Rev Biomed 2004; 15:233-241.

Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección.

Revisión

Karla R. Dzúl-Rosado, Marylin Puerto-Solís, María del R. González-Losa.

Laboratorio de Virología. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un importante problema de salud. Es la segunda causa de muerte por neoplasia en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. En México, el CaCu ha sido la neoplasia más común en las mujeres en las últimas décadas y es la principal causa de muerte por cáncer entre mujeres mayores de 35 años.

La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células del cérvix para su estudio, permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente, lo que hace que el CaCu sea una neoplasia 100% prevenible.

La citología cervicovaginal, la colposcopia, la histopatología y las pruebas moleculares para detectar ADN de papilomavirus humano son métodos utilizados en el diagnóstico de esta patología. Pueden considerarse pruebas complementarias entre sí, ya que forman parte del protocolo de estudio de las mujeres con lesiones cervicales y cada una tiene una indicación especial.

El objetivo de este artículo es proporcionar información actualizada de los métodos diagnósticos

utilizados para el diagnóstico del CaCu y el papel que cada uno de ellos desempeña en la lucha contra esta neoplasia, que continúa siendo un flagelo para las mujeres del siglo XXI.

(Rev Biomed 2004; 15:233-241)

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, papilomavirus, colposcopia, citología.

SUMMARY.

Cancer of the cervix: current detection methods.

Cancer of the cervix is an important health problem. It is the second cause of death by neoplasia worldwide, and the first cause in developing countries. During the last decades cancer of the cervix has been most frequent type of neoplasia and the first cause of death by cancer among Mexican women over 35.

The slow evolution of the disease and the accessibility of the cervix cells for diagnosis allow doctors time and methods to detect and cure the pathology if the diagnosis is timely; which makes cancer of the cervix 100% preventable.

Pap smears, colposcopy, histopathology, and molecular tests for papillomavirus DNA are methods

Solicitud de sobretiros: Dra. María del R. González-Losa, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Avenida Itzáes x calle 59 No. 490 Centro. C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México.

Tel. (999) 924 64 12 Ext. 157 y 137 Fax (999) 923 61 20. Correo electrónico: glosa@tunku.uady.mx

Recibido el 13/Octubre/2003. Aceptado para publicación el 16/Diciembre/2003.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb041545.pdf>

Vol. 15/No. 4/Octubre-Diciembre, 2004

used for diagnosis of cervical cancer. They are complementary but they are all a part of the studies done on woman with cervical pathology, and each one has a special indication.

The aim of the article is to provide current information about the methods used for the diagnosis of cancer of the cervix, and the value of each one in the fight against this neoplasia, which continues to be a lash against twenty-first century women.

(*Rev Biomed* 2004; 15:233-241)

Key words: Cancer of the cervix, Papillomavirus, colposcopy, cytology.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es la principal causa de muerte por neoplasia en mujeres de países en vías de desarrollo (1).

Los carcinomas cervicales son el estadio final de un espectro continuo de alteraciones epiteliales, en las que un estadio da lugar al siguiente de manera imperceptible. La evolución a cáncer invasor, a partir de la lesión inicial, puede durar hasta 20 años y no todas las mujeres que presentan las lesiones precursoras desarrollan la forma invasora de esta enfermedad. La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células del cérvix para su estudio permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente (2).

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la neoplasia de cérvix ha sido la identificación de las lesiones precursoras, las cuales han sido objeto de diferentes clasificaciones.

La primera clasificación se realizó en 1930 y se designó con el término de displasia. De acuerdo a su gravedad se denominaba: leve, moderada o severa. En 1968 se acuñó el concepto de Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC), con diferentes grados: NIC I, NIC II, NIC III o carcinoma in situ. En estas dos últimas clasificaciones el porcentaje de epitelio involucrado en la lesión define el grado de la misma, correspondiendo la displasia leve al NIC 1, la

moderada al NIC II y la severa al NIC III (3,4).

La clasificación más reciente es la desarrollada en 1988 y se conoce como el Sistema Bethesda. Con ella se originó el concepto de lesiones escamosas intraepiteliales, subdividiéndose en lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG).

En las LEIBG quedan incluidas las infecciones por papilomavirus humano (PVH) y la displasia leve o NIC I. Las displasias moderada y severa o NIC II-III quedan agrupadas en las LEIAG (4). Las equivalencias de los tres sistemas de clasificación se observan en la cuadro 1.

El Sistema Bethesda contempla una nueva categoría, las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estas células no satisfacen los criterios de las LEIBG; sin embargo, presentan anomalías menores que anteriormente se clasificaban como atípicas. El significado que estas células tienen en el desarrollo de la patología cervical, aún no es claro (5,6).

En México, la clasificación que se utiliza es aquella que utiliza el término displasias (7).

Citología.

La citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou, también conocida como Pap, es la

Cuadro 1
Sistemas de clasificación de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino.

Sistema Bethesda	Richart	OMS
LEIBG	IPVH NIC I	Displasia leve
LEIAG	NIC II NIC III	Displasia moderada Displasia severa o Carcinoma in situ
ASCUS		

LEIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado

LEIAG: Lesión intraepitelial de alto grado

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado

IPVH: Infección papillomavirus humano.

NIC: Neoplasia cervical intraepitelial

Métodos para detección de cáncer cervicouterino.

prueba más ampliamente utilizada para la detección oportuna de CaCu.

El fundamento de esta técnica tiene sustento en dos conceptos: la diferenciación escamosa de las células cervico vaginales y los cambios morfológicos celulares que ocurren en estas células cuando hay patología. Esta técnica está basada en el estudio de las características morfológicas del núcleo, citoplasma y relación núcleo-citoplasma de las células que son tomadas del endo y ecto cérvix y fondo del saco vaginal (8).

En 1974, se implementó en México el Programa Nacional de Detección Oportuna de CaCu (PNDOC), el cual permite que cualquier mujer pueda tener acceso a esta prueba sin costo alguno. Sin embargo, a pesar del gran esfuerzo que la realización de este programa implica, la tendencia de mortalidad por esta patología no ha disminuido y se estima que durante los últimos quince años más de 62 mil mujeres fallecieron por CaCu (9,10).

Para que el PNDOC pueda cumplir con su objetivo, disminuir la morbi-mortalidad del CaCu, se requiere que todos los siguientes factores se cumplan:

1. Conocimiento y aceptación del programa por las mujeres. Esto implica que las mujeres acudan de una manera regular a realizarse la prueba y no esperen a tener sintomatología, ya que en esos casos, el objetivo del programa que es prevención se ha perdido.

2. Toma de muestra adecuada. Este factor es de gran importancia, por lo que se hace necesario que el personal encargado de realizar las pruebas esté capacitado adecuadamente para que la muestra contenga la cantidad y calidad de células suficientes para poder ser valorada, de no ser así los resultados de la prueba no son confiables (11-13).

En un estudio realizado por el Dr. Lazcano Ponce, se constató que la calidad de las muestras es un punto débil en el programa. En 1994 realizó un estudio con muestras del Hospital General de México, revisó 6011 laminillas reportadas como negativas y encontró que el 64% carecían de células endocervicales o de metaplasias, lo que las hacía inadecuadas para un buen diagnóstico (14).

3. Fijación y tinción de calidad, para evitar la

aparición de artefactos que pudieran interferir con las lecturas (12).

4. Interpretación adecuada de las laminillas por personal que esté en constante capacitación y que siga un control de calidad (11,15).

En estudios realizados en nuestro país, se ha determinado que el rango de falsos negativos en los diferentes centros de referencia se encuentra entre 10 y 54% (16).

A nivel mundial se ha podido determinar, que dos terceras partes de los falsos negativos son resultados de errores en la calidad de las muestras y la otra tercera parte es resultado de errores en la interpretación. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas cuyo objeto es mejorar la calidad de la muestra y disminuir los errores de interpretación con el fin de reducir los falsos negativos.

El ThinPrep o Thin-layer es una nueva tecnología para el procesamiento de muestras, las cuales son colectadas como una citología convencional usando un cepillo cervical o espátula de plástico. Inmediatamente son depositadas en una solución fijadora, lo cual dispersa las células para posteriormente colectarlas selectivamente en un filtro y transferirlas a una laminilla para continuar con el procedimiento. Cuando se elabora el frotis con este procedimiento se eliminan elementos inflamatorios, moco y sangre. Este método mejora la calidad de los frotis, lo que conlleva a la disminución de errores en la lectura (17).

El PAPNET es un procedimiento que se implementó para disminuir los errores en la lectura de las laminillas. Con esta técnica el diagnóstico inicial es realizado por computadora; comparándose las células de las laminillas con 128 imágenes de células o grupos de células con características de anormalidad que se tienen almacenadas en la memoria. Se identifica alguna imagen de anormalidad las laminillas son revisadas por un citotecnólogo o patólogo para definir el diagnóstico. Este método disminuye las variaciones de interpretación que surgen de la subjetividad del profesional encargado de realizar la lectura, lo que conduce a disminuir la variabilidad inter-laboratorio, aumentando la certeza del diagnóstico (18).

El AutoPap 300QC es un sistema computacional que utiliza un scanner de alta resolución diseñado para el estudio de frotis cervicovaginales teñidos con Papanicolaou. Este sistema es capaz de leer 280 preparaciones de una sola vez. Las imágenes obtenidas por medio de un microscopio, son interpretadas por un software que clasifica las imágenes en una escala de 0-1.0 de acuerdo a características de densidad celular y de la forma de las mismas. De esa manera, las laminillas son divididas en dos categorías: “revisar” y “no revisar”. Las clasificadas como “revisar” deberán ser examinadas por personal calificado para definir el diagnóstico, y las clasificadas como “no revisar” pueden ser almacenadas inmediatamente. Este sistema no puede utilizarse con preparaciones líquidas ni en pacientes de alto riesgo (19).

Para poder utilizar los dos últimos sistemas antes mencionados se requiere que las muestras se elaboren en monocapa y con coloraciones estandarizadas, además de usarse equipo costoso. Lo anterior las hace inaccesibles a los países subdesarrollados que son los que presentan índices más altos de mortalidad por CaCu, además de no estar exentas de falsos negativos (20, 21).

Colposcopia.

La colposcopia es el estudio del cérvix a través de un microscopio, para observar detalles del epitelio y vasos sanguíneos. Antes de iniciar el estudio, es necesario la aplicación de ácido acético al 3 ó 5% para ayudar a discriminar el epitelio normal del anormal (22, 23). El ácido acético es aplicado directamente en el cérvix con torundas de algodón. En los epitelios dañados hay un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite que el ácido penetre y cause aglutinación de proteínas, fenómeno responsable del color blanco que toma el epitelio enfermo (24).

Inicialmente el cérvix debe ser observado a través de un lente de bajo poder para identificar el color en su conjunto y de encontrar zonas con coloración anormal, reconocerlas y situarlas topográficamente. Los cambios en el color de epitelio se clasifican en leucoplasias y epitelio aceto blanco, con varios grados de intensidad, dependiendo de la

gravedad de la lesión (24, 25).

Posteriormente se debe progresar hacia un mayor aumento para examinar el patrón vascular; cuyo estudio es fundamental en esta prueba. El uso del filtro verde es de gran ayuda para la visualización de la angioarquitectura, ya que los vasos sanguíneos se ven negros y son fácilmente reconocidos contra el fondo rosado del epitelio (24). Cambios en los vasos sanguíneos dan como resultado imágenes de puntillito, mosaico y vasos anormales (24, 25).

La valoración colposcópica permite identificar cualquier lesión del cérvix y emitir un diagnóstico con cierto grado de certeza. Existen algunos criterios que permiten establecer si la colposcopia ha sido satisfactoria: la visualización total de la zona de transición y la identificación de los límites de la lesión. Si ambas premisas se cumplen se puede decir que la prueba ha sido satisfactoria (24).

Variaciones y gradaciones de los cambios de coloración de epitelio y del patrón vascular previamente mencionados pueden ser agrupadas en índices colposcópicos que son guías para el diagnóstico (26).

En el cáncer microinvasor la lesión presenta un borde elevado y superficie irregular; los vasos sanguíneos tienen alteraciones en la forma, tamaño, calibre, dirección y arreglo. Todas las características descritas previamente se acentúan al progresar la lesión (27).

La colposcopia es considerada una técnica más sensible, menos específica y de mayor costo que la citología para la detección de enfermedad cervical preinvasiva e invasiva. Su utilización puede reducir significativamente los porcentajes de falsos negativos de la citología (28).

Diversos estudios han reportado una sensibilidad para las lesiones premalignas entre el 80 y 90% y una especificidad de 50%; sin embargo, estos valores se incrementan considerablemente (por arriba del 90%) en cáncer invasor (29, 30).

Una de las mayores desventajas es su baja especificidad, lo que provoca la presencia de falsos positivos, ya que algunas de las lesiones blancas presentes durante el examen colposcópico, son

Métodos para detección de cáncer cervicouterino.

indicativas de cervicitis crónicas, que pueden ser confundidas con lesiones producidas por PVH o neoplasia intraepitelial cervical (31-34).

Como todo método, la colposcopia tiene limitaciones; una de ellas es la edad de las pacientes, ya que en las mujeres posmenopáusicas la unión escamocolumnar tiende a introducirse en el canal endocervical, haciendo difícil su valoración, ocasionando un 6% de falsos negativos y hasta 18% de colposcopías insatisfactorias (35).

La colposcopia no es un método de diagnóstico definitivo; es una importante herramienta en el estudio de mujeres con resultados de citología anormal, ya que por medio de ella se verifica la presencia de una lesión, se determina su topografía, extensión y severidad, y permite tomar una biopsia dirigida. Sin embargo, el diagnóstico final y requisito indispensable para aplicar un proceso terapéutico es el histopatológico (36, 37).

Histopatología.

El estudio histopatológico de una biopsia de la lesión es el método diagnóstico de certeza.

Las lesiones premalignas más leves son las NIC I, que consisten en la presencia de células anormales en la tercera parte inferior del epitelio, conservando las otras dos terceras partes su arquitectura normal. El siguiente cambio en el espectro de la enfermedad, consiste en la aparición de células anormales en dos terceras partes del epitelio, presentando diferenciación persistente (pero anormal) hacia las capas de células espinosas y queratinizadas. Estas lesiones entran dentro de los límites de la NIC II. A medida que la enfermedad avanza, hay una pérdida progresiva de la diferenciación que afecta a más y más capas del epitelio, hasta que éste queda sustituido totalmente por células anormales, que no muestran ninguna diferenciación en su superficie. Esta lesión pertenece a las NIC III o el llamado cáncer *in situ* (25).

Cuando las células neoplásicas del epitelio cervical logran invadir el estroma hasta la profundidad máxima de 3 mm bajo la base del epitelio y no hay datos de invasión del espacio vascular linfático se le llama cáncer cervicouterino microinvasor. Cuando la invasión excede de 3 mm o hay invasión del espacio

linfático vascular, la lesión se considera como cáncer cervicouterino francamente invasor (38).

Detección de ADN de Papilomavirus humanos (PVH).

Actualmente existe evidencia de que la infección por ciertos genotipos de PVH es una causa necesaria para el desarrollo del CaCu, por lo que el diagnóstico de estos virus está siendo valorado como una posible herramienta más en la prevención de esta enfermedad (39, 41).

En las dos últimas décadas, el desarrollo de la biología molecular ha sido explosivo, implementándose técnicas de gran utilidad para la investigación y el diagnóstico clínico (41). En el caso específico de los PVH, solamente existe una prueba avalada por la Food and Drug Administration de E.U.A. (FDA) para uso clínico: la captura de híbridos (42-44).

El fundamento de esta prueba es la formación de híbridos de ARN-ADN, que se cuantifican por medio de quimioluminiscencia. Se toman células del endo y ecto cérvix con un cepillo y se depositan en un medio de transporte especial que conserva la muestra a temperatura ambiente, al mismo tiempo que lisa las células (45).

El diagnóstico se realiza mezclando la muestra biológica con dos soluciones que contienen ARN de PVH. Si la muestra tiene ADN de PVH, se formará un híbrido ARN-ADN, complejo que es capturado en la superficie de una placa que contiene anticuerpos contra esta molécula híbrida. Posteriormente se añade un segundo anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina dirigido al complejo ARN-ADN. Para poner de manifiesto el complejo, se añade un sustrato quimiolumincente de la fosfatasa alcalina (dioxetane). La reacción química entre la fosfatasa alcalina y el dioxetane produce luz, la cual es medida como unidades relativas de luz en un luminómetro, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de ADN de PVH que hay en la muestra (45).

Esta técnica se realiza por medio de un estuche comercial que contiene dos mezclas de ARN. Una de ellas que detecta de una manera genérica genotipos

de bajo riesgo y otra de genotipos de alto riesgo; no proporciona información sobre el genotipo específico presente en la muestra (45).

Actualmente, la captura de híbridos es considerada la prueba ideal para la detección de PVH en muestras clínicas (46-49). Las ventajas de esta prueba son: rapidez, alta sensibilidad, excelente valor predictivo negativo, la posibilidad de poder analizar muchas muestras simultáneamente, se requiere poco personal, la lectura es computarizada (por lo tanto no es subjetiva), es reproducible y no tiene diferencias inter-laboratorios.

Su desventaja sería la inespecificidad en cuanto al tipo de lesión y de PVH, ya que una prueba positiva no indica el genotipo específico de PVH ni el tipo de lesión (50,51).

La principal aplicación de esta prueba, es en mujeres con resultados de ASCUS o LEIBG. La determinación de PVH por medio de captura de híbridos, podría evitar procedimientos terapéuticos innecesarios en las mujeres que tienen lesiones asociadas a virus de bajo riesgo (51).

Mucho se ha escrito sobre el valor que pudiera tener el añadir pruebas moleculares de identificación de PVH de alto riesgo, a la citología, como método de tamizaje.

En aquellos países en los cuales existe un programa de detección oportuna de cáncer (DOC) efectivo, con un buen control de calidad, bien organizado y con cobertura amplia, el añadir pruebas de PVH a la toma de citología, debe basarse en el costo-beneficio y en el aumento del valor predictivo al programa ya existente. En contraste, cuando nos encontramos en un país donde no existen programas efectivos de DOC, o éste es de baja calidad y/o de poca cobertura, mejorar la calidad del programa es una prioridad (51, 52).

Existen casos muy especiales que valdría la pena considerar de una manera aparte. En los últimos años se han realizado estudios para validar la detección de PVH de muestras de vagina tomadas por las pacientes (auto-tomas) como una posible opción de detección primaria en aquellas mujeres que no acuden a tomas de citología. Los resultados de las

investigaciones han indicado que la identificación de PVH de alto riesgo, de las muestras tomadas de vagina, tiene la misma sensibilidad que la citología para la detección de lesiones cervicales de alto riesgo en mujeres mayores de 35 años (53,54).

Los resultados de los estudios anteriores abren la posibilidad de realizar detección oportuna en circunstancias especiales, en las cuales las mujeres por la vergüenza o incomodidad que presenta la toma de la muestra, especialmente en mujeres ancianas, por inaccesibilidad geográfica al servicio de salud o simplemente por cuestiones culturales no acuden al programa. En estos casos la auto-toma de células vaginales para determinación de PVH de alto riesgo podría ser una opción (53,54).

Conclusión.

Hoy por hoy la citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou se sigue considerando la prueba idónea para el tamizaje de detección de CaCu.

Claramente se ha establecido que el frotis de Papanicolaou no es un método diagnóstico definitivo por sí solo, pues su función principal es identificar a aquellas pacientes que requieren de procedimientos diagnósticos adicionales.

La colposcopia, como método de apoyo diagnóstico, representa un paso fundamental en el estudio de toda paciente con reporte de citología anormal.

El diagnóstico definitivo y requisito indispensable para establecer un tratamiento, es el estudio histopatológico.

La determinación del ADN del PVH no puede suplir a un buen programa de detección oportuna de CaCu. Sin embargo, es una prueba complementaria en casos específicos.

La disminución de la mortalidad por CaCu solamente se puede lograr si se cuenta con un programa de DOC en el cual todas las partes que lo conforman funcionen adecuadamente y con la mayor eficiencia.

Es necesario hacer una honesta evaluación de todos y cada uno de los elementos que conforman el programa, para poder detectar las debilidades e iniciar acciones que lleven a convertirlas en fortalezas y

Métodos para detección de cáncer cervicouterino.

aciertos. Solamente así, el PNDOP cumplirá su objetivo y el CaCu dejará de ser un flagelo para las mujeres mexicanas.

REFERENCIAS.

- 1.- Eluf-Neto J, Nascimento CM. Cervical Cancer in Latin America. *Sem Oncol* 2001;28:188-97.
- 2.- Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1099-104.
- 3.- Hadzic B, Hadzic M, Curcin N. Histologic classification and terminology of precancerous lesions of the cervix. *Med Pregl* 1999; 52: 151-5.
- 4.- Broso PR, Buffetti G. The Papanicolaou classification in the Bethesda System (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland). *Minerva Ginecol* 1993; 45: 557-63.
- 5.- Cox JT. Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings. *JAMA* 1999; 281:1645-7.
- 6.- Cox JT, Lorincz A, Shiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:946-54.
- 7.- Norma Oficial Mexicana. Disponible en: www.hgm.salud.gob.mx/servmed/nom_014_ssa2_1994.pdf
- 8.- Maisavana JML, Muniesa- Soriano JA, Pardo-Murcia A. Citología exfoliativa cervicovaginal (Método de Papanicolaou). *Boletín Oncológico* No 8/1998. Disponible en: www.opolanco.es/Apat/Boletin2/CITOLOGIA.html
- 9.- Dirección General de Estadística e Informática de la Secretaría de Salud, México. Principales resultados de la estadística sobre mortalidad en México, 1995. *Salud Pública México* 1997; 39: 85-91.
- 10.- Lazcano- Ponce E, Rascón-Pacheco R, Lozano-Ascencio R, Velasco-Mondragón HE. Mortality from carcinoma of the uterine cervix in Mexico : Impact of screening 1980-1990. *Acta Cytol* 1996; 40 : 506-12.
- 11.- Demay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Gynecol* 1996; 175: 1110-13.
- 12.- Hilgarth M. Sampling and processing in gynaecological cytology. *Cancer Res* 1993; 133:99-104.
- 13.- Kristensen GB, Skyggebjerg KD, Holund B, Holm K, Hansen MK. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. *Act Cytol* 1991; 35:47-50.
- 14.- Lazcano E, Alonso P, López L, Hernández M. Quality control study on negative gynaecological cytology in Mexico. *Diag Cytophato* 1994; 10:10-14.
- 15.- Gay JD, Donaldson LD, Goellner DR. False negative result cervical cytologic studies. *Act Cytol* 1985; 29:1043-6.
- 16.- Lazcano E, Alonso P, López CL, Nájera AP, Ávila CR, Escandón RC, *et al.* Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. *Acta Cytol* 1997; 41:277-84.
- 17.- Malle D, Pateinakis P, Chakka E, Destouni C. Experience with a thin-layer, liquid-based cervical cytologic screening method. *Acta Cytol* 2003; 47:129-34.
- 18.- Mango LJ. Reducing false negatives in clinical practice: The role of neural network technology. *Am J Gynecol* 1996; 175: 1114-9.
- 19.- Walts AE, Thomas P. Endometrial cells and the AutoPap System for primary screening of cervicovaginal Pap smears. *Diagn Cytopathol.* 2002; 27:232-7.
- 20.- Krieger PA, Mcgoogan E, Vooijs GP, Amma NS, Cochand-Priollet B, Colgan TJ, *et al.* Quality assurance/control issues. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial.* *Acta Cytol* 1998; 42:133-40.
- 21.- Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New test cervical screening. *Am Fam Phys* 2001; 64:780-6
- 22.- Ferris DG. Officer procedures. Primary Care: Clin Office Prac 1997; 24: 241-67.
- 23.- Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:269-77.
- 24.- Ferris DG, Greenberg MD. Red's colposcopic index. *J Fam Prac* 1994; 39: 65-70.
- 25.- Coppleson M, Dalrymple Jc, Atkinson K H. Diferenciación colposcópica de anomalías que surgen en la

zona de transformación. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Colposcopia. México: McGraw Hill-Interamericana; 1993:83-103.

26.- Reid R. Biología y características colposcópicas de la enfermedad cervicouterina vinculada con el virus del papiloma humano. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Colposcopia. México: McGraw Hill-Interamericana; 1993:117-41.

27.- Lickrish GM, Colgan TI, Wrigt VC. Colposcopia del adenocarcinoma in situ y del invasor del cuello uterino. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Colposcopia. México: McGraw Hill-Interamericana; 1993:105-13.

28.- Pete I, Toth V, Bosze P. The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 120-2.

29.- Bajwa R, Khan Sa, Qureshi GR, Chaudrhy NA. Colposcopy in the diagnosis of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. JPMA 1993; 43:257-8.

30.- Korkolopoulou P, Kolokythas C, Kittas C, Alevritou H, Pavlakis K. Correlation of colposcopy and histology in cervical biopsies positive for CIN and or HPV infection. Eur J Gynecol Oncol 1992; 13:502-6.

31.- Ceccini S, Bonardi R, Lossa A, Zapata M, Ciatto S. Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. Tumori 1997; 83:810-3.

32.- Gullota G, Margariti PA, Rabitti C, Balsamo G, Valle D, Capelli A, Mancuso S. Cytology, histology and colposcopy in the diagnosis off neoplastic non invasive epithelial lesion of the cervix. Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18:36-8.

33.- Carta G, DI Stefano L, Castellani Perelli A, Toro G, Moscarini M. Colposcopy, cytology and histology in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Clin Exp Obstet Gynecol 1999; 26: 60-6.

34.- Zamudio-Andrade A, Zepeda- Zaragoza J, Rodríguez-Blanco B, Tenorio Marañón R. Evaluación del Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. México: McGraw Hill-Interamericana; 1999: 60-66.

35.- Zahm DM, Nindl I, Greinke C, Hoyer H, Schneider A. Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia

is age dependent. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1298-304.

36.- Morris M, Tortolero-Luna G, Nalpica A, Bacher VV, Cook E, Johnson E, Mitchell MF. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterino. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Prevención del cáncer ginecológico. México: McGraw Hill-Interamericana; 1996:315-39.

37.- Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 2003; 89:424-8.

38.- Depriest PD, Van Nagell JR, Powell DE. Microinvasive cervical cancer. Clin Obstet Gynecol 1990; 33:846-51.

39.- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study of Cervical Cancer (IBSCC) Study group. J Natl Cancer Inst 1995; 87 :796-802.

40.- Lörincz AT, Reid R, Jenson B, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79:328-37.

41.- Wick MJ. Diagnosis of human papillomavirus gynaecologic infections. Clin Lab Med 2000; 20:271-87.

42.- Jenkins D. Diagnosing human papillomaviruses: recent advances. Curr Opin Infect Dis 2001; 14:53-62.

43.- Castle PE, Lorincz AT Mielzynska-Lohnas I, Scott DR, Glass AG, Sherman ME, *et al.* Results of human papillomavirus DNA testing with hybrid capture 2 assay are reproducible. J Clin Microbiol 2002; 40:1088-90.

44.- Ronco G. Use of molecular test of human papilloma virus (HPV) as screening test for cervix cancer: A review. Epidemiol Prev 1999; 23:372-7.

45.- Lorincz A. Diagnosis of human papillomavirus infection by new generation of molecular DNA assays. Clin Immunol News 1992; 12:123-8.

46.- Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. Obstet Gynecol 1995; 85:202-10.

47.- Brown DR Cramer H, Fife KH. Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata

Métodos para detección de cáncer cervicouterino.

by hybride capture and Southern Blot techniques. J Clin Microbiol 1993; 31:2667-73.

48.- Fait G, Kupfermanc MI, Daniel Y, Geva E, Ron IG, Lessing JB, *et al.* Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral. Gynecol Oncol 2000; 79:177-80.

49.- Lin Ct, Tseng CI, Lai CH, Husueh S, Huang Hj, Law KS. High-risk HPV DNA detection by Hybrid Capture II. An adjunctive test for mildly abnormal cytologic smears in women > or =50 years age. J Reprod Med 2000; 45:354-60.

50.- Clavel C, Masure M, Putaud I, Thomas K, Bory JP, Gabriel R, *et al.* Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR result in cervical lesions. J Clin Pathol 1998; 51:737-40.

51.- Farthing A, Masterson P, Mason WP, Vousden KH. Human papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use. J Clin Pathol 1994; 47:649-52.

52.- Manos M, Kinney W, Hurley L, Sherman M, Shieh-NGai J, Kurman R, *et al.* Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal papanicolaou results. JAMA 1999; 281:1605-10.

53.- Wrigth T, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. PVH DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. JAMA 2000; 283:81-6.

54.- Ramizi RF, Irani-Hakime N, Tamin H, Almawi WY. Validity of vaginal testing in detecting human papillomavirus (HPV) genotypes. J Clin Virol 2000; 19:163-8.