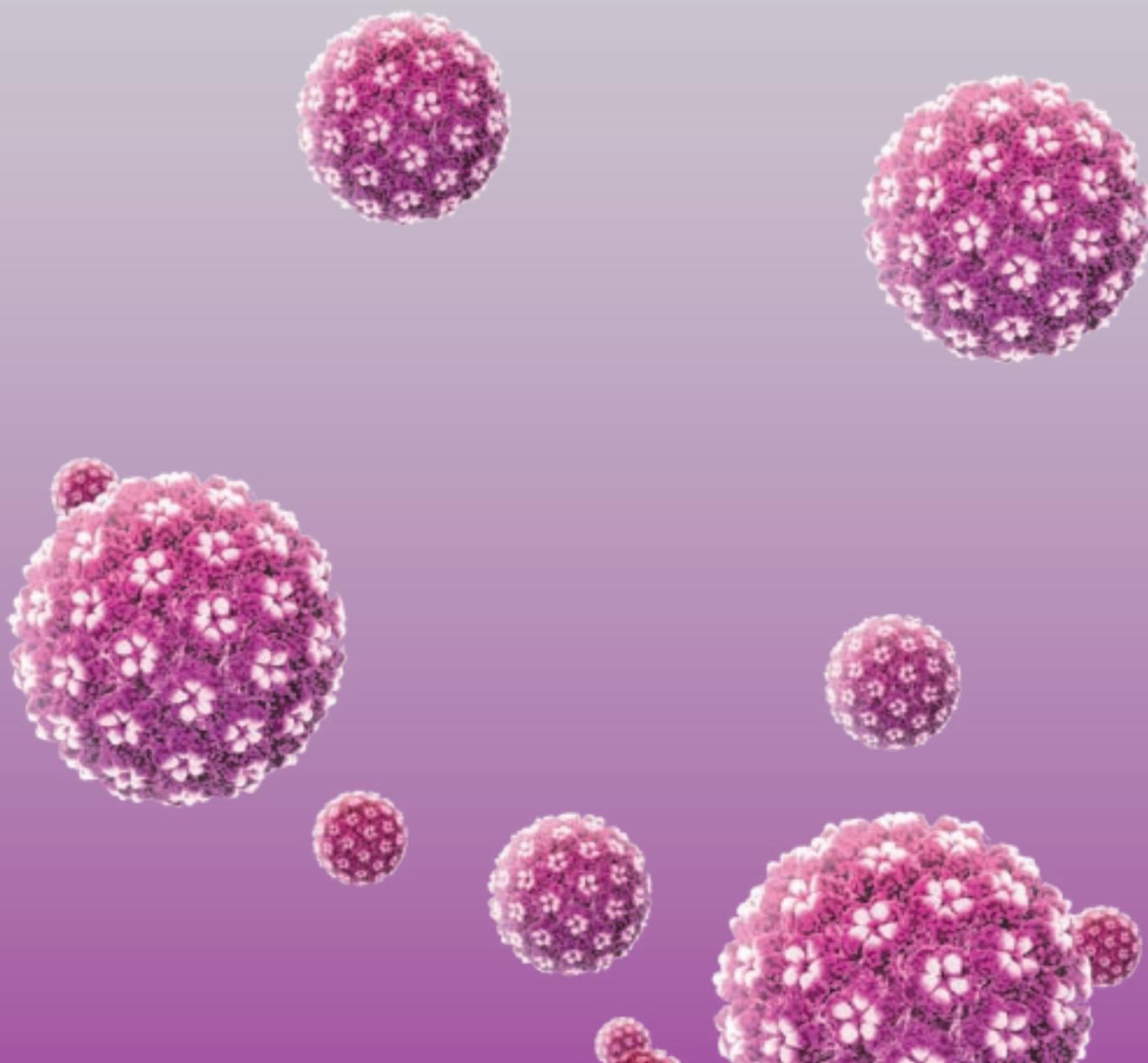


CURSO ONLINE

**VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:
FORMACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**MÓDULO 4.
DIAGNÓSTICO DEL VPH**

Dr. Damián Dexeus
Dr. Javier Cortés

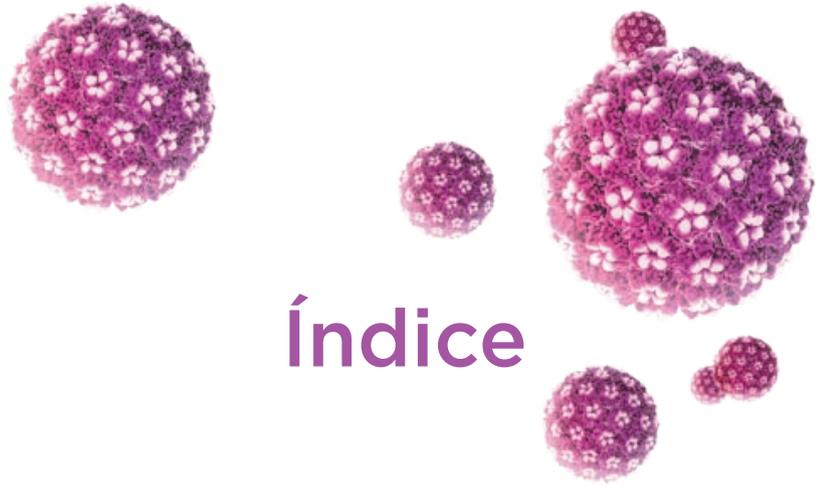


saned.
GRUPO

Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00 Fax: 91 749 95 01
Frederic Mompou, 4A. 08960 Sant Just Desvern (Barcelona).
Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41

© SANED 2017

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del copyright.



Índice

AUTORES	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
1. DETERMINACIÓN DEL ADN/ARN DEL VPH	4
2. MÉTODOS COMPLEMENTARIOS	7
2.1. Citología	7
2.2. Colposcopia	8
2.3. Biopsia	10
3. CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13

AUTORES

Dr. Damián Dexeus

Director Médico. Women´s Health Institute. Barcelona.

Dr. Javier Cortés

Expresidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma de Mallorca.



INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de la citología cervico-vaginal por Papanicolau, elemento básico en el estudio de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello del útero, y su implementación como herramienta fundamental en los programas de cribado del cáncer de cuello uterino, el conocimiento de la histología pero, sobre todo, el rol fundamental que juega el virus del papiloma humano (VPH) en los fenómenos oncogénicos ha abierto la puerta a la aparición de nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino.



OBJETIVOS

Conocer tanto las técnicas de detección del VPH como los diferentes métodos complementarios empleados en el diagnóstico y manejo de las lesiones preinvasoras del cuello uterino.



1. DETERMINACIÓN DEL ADN/ARN DEL VPH

A lo largo de los últimos años se han desarrollado múltiples métodos de detección del virus del papiloma humano (VPH) para su uso tanto en cribado como en aquellas pacientes que presentan alteraciones citológicas ya conocidas, muy especialmente ASC-US.

El VPH no crece en cultivos celulares convencionales y los anticuerpos producidos como respuesta inmunológica frente a los antígenos de la cápside son detectables durante años, por lo que son de poca utilidad para diferenciar las infecciones recientes de las antiguas. Es por ello que las técnicas de detección molecular son más eficaces.

Existen diferentes métodos de detección del VPH que fundamentalmente se diferencian según se basen en la detección del ADN, del ARN o de las proteínas que se sintetizan a partir del ARN^{1,2}. Para la detección tanto del ADN como del ARN se pueden utilizar métodos con amplificación que aumentan la cantidad del ácido nucleico en el procesamiento (PCR y PCR en tiempo real), o bien se pueden utilizar métodos sin amplificación (hibridación).

La detección del papiloma en moco cervical no implica en sentido estricto la infección. La integración del virus en el genoma celular es condición necesaria para que se produzca la infección y la persistencia. La ruptura del genoma vírico en la región E2 y la consiguiente expresión de E6 y E7 son responsables de los efectos celulares que provocan la transformación maligna de la célula. La detección del ARNm de los genes E6 y E7 mediante la técnica de PCR o FISH constituye un test indicativo de la integración celular.

En la actualidad existen en el mercado más de 125 técnicas comercializadas para la detección del VPH con más de 84 variantes de las mismas. De forma general, se pueden diferenciar cuatro tipos:

1. Técnicas de detección de ADN. Tras la extracción de ácidos nucleicos, detectan la presencia de ADN de la región de la cápside o del oncogen E6 del VPH. Pueden ser técnicas denominadas “de consenso” (detectan todos los genotipos pertenecientes a los grupos 1 y 2A) (Tabla 1) o técnicas de genotipado completo (detectan y genotipan los grupos 1 y 2A en su totalidad y el grupo 2B casi al completo). Las técnicas de consenso tienen la ventaja de limitarse a la detección de un grupo reducido de genotipos (VPH-AR), los que tienen mayor impacto en el cribado de cáncer de cuello de útero (CCU). Las técnicas de genoti-



pado completo resultan muy útiles para la realización de estudios epidemiológicos y para estratificar el riesgo al informar del genotipo concreto. También se pueden utilizar en el caso de lesiones clínicas donde no se detecten los genotipos más frecuentes.

2. **Técnicas de detección de ARN.** Tras la extracción de ácidos nucleicos, detectan la presencia de ARNm de los oncogenes E6/E7 del VPH. Pueden ser técnicas “de consenso” o técnicas de genotipado de 5 genotipos pertenecientes al grupo 1 (VPH 16, 18, 31, 33, 45).
3. **Técnicas de hibridación *in situ*.** Su sensibilidad clínica y especificidad son insuficientes.
4. **Técnicas serológicas.** Aunque la serología se utiliza en estudios de eficacia vacunal y epidemiológicos, no puede utilizarse para el diagnóstico rutinario debido a su baja sensibilidad y especificidad.

Tabla 1. Pruebas para la detección del VPH aprobadas por la Food and Drug Administration para su utilización en el cribado poblacional.

- Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA Test (Qiagen Inc., Gaithersburg, Maryland; Estados Unidos) US FDA (2003).
- Cervista HPV HR Test (Hologic, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) US FDA (2009).
- Cobas* 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, California, Estados Unidos) US FDA (2011).
- APTIMA HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, California, Estados Unidos) US FDA (2011).

*Cobas es el único test específicamente aprobado por la FDA para cribado de cáncer de cérvix.

A pesar de la existencia de este ingente número de pruebas disponibles en el mercado, tan solo unas pocas han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) (Tabla 2)³ para su uso en cribado poblacional. No parece viable realizar ensayos controlados aleatorizados longitudinales con todas las pruebas de detección del VPH que se comercializan, por lo que un comité internacional de expertos⁴ propuso en el año 2009 que cualquier prueba que se pretenda utilizar debe ser al menos tan precisa como las técnicas utilizadas en dichos ensayos (*gold standard* o método de referencia: PCR GP5+/GP6+ y captura de híbridos) y muy reproducible para poder utilizarla en el cribado primario de CCU en mujeres de 30 años o más. En concreto, son unos criterios de validación basados en la sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones cervicales. Para que una técnica se pueda validar debe demostrar una sensibilidad y especificidad relativas al *gold standard* de $\geq 0,90$ y $\geq 0,98$ respectivamente.

El uso del test de VPH en el cribado poblacional debe utilizarse en las mujeres de entre 30 y 65 años. No debe utilizarse en las mujeres menores de 30 años, ya que en estas, a pesar de que la prevalencia de VPH es muy elevada, la mayoría de las infecciones se resolverán de forma espontánea en un periodo de dos años^{5,6}.

Tabla 2. Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica. Modificada de Bouvard V et al. (2009).

GÉNERO	GENOTIPOS VPH	COMENTARIOS
Alfapapillomavirus		
1	16	Altamente oncogénico, causa cáncer en varios lugares anatómicos
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Evidencia suficiente de cáncer cervical
2A	68	Evidencia fuerte de cáncer cervical
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Evidencia limitada de cáncer cervical
2B	30, 34, 69, 85, 97	Análogos filogenéticamente a genotipos con evidencia suficiente o limitada
3	6, 11	-
Betapapillomavirus		
2B	5, 8	Evidencia limitada para cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme
3	Otros tipos	

Cabe destacar que desde abril de 2019, el Ministerio de Sanidad ha presentado un nuevo plan de cribado dirigido a mujeres de entre 25 y 65 años. Así, de 25 a 34 años, las mujeres deben someterse a citologías cada tres años, mientras que en las edades comprendidas entre los 35 y los 65 años se realizarán la prueba de determinación del virus del Papiloma humano de alto riesgo. En este último caso, si la prueba es negativa, se repetirá la determinación a los 5 años. Si la prueba es positiva, se realizará una citología.



2. MÉTODOS COMPLEMENTARIOS

2.1. Citología

La aplicación de la citología tal como fue descrita por Papanicolau en 1941 a mediados del siglo XX ha sido el principal instrumento de diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino mediante la detección de lesiones premalignas⁷. Utilizada en los países que disponen de programas de cribado poblacional, ha sido la responsable del descenso del carcinoma de cuello uterino.

El éxito de los programas de cribado citológico reside en alcanzar una amplia cobertura (igual o superior al 75 % de la población) y asegurar la calidad de la citología.

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas mediante el cepillado endo y exocervical. Aquellas células infectadas por el VPH presentan una serie de cambios morfológicos que pueden ser identificados por los citopatólogos. El resultado de este análisis morfológico permite emitir un resultado que orientará al clínico para que este pueda decidir si la mujer presenta o no riesgo de padecer un cáncer en los próximos años y ajustar así el protocolo de seguimiento de dicha paciente.

El gran problema de la citología es su variable y relativamente baja sensibilidad, que se estima en un 75-80 % para la detección del CIN2 positivo en las mejores condiciones de calidad⁸⁻¹¹. Esta relativamente baja sensibilidad se debe a la variabilidad del material obtenido en la toma, a la calidad de la extensión citológica, así como a la capacidad de detección e interpretación por parte de los profesionales. Por lo tanto, es fundamental contar con una muestra de calidad que haya sido obtenida en condiciones técnicas adecuadas.

Sus déficits se corrigen al aplicarla con calidad en un contexto de cribado poblacional bien organizado y con los intervalos adecuados. La contrapartida es que, al reducir en exceso los intervalos en los que se realiza la prueba, se acaba penalizando la eficiencia.



La especificidad de la citología para la detección del CIN2 positivo es alta (alrededor del 95 %) ¹²⁻¹⁵.

Entre las diferentes estrategias que se han planteado para mejorar la calidad de la citología está la citología en monocapa, capa fina o medio líquido. El material obtenido se conserva inmediatamente tras su extracción en un medio líquido que permite su almacenaje y transporte. Hoy sabemos que no mejora el rendimiento de la citología convencional en ningún segmento pero disminuye los casos considerados inadecuados para diagnóstico y acorta el tiempo de lectura al microscopio ¹⁶⁻²⁶.

Muy probablemente el gran valor añadido de la citología líquida es que el material remanente (no se utiliza la totalidad del material para el estudio citológico) permite realizar técnicas adicionales como la determinación de VPH o inmunocitoquímica como la detección de p16/KI67.

Cuando la citología se usa en asistencia, esta debe ser implementada para conseguir elevar su sensibilidad. La combinación de citología y colposcopia simultáneas obtiene un valor predictivo negativo prácticamente del 100 % para detectar CIN2 positivo o carcinoma invasivo ²⁷⁻³⁰.

2.2. Colposcopia

La colposcopia es una técnica descrita por Hinselmann en 1925 basada en la exploración magnificada de los epitelios del cuello del útero, de la vagina y de la vulva.

El objetivo principal de la misma es el diagnóstico de las lesiones preinvasoras e invasoras del tracto genital inferior.

La histología es el sustrato de las imágenes colposcópicas. Es por tanto imprescindible conocer tanto los distintos cuadros histológicos del cuello uterino como sus mecanismos etiopatogénicos.

Se trata de una técnica dinámica que nos permite diferenciar las dos fases fundamentales de la historia natural de la neoplasia cervical. La primera, intraepitelial, en la que de forma predominante se identifican lesiones acetoblancas que no son más que el reflejo de los cambios epiteliales que dificultan o impiden el paso de la luz hasta el estroma. La segunda es la fase invasiva inicial en la que se identifican vasos irregulares, neovasos que aparecen como consecuencia de la liberación de factores angiogénicos por las propias células tumorales.

La colposcopia es muy sensible en la detección de lesiones precursoras del cáncer de cérvix. Sin embargo, es poco específica, ya que no siempre las imágenes colposcópicas anormales son el reflejo de una lesión intraepitelial premaligna. La colposcopia nos permite



clasificar las imágenes, el patrón arquitectural del epitelio, de modo que para una imagen anormal existen diferentes grados. La terminología colposcópica vigente es aquella que fue ratificada por el comité de Nomenclatura de la Federación internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en el congreso de Río 2011 (Tabla 3)¹.

La colposcopia ofrece una elevada sensibilidad para diferenciar el epitelio normal del patológico, así como una mejor especificidad para distinguir L-SIL de H-SIL que para diferenciar normal de anormal. Todo ello viene a refrendar la validez de la actual clasificación colposcópica que distingue entre cambios grado 2, propios de las lesiones H-SIL y cáncer, y cambios grado 1, propios de las L-SIL y normales.

La biopsia dirigida colposcópicamente permite confirmar el diagnóstico antes de efectuar el tratamiento definitivo y se considera el *gold standard* en el diagnóstico de las lesiones preinvasoras e invasoras del cérvix.

Tabla 3. Terminología colposcópica del cuello uterino de la Federación internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en 2011.

<p>Evaluación general</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuada/inadecuada a causa de... (por ejemplo: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz). • Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. <p>Tipos de zona de transformación: 1, 2, 3.</p>
<p>Hallazgos colposcópicos normales</p>	<p>Epitelio escamoso original:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maduro. • Atrófico. <p>Epitelio columnar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ectopía. <p>Epitelio escamoso metaplásico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quistes de Naboth. • Aberturas glandulares y/o criptas glandulares. <p>Deciduosis en el embarazo.</p>
<p>Hallazgos colposcópicos anormales</p>	<p>Principios generales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. • Tamaño de la lesión: número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.
<p>Grado 1 (menor)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelio acetoblanco delgado. • Borde irregular. • Mosaico fino. • Puntillado fino.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 3. Terminología colposcópica del cuello uterino de la Federación internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en 2011. (Continuación)

Grado 2 (mayor)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 sobreelevado.
No específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis). • Erosión. • Solución de Lugol (test de Schiller): positivo/negativo.
Sospecha de invasión	<ul style="list-style-type: none"> • Vasos atípicos. • Signos adicionales: vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.
Hallazgos varios	<ul style="list-style-type: none"> • Zona de transformación congénita. • Condiloma. • Inflamación. • Pólipo (exocervical/endocervical). • Estenosis. • Anomalía congénita. • Anomalías postratamiento. • Endometriosis.

2.3. Biopsia

El diagnóstico final de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se fundamenta en el estudio histopatológico tanto de las biopsias colposcópicas dirigidas como de las piezas quirúrgicas de conización e histerectomía.

Las técnicas de cribado (citología, técnicas moleculares de detección del VPH y colposcopia) utilizan el diagnóstico histológico como patrón de referencia con el que compararse, por lo que es fácil entender la importancia de garantizar la precisión y la excelencia en el diagnóstico histológico.

El primer factor determinante es el propio colposcopista. De él dependerá que la muestra de tejido recogida sea representativa de la lesión observada y que en esta se incluya tanto el epitelio de superficie como el estroma subyacente. Algunos estudios han evidenciado que el aumento del número de biopsias tomadas durante el examen colposcópico se traduce en un incremento significativo de las lesiones intraepiteliales de alto grado diagnosticadas^{31,32}.

Un factor clave para ayudar a una adecuada evaluación por parte del patólogo es la correcta y completa identificación de la muestra, que en el caso de las biopsias escisionales (cono) debe incluir puntos de identificación para una correcta orientación espacial de la pieza.

El procesamiento de la muestra en un laboratorio que cumple con alguno de los sistemas de gestión de calidad es imprescindible, ya que otorga al patólogo el escenario ideal para que este pueda realizar una adecuada lectura e interpretación de la muestra.



3. CONCLUSIONES

El test de detección del VPH se ha convertido en un test de primera línea en los programas de cribado de cáncer de cuello de útero. Conocer sus características, virtudes y limitaciones es imprescindible para su adecuada utilización.

La citología, la colposcopia y la biopsia no han dejado de ser instrumentos fundamentales tanto en el diagnóstico como en el manejo de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lacruz C. Citología de las lesiones intraepiteliales escamosas. En: Lacruz C, Fariña J, eds. Citología ginecológica. De Papanicolau a Bethesda. Madrid: Editorial complutense; 2003. p. 65-87.
2. Lacruz C, Vilaplana E. Citología endocervical. En: Lacruz C, Fariña J, eds. Citología ginecológica. De Papanicolau a Bethesda. Madrid: Editorial complutense; 2003. p. 115-36.
3. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321-22.
4. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124:516-20.
5. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España;2014.
6. Bulkmands NWJ, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MCG, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. *British Journal of Cancer.* 2007;96:1419-24.
7. Papanicolau GN. *Am J Obstet Gynecol* 1941;2(42).
8. Arbyn M, Ronci G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30(5):88-99.

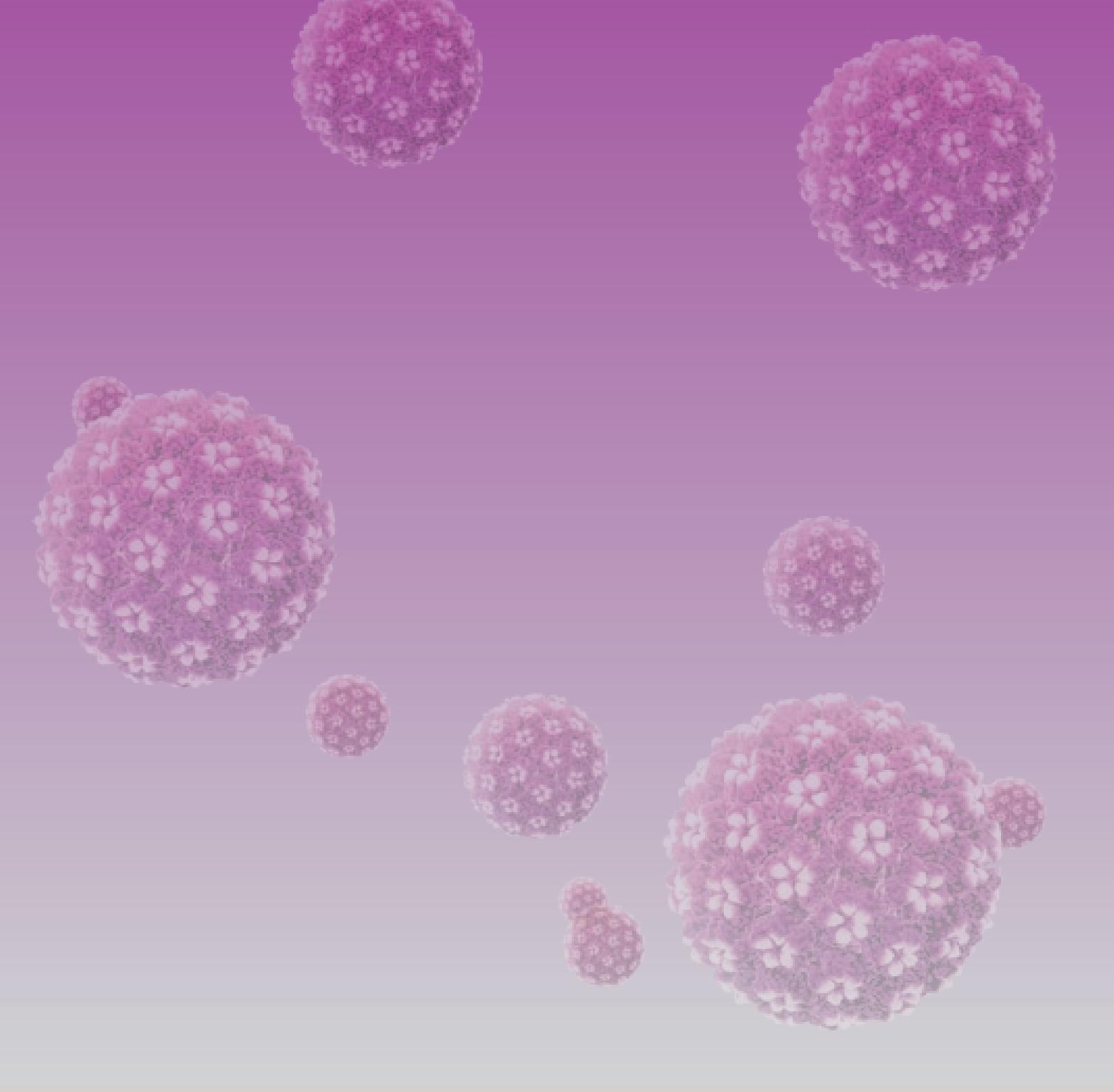


9. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1383-92.
10. Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers AG, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG.*2010;117:1067-73.
11. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1387-96.
12. Puig-Tintore LM. Estudio Cooperativo Español. Ponencia de la IV Reunión de la Sección de Prevención del Cáncer de la SEGO. Valladolid, 1982.
13. Fahey MT. Meta-analysis of Pap-Test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680-9.
14. Nanda K. Accuracy of the Papanicolaou test in screening and follo-up of cervical cytologic abnormalities: A Systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-19.
15. Cuzick J. Management of women who test positive for high risk types of human papillomavirus: The HART study. *Lancet* 2003;362:1871-76.
16. Davey E. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review. *Lancet* 2006;376:122-32.
17. Akamatsu S, Kodama, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol.* 2012;56:370-4.
18. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:167-77.
19. Davey E, D´Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ.* 2007;335:31.
20. De Bekker-Grob EW, de Klok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cytology using Thin Prep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012;23:1323-31.



21. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer*. 1999;87:48-55.
22. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer*. 2001;84:360-6.
23. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HG, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:473-82.
24. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology*. 2013;24:254-63.
25. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:687-97.
26. Wright TC Jr., Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer*. 2014;134:1835-43.
27. Carrera JM, Dexeus S, Coupez F. *Tratado y Atlas de Colposcopia*. Barcelona: Salvat. 1973:228.
28. Puig-Tintoré LM. Detección colposcópica de la neoplasia cervical intraepitelial en mujeres con citología negativa. En: González Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, López de la Osa L. *Avances en Obstetricia y Ginecología*. Barcelona: Salvat. 1984;8:5-12.
29. Dexeus S, Carararch M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(4):269-77.
30. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006.
31. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108:264-72.
32. Nam K, Chung S, Kwak J, Cha S, Kim J, Jeon S, et al. Random biopsy after colposcopy-directed biopsy improves the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Low Genit Tract Dis*. 201;14:346-51.





Patrocinado por

