Cáncer de cuello uterino. Afecciones oncológica de la mujer*. 1era edición. Caracas. Venezuela.
- Bethesda (2001). Guías en patología cervical, basadas en el diagnóstico histológico. *Am J Obst Gynec*; 199: 29-304.
- Clifford G., Smith J., Plummer R., Muñoz M., Franceschi S. (2013). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 88: 63-73.). *Diagnostic immunopathology*. 2nd ed. New York Raven Press York
- Geraetsa DT, Heidemanb DA, de Koninga MN, et al. High-throughput genotyping of high risk HPV. *J Clin Virol* 2014;46:S21-6
- González Merlo J., González J. (2000). *Ginecología Oncológica*. 2ª edición. España: Editorial Masson;
- González, L. (2012). Virus del Papiloma Humano. *Biología Molecular*. Hospital Clínico de Maracaibo. Dirección Docente.
- Hernández R., Fernández C. y Baptista P. (2012). *Metodología de la Investigación*. Editorial McGraw-Hill. 4ta edición *México*. 90-91

- Holowaty P., Miller A. y Rohan T. (2012). Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst*,91,252-258.
- Méndez A. (2014). *Metodología, Guía para elaborar Diseños de Investigación en Ciencias Económicas, Contables y Administrativas*. Editor: Carlos E Méndez A y Edit. Mc. Graw-Hill Latinoamericana, SA; Bogotá (Colombia): Mc Graw-Hill.
- Melnikow J., Nuovo J., Willan A., Chan B., y Howel L. (2015). Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta - analysis. *Obst Gynecol*. 92 (4 Pt 2),727-735.
- Mittal K., Demopoulos R., Goswani S. (2013). Proliferating Cell Nuclear Antigen (Cyclin) expresión in normal an abnormal cervical Squamos epithelia. *Am Surg Pathol*.
- Muñoz N., Bosch X.F., Herrero R., Castellsagué X., Shan K., Snijders P., Meijer C. (2015). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-527.
- O`Brien P., Tsimonaki E., Coomber D., Millan D., Davis D., Campo M. (2014). Inmunoglobulin genes expressed by B-lymphocytes infiltrating cervical carcinomas show evidence of antigen-driven selection. *Cancer Immunol. Immunother*, 50 (10):523-32.
- Pecorelli S., Ngan H.Y.S., Hacker N.F. (2012). Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*.;70:207-312.
- Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología (2010). Globocan.
- Salomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O`connor D., Prey M., Raab S., Sherman M., Wilbur D., Wright J. y Young N. (2014). The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287, 2114-2119
- Valdespino, V., Valdespino V.E. (2014). Perspectiva actuales en el estudio y en la atención de las pacientes con cancer cervicouterino. *Ginecol Obstet Mex*. 72:29-38.
- Vásquez K., Vásquez O., Piña P., Pérez P., Alatorre T., Mendoza P. (2015). Expresión del Factor de crecimiento vascular endotelial en la progresión del cáncer cervical mediante el uso de microarreglos de tejido. *Rev Cubana Med*.156,11-12.
- Walboomers, J., Jacobs M., Manos M., Bosch F., Kummer J., Shah K., Snijders P., Peto J., Meijer C. y Muñoz N. (2012). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide *J. Pathol.*, 189, 12-19.