Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 diciembre;86(12):787-793.

Ausencia de lesión intraepitelial en piezas de conización

Related factors to absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen.

Rocío Sánchez-Gómez, Cristina González-Benítez, Tamara Ruíz-Martínez, Bárbara Alonso-Luque, María Serrano-Velasco

Resumen

OBJETIVO: Investigar las posibles causas de los conos blancos, establecer estrategias para disminuir su incidencia y desarrollar protocolos de seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles. Se incluyeron las pacientes a quienes se efectuó una conización en el Hospital Universitario La Paz. Las variables analizadas más importantes fueron: anatomía patológica de la pieza y su relación con la biopsia y citologías previas, longitud del cono, presencia o no de artefacto y de cervicitis. Para el análisis estadístico se utilizaron: χ^2, prueba exacta de Fisher, t de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Kolmogorov-Smirnov.

RESULTADOS: Se integraron dos grupos: 371 conos positivos (85.9%) y 61 negativos (14.1%), con diferencias estadísticamente significativas en la citología, colposcopia y biopsia. Hubo mayor porcentaje de lesiones de menor grado en las pacientes con conización blanca. La longitud del cono fue menor en el grupo de análisis y en éste también se observó mayor porcentaje de cervicitis y artefactos.

CONCLUSIONES: Las causas de lesión residual luego de una conización son variadas y difíciles de demostrar. Las pacientes con citología anómala e inflamación o atrofia deben recibir tratamiento para evitar falsos positivos y mejorar la técnica quirúrgica para impedir artefactos.

PALABRAS CLAVE: Conización; colposcopia; cervicitis uterina; artefactos; biopsia; citodiagnóstico; inflamación; atrofia.

Abstract

OBJECTIVES: to investigate the possible causes of the negative cones, to establish strategies to reduce their incidence and to develop monitoring protocols.

MATERIALS AND METHODS: This is a retrospective observational cases and controls study of 432 conizations made in the Hospital Universitario La Paz (HULP) between 2013 and 2015. The most important analysed variables were the pathological anatomy of the piece and its relationship with the biopsy and previous cytology, the cone length, as well as the presence and artefact and cervicitis. The analysis it was used Chi – Square and Fisher´s test, T-Student, Mann Whitney U, Kruskal-Wallis and Kolmogorov- Smirnov.

RESULTS: There are two groups: 371 positive (85,9%) and 61 negative cones (14,1%). We find statistically significant differences in the cytology, colposcopy and biopsy preconization, finding a major percentage of injuries of lesser degree in the patients with negative cone. The length of the cone was lower in the analysis group and in this we also observed a greater percentage of cervicitis and artefacts.

CONCLUSIONS: The causes that make the remaining injury not appear after a diagnosed and/or therapeutic conization are a wide variety and difficult to prove. We should try to treat the patients with inflammation or atrophy to avoid false positives in the cytology and biopsy, improve the surgical technique to avoid artefacts and perform conservative management of low-risk injuries.

KEYWORDS: Conization; Colposcopy; Uterine Cervicitis; Artifacts; Biopsy; Cytodiagnosis; Inflammation; Atrophy.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Recibido: julio 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia
Rocío Sánchez Gómez
rsgomez@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Sánchez-Gómez R, González-Benítez C, Ruíz-Martínez T, Alonso-Luque B, Serrano-Velasco M. Ausencia de lesión intraepitelial en piezas de conización. Ginecol Obstet Mex. 2018 diciembre;86(12):787-793.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2393

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es la tercera neoplasia más frecuente en mujeres.[1] La conización con asa diatérmica es un procedimiento ampliamente extendido para diagnóstico y tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado del cuello uterino. Si bien se trata de un procedimiento sencillo y seguro puede tener repercusiones en la capacidad reproductiva de las mujeres a quienes se les practica.[2]

En ocasiones se obtienen piezas de conización sin lesión residual (conos blancos), con una prevalencia de 4.5 a 34%. Es importante distinguir la indicación de la conización para discernir las posibles causas de estos conos blancos. Cuando hay una biopsia previa esto puede deberse a un error en el análisis de la pieza, un error en el procedimiento quirúrgico, la exéresis completa de la lesión al efectuar la biopsia, un lavado espontáneo de la lesión en el tiempo desde el diagnóstico hasta el procedimiento, etc.[3-7]

El objetivo de este estudio fue: investigar las posibles causas de los conos blancos, establecer estrategias para disminuir su incidencia y desarrollar protocolos de seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles de las conizaciones efectuadas en el Hospital Universitario La Paz, entre enero de 2010 y agosto de 2015. Criterio de inclusión: pacientes a quienes se practicó conización con asa diatérmica. Criterio de exclusión: citología de anomalías glandulares.

De acuerdo con el protocolo de la unidad de patología cervical, a cualquier paciente con citología anómala se le efectúa un estudio y seguimiento basado en las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Asociación Española de Patología Cervical. La conización con asa diatérmica está indicada en los siguientes supuestos:[1]

- Biopsia previa con lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL)
- Lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL) persistente (2 años)
- Conización diagnóstica en caso de discrepancias cito-histológicas o colpo-histológicas.
- Fracaso tras técnica destructiva
- Recurrencia
- Carcinoma microinvasor (IA1) sin invasión linfovascular (LV-) con deseo genésico.

La conización es un procedimiento que puede ser ambulatorio y con anestesia general. Las intervenciones se planificaron con base en la extensión de la lesión, el deseo reproductivo de la paciente y la zona de transformación. La técnica aplicada consiste en inyectar epinefrina con bupivacaína al 2% en los cuatro puntos cardinales del cuello uterino, para disminuir el sangrado;[8] después se practica la prueba de Schiller sin control colposcópico para planificar el tipo de escisión según la zona de transformación porque la colposcopia se efectuó previamente en la consulta. La exéresis se lleva a cabo con asa diatérmica, con energía monopolar con electrogenerador en modo blend 1, con 30-40 W de potencia y adaptando el tipo de escisión a las características de la paciente. Enseguida se practica la hemostasia con bisturí de bola[8] o se aplica solución de Mónsel o gelita spon®. Las pacientes se dan de alta por la tarde y se citan a los 30 días para recoger el resultado anatomopatológico. Si los márgenes resultan afectados, el primer control se efectúa a los cuatro y si no a los seis meses; se toma una citología, se determina la existencia de virus del papiloma humano de

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2393

alto riesgo (Cervista®) y una colposcopia. Hasta 2014, como seguimiento se practicaba una citología anual durante dos años luego de la primera revisión. En caso de que ambas fueran negativas pasaban a cribado. A partir de 2014 el seguimiento consiste en cotest a los dos años, y si éste es normal, cotest a los 3 años para, posteriormente, pasar a cribado habitual.

Análisis de los datos

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo, comparativo, de frecuencias y medias con el programa IBM SPSS Statistics versión 21.0. Las variables cualitativas no dicotómicas se expresan mediante valor numérico y porcentaje; las cuantitativas continuas mediante la media y desviación estándar, y las discretas con mediana y rango. La relación entre variables cualitativas se expresa en tablas de contingencia. Para el análisis se utilizaron las pruebas estadísticas χ^2, exacta de Fisher, t de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Kolmogorov-Smirnov.

RESULTADOS

Se integraron dos grupos: 371 conos positivos (85.9%) y 61 conos negativos (14.1%). La media de edad del grupo de estudio fue de 38.87 años (DE ± 9.92) *versus* 36.73 años (DE ± 9.67) en el grupo control (p = 0.105). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al hábito tabáquico, paridad, inmunosupresión y método anticonceptivo utilizado. **Cuadro 1**

El **Cuadro 2** muestra el resultado de la citología, colposcopia y biopsia de acuerdo con el reporte anatomopatológico de la pieza de conización. La citología previa a la conización mostró 35 casos (61.4%) de ASCUS-LSIL en el grupo de estudio *vs* 167 (46.5%) en el grupo de control y 22 casos (38.6%) de ASCH-HSIL *vs* 192 (53.5%); estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p = 0.037). La determinación de HPV-AR previa a la conización solo se hizo en 38.8% de las pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La colposcopia se calificó: normal en 9 casos (15.5%), grado 1 en 28 casos (50%) y grado 2 en 20 casos (35.1%) en el grupo de estudio *versus* 54 casos normal (15.5%), 95 (27.2%) grado 1 y 200 (57.3%) grado 2 en el grupo control, diferencias estadísticamente significativas (p = 0.02). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la zona de transformación. En la biopsia tomada antes de la conización hubo ausencia de lesión en 13 casos (23,6%) *vs* 20 (6.3%), LSIL en 6 (10.9%) *vs* 22 (6.9%) y HSIL en 36 (65.5%) *vs* 274 (86.2%). Estas diferencias son estadísticamente significativas (p = 0.01).

Se efectuó conización diagnóstica por discrepancias citohistológicas en 9 casos (14.8%) *vs* 27 (7.3%) y conización por L-SIL persistente en 8 casos (13.1%) *vs* 39 (10.5%).

La media de la longitud del cono fue de 9.29 mm (DE = 3.76) en el grupo de estudio *vs* 10.57 mm (DE = 4.83) en el grupo control; diferencias estadísticamente significativas (p = 0.022). La magnitud de la diferencia es pequeña -1.28 mm (IC95%: -2.38, -0.19; índice de Cohen: 0.29).

El tiempo medio entre biopsia y cirugía fue de 82.11 (DE = 25.02) *vs* 87.34 días (DE = 41.05). El análisis de la pieza reveló metaplasia escamosa en 60 casos (95.2%) *vs* 307 (81%) (p = 0.03); cervicitis crónica en 18 (28.6%) *vs* 44 (11.6%), aguda en 3 (4.8%) *vs* 26 (6.9%), ambas en 8 (12.7%) *vs* 17 (4.5%), (p < 0.001). Las piezas presentaron artefacto extenso en 18 casos (28.6%) *vs* 33 (8.7%) y leve-moderado en 13 (20.6%) *vs* 59 (15.6%) (p < 0.001). **Cuadro 3**

En el seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y la mayoría

Cuadro 1. Características epidemiológicas

Características	Grupo de conos negativos (sin lesión residual)	Grupo de conos positivos	p
Edad	38.8 años (DE:9.92)	36.7 años (DE:9.67)	p = 0.10
Paridad			
Nulíparas	30/59 (50,8%)	164/365 (44.9%)	p = 0.40
Multíparas	29/59 (49.2%)	201/365 (55.1%)	
Hábito tabáquico			
Fumadoras	27/52 (51.9%)	153/337 (45.4%)	p = 0.38
No fumadoras	25/52 (48.1%)	184/337 (54.6%)	
Inmunodepresión			
Sí	2/61 (3.3%)	15/371 (4%)	p = 0.78
No	59/61 (96.7%)	356/371 (96%)	
Método anticonceptivo			
Ninguno	16/43 (37.2%)	73/275 (26.5%)	
Barrera	15/43 (34.9%)	98/275 (35.6%)	
ACO	9/43 (20.9%)	65/275 (23.6%)	p = 0.56
DIU	1/43 (2.3%)	14/275 (5.1%)	
Lig. tubárica-Essure	1/43 (2.3%)	19/275 (6.3%)	
Vasectomía	1/43 (2.3%)	6/275 (2.2%)	

Cuadro 2. Pruebas diagnósticas

Variable	Grupo de conos negativos (AP: sin lesión residual)	Grupo de conos positivos (AP = CIN1, CIN2, CIN3)	p
Citología			p = 0.037
ASCUS-LSIL	35 (61.4%)	167 (46.5%)	
ASCH-HSIL	22 (38.6%)	192 (53.5%)	
Colposcopia			p = 0.02
Normal	9 (15.5%)	54 (15.5%)	
Cambios grado 1	28 (50%)	95 (27.2%)	
Cambios grado 2	20 (35.1%)	200 (57.3%)	
Biopsia			p = 0.01
No lesión	13 (23.6%)	20 (6.3%)	
LSIL	6 (10.9%)	22 (6.9%)	
HSIL	36 (65.5%)	274 (86.2%)	

ASCUS: células escamosas de significado incierto; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado.
ASCH: células escamosas que no pueden excluir lesión de alto grado.
HSIL: lesión intraepitelial de alto grado.

de las pacientes de ambos grupos tuvo HPV-AR negativo y citología normal en la primera revisión posquirúrgica (4-6 meses) y citologías normales al año y a los dos años (**Cuadro 4**). Debe tenerse en cuenta que solo 53.5% de las pacientes completaron el seguimiento de los dos años.

DISCUSIÓN

Las razones por las que no aparece una lesión residual luego de una conización diagnóstica o terapéutica son variadas y difíciles de demostrar. En algunos estudios se apunta que muchos conos negativos se deban a falsos positivos en la

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2393

Cuadro 3. Reportes anatomopatológicos de las piezas de conización

Variable	Grupo conos negativos (AP: sin lesión residual)	Grupo conos positivos (AP = CIN1, CIN2, CIN3)	p
Metaplasia			p = 0.008
Sí	58/61 (95.1%)	301/370 (81.4%)	
No	3/61 (4.9%)	69/370 (18.6%)	
Cervicitis			p <0.01
No	32/61 (52.5%)	284/369 (77%)	
Crónica	18/61 (29.5%)	44/369 (11.9%)	
Aguda	3/61 (4.9%)	24/369 (6.5%)	
Ambas	8/61 (13.1%)	17/369 (4.6%)	
Artefacto			p <0.01
No	31/61 (50.8%)	283/370 (76.5%)	
Leve-moderado	13/61 (21.3%)	55/370 (14.9%)	
Extenso	17/61 (27.9%)	232/370 (8.6%)	

ASCUS: células escamosas de significado incierto; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado;
ASCH: células escamosas que no pueden excluir lesión de alto grado;
HSIL: lesión intraepitelial de alto grado

Cuadro 4. Controles postratamiento

Variable	Grupo de conos negativos (AP: sin lesión residual)	Grupo de conos positivos (AP = CIN1, CIN2, CIN3)	p
HPV-AR primera revisión			p = 0.181
Negativo	33/48 (68.8%)	242/312 (77.6%)	
Positivo	15/48 (31.3%)	70/312 (22.4%)	
Citología primera revisión			p = 0.39
Negativa	42/52 (80,8%)	292/326 (89.6%)	
ASCUS	2/52 (3.8%)	7/326 (2.1%)	
LSIL	7/52 (13.5%)	21/326 (6.4%)	
ASCH	0	1/326 (0.3%)	
HSIL	1/52 (1.9%)	5/326 (1.5%)	
Colposcopia primera revisión			p = 0.577
Normal	41/45 (91.1%)	220/254 (86.6%)	
Cambios grado 1	3/45 (6.7%)	30/254 (11.8%)	
Cambios grado 2	1/45 (2.2%)	4/254 (1.6%)	
Citología primer año			p = 0.492
Negativa	39/43 (90.7%)	254/291 (87.3%)	
ASCUS	0	13/291 (4.5%)	
LSIL	4/43 (9.3%)	18/291 (6.2%)	
ASCH	0	3/291 (3%)	
HSIL	0	3/291 (3%)	
Citología segundo año			p = 0.378
Negativa	30/30 (100%)	182/201 (90.5%)	
ASCUS	0	8/201 (4%)	
LSIL	0	8/201 (4%)	
ASCH	0	3/201 (1.5%)	
HSIL	0	0	

ASCUS: células escamosas de significado incierto; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado;
ASCH: células escamosas que no pueden excluir lesión de alto grado;
HSIL: lesión intraepitelial de alto grado

biopsia previa a la cirugía;[3,7] sugieren tratar a las pacientes con citología anómala e inflamación o atrofia. El procedimiento se repite antes de la colposcopia y biopsia practicadas por un colposcopista experto.[3,4,7] En esta serie se encontraron más casos de cervicitis en los conos negativos, lo que podría sugerir un falso positivo en la biopsia. Otros autores proponen que las pacientes con virus del papiloma humano de alto riesgo negativo o baja carga viral, a pesar de tener una biopsia con lesión displásica, tienen alta probabilidad de no tener lesión en la conización y el seguimiento en consulta como alternativa a la inmediata conización.[2]

Solo 39.4% de nuestras pacientes tenían determinado el HPV-AR en el momento del diagnóstico y no se determinó de rutina la carga viral.

Se tuvo 13.1% de conizaciones por L-SIL persistente, lo que debe plantear la necesidad de ahondar en este tema, y quizá cuestionar el tratamiento. Sería interesante protocolizar la determinación de HPV-AR en estos casos y plantear el seguimiento frente a la conización en caso de que fuera negativo.

Que la longitud del cono fuese significativamente más corta en los conos negativos podría indicar que la lesión se encontraba más profunda en el canal, pero durante el seguimiento no se detectaron recaídas significativas.

Otro aspecto para reflexionar es la alta frecuencia de los artefactos en la pieza de conización, porcentaje mayor y estadísticamente significativo en los conos negativos, lo que hace pensar que la lesión esté oculta bajo el artefacto, aunque esta aseveración es controvertida.[9,10]

En cuanto a los controles posteriores, 31.3% de las conizaciones negativas tuvieron HPV-AR positivo en el primer control posconización. Teniendo en cuenta que 90.7% tuvieron citología normal al año y 100% a los dos años, es posible que tuviese baja carga viral,[2] aunque serían necesarios periodos más largos de seguimiento. La determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo ha demostrado ser más sensible que la citología en la identificación de pacientes con recurrencia o lesión residual, además de tener un alto valor predictivo negativo,[11,12] lo que podría servir de base para el protocolo de seguimiento en estas pacientes.

CONCLUSIONES

Si bien la conización es una técnica sencilla y rutinaria con pocas complicaciones, las más de las veces se practica en mujeres jóvenes, con repercusiones en la reproducción. Es decisivo reducir al mínimo los procedimientos innecesarios; por ello se recomienda la determinación de virus del papiloma humano de alto riesgo en lesiones de bajo grado e, incluso, determinar la carga viral en quienes vaya a practicarse una conización por L-SIL persistente.

REFERENCIAS

1. Oncoguía SEGO. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2014.
2. Rodríguez-Manfredi A, et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. Gynecol Oncol. 2013;128: 271-6. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.10.020
3. Koc N, et al S. Reevaluation of negative cone biopsy results after a positive cervical biopsy finding. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17:154-9. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c33f9
4. Golbang P, Scurry J, De Jong S, et al. Investigation of 100 consecutive negative cone biopsies. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 104:100-4.
5. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Chatzipapas I, et al. Negative cone biopsies. A reappraisal. J Reprod Med. 2003; 48: 617-21.
6. Carrig A, et al. Examination of sources of diagnostic error leading to cervical cone biopsies with no evidence of dysplasia. Am J Clin Pathol 2013;139:422-27. https://doi.org/10.1309/AJCP6BSD0SNGQLHQ
7. Baser E, et al. Clinical outcomes of cases with absent cervical displasia in cold knife conization specimens. Asian

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2393

Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (11): 6693-96. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.11.6693

8. Martin-Hirsch PPL, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
9. Ioffe OB, et al. Artifact in cervical LLETZ specimens: correlation with follow-up. Int J Gynecol Pathol. 1999;18(2):115-21.
10. García-Ramos AM, et al. Quality evaluation of cone biopsy specimens obtained by large loop excision of the transformation zone. J Clin Med Res. 2015;7(4):220-4. doi: 10.14740/jocmr1951w. Epub 2015 Feb 9.
11. Del Mistro A, et al. Long-Term Clinical Outcome after treatment for high-grade cervical lesions: a retrospective monoinstitutional cohort study. Biomed Res Int. 2015;2015:984528, 8 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2015/984528
12. Walavalkar V, et al. Absence or presence of high-grade squamous intraepithelial lesion in cervical conization specimens. Am J Clin Pathol 2016; 145:96-100. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv007

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de Referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015