



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

CONCORDANCIA CITOLÓGICA, HISTOLÓGICA E
INMUNOHISTOQUÍMICA DE LAS NEOPLASIAS
INTRAEPITELIALES
CERVICALES DIAGNOSTICADAS EN EL SERVICIO
DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL
NACIONAL CAYETANO HEREDIA

Nombre del Autor: Rocio del Pilar Chancafe Morgan

Nombre del Asesor: Elena Zoraida Tapia Egoavil

LIMA – PERÚ
2019

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	3
I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. OBJETIVOS	8
III. MATERIAL Y MÉTODOS	9
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12
V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	14
VI. ANEXO	16

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe concordancia citológica, histológica e inmunohistoquímica en las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Tipo y diseño de estudio: Se trata de una propuesta de estudio descriptiva, retrospectiva y transversal. La población estará conformada por todas las biopsias de cérvix con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, que cuenten además con citología cervical, registradas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017.

Respecto a la técnica de recolección de datos será la documentación (revisión de fuentes secundarias) y la herramienta a emplearse será la ficha de recolección de datos basada en los objetivos de estudio, la operacionalización de variables y los antecedentes bibliográficos. Como instrumento se utilizará una ficha de recolección de datos elaborada para fines de la investigación.

Palabras clave: neoplasia, cervical, inmunohistoquímica

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el más notificado en las mujeres (24.1% de los cánceres en las mujeres) y en la población general (14.9% de todos los cánceres); y, es la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres . **(1)** Se origina en el epitelio cervical , manifestándose inicialmente como lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales progresan a cáncer in situ o un cáncer invasor en donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal. **(2,3)**

El virus del papiloma humano (VPH) es una causa necesaria, pero no suficiente, para desarrollar cáncer de cuello uterino. **(4-7)** Se estima que la prevalencia de infección por VPH es de 10.4%, de las cuales aproximadamente el 32% están infectadas por el tipo 16, 18 o por ambos. **(8,9)**

Actualmente, se utiliza un enfoque preventivo de pesquisa de mujeres sexualmente activas por citología cervical con la tinción de Papanicolaou (PAP), el cual a pesar de haber reducido eficientemente la morbilidad y mortalidad del cáncer cervical en los países desarrollados, ocurre todavía con alta frecuencia en las mujeres de los países en vías de desarrollo. **(10-13)** La mayoría de carcinomas cervicales invasores y sus precursores contienen tipos de VPH denominados de “alto riesgo”, de los cuales el más frecuente es el 16. **(14)**

El sistema Bethesda para reporte de citología cervical establece criterios diagnósticos. El LIE-BG incluye células aisladas o en grupos, con cambios nucleares en células escamosas superficiales o intermedias maduras. El agrandamiento nuclear debe ser más de 3 veces la superficie del núcleo de una célula intermedia normal, por lo que da lugar a una relación núcleo-citoplasma (N:C) baja pero ligeramente aumentada. Además, irregularidad de la membrana nuclear, con escotaduras e hiper cromasia. Dentro de esta categoría diagnóstica se encuentran también, los coilocitos, que se componen de una amplia zona perinuclear clara bien delimitada y un anillo periférico de citoplasma densamente teñido, que constituye un signo citopático viral característico pero no indispensable para el diagnóstico de LIE-BG . **(14,15,16)**

En cuanto al LIE-AG , las células son más pequeñas y más inmaduras, se distribuyen en láminas o en agregados seudosincitiales hiper cromáticos , de cromatina grumosa pero con un área considerablemente menor de citoplasma, lo cual aumenta la relación núcleo-citoplasma. El contorno nuclear es bastante irregular con indentaciones prominentes. En general, el LIE-AG incluye displasia moderada , severa y carcinoma in situ . **(14,17)** Por su parte, en el examen histológico, considerado el método diagnóstico clave de las lesiones preinvasivas de cuello uterino, las lesiones cervicales se clasifican según los criterios de Richart en neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) de grado 1, la expresión morfológica de la infección transitoria por el VPH, y las NIC de grado 2 y 3, que se consideran auténticas neoplasias, en fase preinvasora. **(10)**

Durante el pasar de los años, la terminología utilizada en las biopsias de cérvix ha ido variando y se han establecido sinónimos entre los diferentes sistemas utilizados para clasificar las lesiones cervicales . En la última actualización de la OMS del año 2014, se considera el término LIE como sinónimo de NIC para reporte de biopsias de cérvix . **(18)**

El LIE-BG comprende histológicamente el NIC1, que se caracteriza por una proliferación de células basales y parabasales que no se extienden más allá del tercio del epitelio con hipercromasia nuclear, relación núcleo-citoplasma incrementado ,irregularidad de la membrana nuclear y presencia de una halo bien definido alrededor del núcleo que corresponde a atipia coilocítica. Puede presentar mitosis, pero éstas están confinadas al tercio inferior , mientras que en los dos tercios superiores las células logran madurar y presentan citoplasma. **(18)**

El LIE-AG comprende histológicamente al NIC2 y al NIC3 con pobre reproducibilidad interobservador , con más de la mitad de las biopsias diagnosticadas como NIC 2 que en la escisión de la lesión tuvieron un diagnóstico final de NIC3. Las células tienen agrandamiento nuclear, irregularidad de membrana y una relación núcleo- citoplasma aumentada acompañada de figuras de mitosis . Cuando la proliferación de estas células comprenden los dos tercios inferiores se designa como NIC2y cuando abarca hasta el tercio superficial , un NIC3. **(7, 18)**

Sumado al estudio citológico e histológico, existen ciertos estudios de inmunohistoquímicos complementarios que nos permiten establecer con mayor precisión la presencia de neoplasia intraepitelial cervical. Estudios recientes muestran que la sobreexpresión relacionada con el VPH de p16INK4A, un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina, es fundamental para el desarrollo de neoplásicas cervicales, como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y carcinoma escamoso invasivo. **(19)**

Aún cuando se utilicen dolo dos categorías de LIE, existe una discrepancia general ente los patólogos respecto al LIE-BG y el LIE-AG de los extendidos citológicos cervicales que varía de 10 a 15% . El estudio citológico también puede discrepar con el histológico ; entre el 15 y el 25% de las mujeres con hallazgos de LIE-BG presentan LIE-AG(NIC 2 o NIC3) en el estudio citológico. No obstante hay que recordar la citología cervical es un estudio de tamizaje y se debe de poner énfasis en la sensibilidad. **(14)**

Ante esta variable reproducibilidad inter-observador en el diagnóstico, tanto histológico como citológico, de las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) del cuello uterino, muchos investigadores han buscado un marcador con alta especificidad y sensibilidad para lograr más objetividad en el diagnóstico de estas lesiones inmunohistoquímica de la proteína p16 . **(20,21)**

Éste sería un marcador específico de células escamosas displásicas y neoplásicas; tanto en material tisular incluido en parafina como en preparados citológicos Otros trabajos han encontrado una alta asociación entre la sobreexpresión de la p16 y la presencia de HPV de alto riesgo (HPV-AR) **(20)**

Otro marcador ampliamente disponible para la evaluación inmunohistoquímica en varias lesiones en el cuello uterino es un antígeno asociado a la proliferación, Ki-67, el cual es una proteína no histónica, no específica para la fase del ciclo celular y que generalmente se expresa en la segunda o tercera capa parabasal y raramente en la capa basal del epitelio escamoso cervical. Entre los diversos métodos de evaluación Ki-67, la evaluación cualitativa de las células Ki-67 + en los dos tercios superiores de la capa epitelial es superior a la reacción en cadena de la polimerasa del VPH en la detección de lesiones neoplásicas cervicales debido a una mayor especificidad; Las células Ki-67 + no están presentes en los dos tercios superiores de la capa epitelial en los casos de infección por VPH subclínica. En condiciones normales Ki-67 se expresa en la capa suprabasal del epitelio cervical, aparece en las capas superiores y es más intensa a medida que se incrementa el grado de displasia. Diversos estudios han comprobado que la progresión tumoral se asocia a un aumento de proliferación celular y que la expresión de Ki-67 constituye un potencial indicador pronóstico en las lesiones premalignas del cérvix **(19)**

Gago I, en Nicaragua en el 2015 presento su tesis titulada “Correlación Citocolposcópica e Histopatológica de Lesiones Pre e Invasivas de Cuello Uterino en las pacientes que acuden a la Consulta Ginecológica del Centro de Salud Francisco Morazán, Managua I semestre de 2015”, una investigación se compararon las pruebas de tamizaje de PAP y colposcopia con la biopsia y se estableció el grado de correlación y por lo tanto la sensibilidad de las mismas en las diferentes lesiones. De los 100 casos estudiados se halló que la correlación entre PAP y biopsia es buena para detectar lesiones de alto grado; se reportó 69 casos de LIEBG por citología de los cuales se confirmaron 40 para un 57%, 22 casos de LIEAG se confirmaron por biopsia 16 para un 72.7% . De 27 casos de LIEAG, 25 se confirmaron por biopsia para un 92.5% y 1 caso de carcinoma invasor por colposcopia el cual se confirmó por biopsia. **(22)**

Nápoles M ,en el 2009 en Cuba publicó “Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones” , una investigación prospectiva y abierta en un grupo de 205 mujeres con el diagnóstico citológico de neoplasia intraepitelial cervical. Al comparar el diagnóstico citológico con el resultado de la biopsia coincidió en el 97,3 % en las lesiones de alto grado y en el 90,9 % para las de bajo grado. En ocho de cada 10 mujeres con una lesión de bajo grado (NIC I) se detectó la presencia del VPH y en siete de cada 10 de las que presentaban una lesión de alto grado (NIC II - III). **(12)**

García A y colaboradores en el 2008 , en Argentina publicaron “INMUNOHISTOQUIMICA DE LA PROTEINA p16INK4a EN BIOPSIAS Y EXTENDIDOS CERVICOVAGINALES Y SU RELACION CON HPV POR PCR “ con el objetivo de correlacionar los hallazgos cito/histológicos con la expresión de p16 y el subtipo de HPV por PCR. Se estudiaron 95 biopsias de cuello uterino y 4 legrados endocervicales de 99 individuos, y 30 extendidos cervicovaginales de otros 30 individuos, que se dividieron según el diagnóstico morfológico. Se observó marcación positiva para p16 en 1/35 biopsias (2.9%) y 1/11 extendidos (9%) en los grupos sin

HPV ni displasia; 16/25 biopsias (64%) y 6/10 extendidos (60%) en aquellos con lesión de bajo grado y 38/39 biopsias (97.4%) y 8/9 extendidos (89%) en los grupos con lesión de alto grado y carcinoma escamoso. Concluyeron que la expresión de p16 presenta alta correlación con el diagnóstico cito/histológico y alta asociación entre la marcación difusa y la presencia de HPV de alto riesgo. (20)

Izzeddin R y colaboradores en el 2008 , en Venezuela publicaron “Utilidad de la detección inmunocitoquímica de p16, en el diagnóstico diferencial de lesiones reactivas y neoplásicas en muestras de citología cervical” , con la finalidad de determinar la utilidad del p16 en el diagnóstico preciso y diferencial entre lesiones reactivas y neoplásicas, a partir de una serie de 40 muestras de citología cervical, con correlación con el diagnóstico histológico respectivo. Se evidenció que la mayor positividad de p16 (67%) correspondió a los casos con LEI-AG, mientras que sólo 13% de los casos con LEI-BG fueron positivos a la inmunotinción para p16. Esto sugiere que en casos dudosos, el p16 puede ser usado para la confirmación del diagnóstico y además, puede ayudar a predecir la minoría de casos con LEI-BG que presentan mayor riesgo a progresar a LEI-AG y eventualmente a carcinoma invasor. (10)

Aoyama Ch y colaboradores en el 2005, en Estados Unidos hicieron una publicación “Histologic and Immunohistochemical Characteristics of Neoplastic and Nonneoplastic Subgroups of Atypical Squamous Lesions of the Uterine Cervix” , donde determinaron las características histológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones de cérvix con atipia escamosa , tanto las que resultaron ser neoplásica como no neoplásicas.

Se se evaluaron 37 biopsias de casos de lesión escamosa atípica y se compararon los resultados entre grupos neoplásicos (19 casos) y no neoplásicos (18 casos), que se determinaron en función del seguimiento de los hallazgos histopatológicos. Mitosis, patrón de crecimiento nuclear vertical, sin halo perinuclear, borde citoplasmático indistinto, células primitivas en el tercio superior de la capa escamosa, p16 + células en los dos tercios superiores de la capa escamosa, y Ki-67 + células en los dos tercios superiores del epitelio escamoso fue un indicador significativo para las lesiones neoplásicos , de los cuales 16 (84%) tenía 5 o más de estos 7 indicadores. (19) Estos hallazgos refuerzan el hecho que estos dos inmunomarcadores permiten confirmar el diagnóstico definitivo de lesiones neoplásicas que pueden resultar no concluyentes en la citología y la histología.

Ante estos antecedentes y la revisión del tema, notamos claramente la presencia de casos que resultan dudosos para neoplasia cervical. Es importante hacer una correlación entre los métodos diagnósticos utilizados actualmente.

Basándome en lo antedicho, el objetivo del presente estudio es evaluar en nuestro medio la correlación entre el diagnóstico citológico e histopatológico de diversas lesiones escamosas del cuello uterino, y la determinación con estudios de inmunohistoquímica de la correlación de esta inmunomarcación con la detección del HPV en un grupo seleccionado de casos.

II. OBJETIVOS

Formulación del problema

¿Existe concordancia histológica, citológica e inmunohistoquímica en las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia?

Objetivo general:

- Determinar si existe concordancia citológica, histológica e inmunohistoquímica en las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Objetivos específicos:

- Describir los hallazgos citológicos de las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia de cérvix en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia
- Describir los hallazgos inmunohistoquímicos de las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia de cérvix en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia
- Determinar si existe concordancia entre los hallazgos citológicos, histológicos e inmunohistoquímicos en las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia

III. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Diseño del estudio:

El presente estudio será descriptivo retrospectivo de corte transversal. La investigadora se limitará a observar y luego evaluar la concordancia que existe entre los resultados histológicos de las biopsias de cérvix con los resultados citológicos e inmunohistoquímicos procedentes de la misma paciente.

B) Población:

Todas las muestras de biopsias de cérvix con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical , que cuenten además con citología cervical ,registradas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

Criterio de inclusión:

- Muestra de biopsia de cérvix que también cuente con estudio de citología cervical en el Servicio de Anatomía Patológica del HNCH.
- Muestra de biopsia de cérvix cuyos tacos de parafina tengan suficiente muestra para realizar los estudios de inmunohistoquímica

Criterios de exclusión

- Muestras de biopsia de cérvix de características normales.
- Muestras de biopsia de cérvix con muestra insuficiente para estudio de inmunohistoquímica.
- Muestra de biopsia de cérvix de pacientes que presenten antecedente de radioterapia y/o quimioterapia.
- Extendidos de citología cervical con presencia de microorganismos.

C) Muestra

Unidad de Estudio:

Muestra de biopsia de cérvix con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical , que cuente con citología cervical ,registrada en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

Tipo y técnica de muestreo:

El tipo de muestreo será intencional, de muestras de biopsia tomadas de Enero 2016 a Diciembre 2017.

Tamaño de la Muestra:

Según reportes del Hospital Nacional Cayetano Heredia aproximadamente al mes existen 10 muestras de biopsia cervical con estudio de citología previa, por lo que para el periodo de estudio se contara con un total aproximado de 240 muestras, dato que será tomado como referencia para el presente estudio.

D) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE MEDICIÓN
Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)	Se refiere a proliferación de células displásicas en el epitelio cervical asociados a cambios virales por Virus HPV.	Se refiere al diagnóstico histopatológico de NIC en las biopsias de cérvix incluidas en el estudio.	Cualitativa	Ordinal	- NIC1 - NIC2 - NIC3
Lesión intraepitelial escamosa (LIE)	Se refiere a presencia de células displásicas y/o cambios virales por Virus HPV en extendidos citología cervical.	Se refiere al diagnóstico citológico de LIE en las citologías de cérvix incluidas en el estudio.	Cualitativa	Ordinal	- LIE- BAJO GRADO - LIE- ALTO GRADO
Marcador de inmunohistoquímica (KI67)	Antígeno asociado a progresión tumoral y a un aumento de proliferación celular.	Se refiere a la inmunomarcación en las biopsias de cérvix incluidas en el estudio.	Cualitativa	Nominal	- Positivo (marcación en la capa suprabasal) - Negativo (marcación en la capa basal)
Marcador de inmunohistoquímica (p16)	Marcador específico de células escamosas displásicas y neoplásicas.	Se refiere a la inmunomarcación en las biopsias de cérvix incluidas en el estudio.	Cualitativa	Nominal	- Positivo(en los 2/3 superiores del epitelio) - Negativo
Concordancia citológica, histológica e inmunohistoquímica	Correspondencia o conformidad entre la citología, histología e inmunohistoquímica	Se refiere a la interpretación del valor Kappa de concordancia entre las variables	Cualitativa	Nominal	- Buena - Mala

E) Procedimientos y técnicas:

Procedimiento:

De la presentación y registro: en primer lugar el protocolo de investigación será presentado a la oficina de recepción de la Facultad de Medicina de la UPCH. Posterior a ello será presentado a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación y así obtener la aprobación del proyecto y permisos necesarios para realizar la ejecución del estudio.

De la ejecución de la investigación: Se coordinará con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia para la obtención de los registros de solicitudes de anatomía patológica de las pacientes con biopsias de cérvix analizados durante el periodo de enero del 2016 a diciembre de 2017. Posterior a ello, se iniciará el proceso de recolección de datos, el cual estará a cargo de la investigadora, garantizando así la veracidad de la información obtenida. Luego de recolectar la lista de biopsias de cérvix, se investigara con el nombre de la paciente, el antecedente de citología cervical en el sistema informático del Servicio de Anatomía Patológica.

Luego se procederá con el acopio de información registrada en la ficha de recolección de datos. Posteriormente, se revisará cada una de las láminas histológicas y sus respectivos tacos de parafina garantizando que cuenten con suficiente tejido para realizar los estudios de inmunohistoquímica.

Elegidos los tacos de parafina, se realizará los marcadores inmunohistoquímicos de Ki67 y p16, con su posterior interpretación. Concluido este procedimiento se organizará la información en una base de datos para su posterior interpretación y análisis.

Técnica e instrumento:

La técnica de recolección de datos será la documentación (revisión de fuentes secundarias) y la herramienta a emplearse será la ficha de recolección de datos basada en los objetivos de estudio, la operacionalización de variables y los antecedentes bibliográficos. Esta ficha estará conformada por 3 secciones, las cuales contienen:

1. Características generales: se registrara la edad de la paciente, antecedente de neoplasia intraepitelial cervical, de quimioterapia o radioterapia.
2. Características histopatológicas: diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial cervical .
3. Características citológicas: diagnóstico citológico de Lesión intraepitelial escamosa.

4. Resultado de inmunohistoquímica: positividad para los marcadores de inmunohistoquímica de Ki67 y p16.

F) Aspectos Éticos

Para el desarrollo de la presente investigación se tomarán en cuenta los siguientes aspectos éticos:

- El diseño retrospectivo del estudio no requiere la participación directa de las pacientes, ya que la técnica de recolección se basará en la revisión de reportes histopatológicos de cada paciente. Frente a ello no será necesaria la firma de un consentimiento informado.
- Para salvaguardar la confidencialidad de la información, no se registran datos personales (nombres apellidos), la identificación de cada paciente será a través de códigos.
- Por último, de llegar a una fase de publicación en una revista o medio electrónico, nadie ajeno a la investigación tendrá acceso a la información recolectada.

G) Plan de análisis:

Para variables cualitativas se obtendrán frecuencias absolutas (n) y relativas (%) y para el grado de concordancia entre las variables se determinará el valor kappa.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Clifford GM, Gallus S et al. HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366(9490):991-998
- (2) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
- (3) López A, Lizano M y col. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* 1 (2006): 31-55
- (4) Ochoa FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *GAMO* 2014;13:308-15
- (5) World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2th edition, World Health Organization 2014.
- (6) Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Feb;18 Suppl 1:s5-s13.

- (7) Blustein Kurman RJ, Ellenson LH y col. Patología del Tracto genital Femenino de Bluastein. Editorial Amolca ; 2014, 7ma edición p193-203
- (8) Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, A et al. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Peru. Summary Report 2016-02- 26.
- (9) Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, 2013
- (10)Izzeddin R, Ladera MF y col. Utilidad de la detección inmunocitoquímica de p16, en el diagnóstico diferencial de lesiones reactivas y neoplásicas en muestras de citología cervical. Salus Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud . Universidad de Carabobo. 2008; 12(3): 45-51
- (11)Datta SD1, Koutsky LA et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. Ann Intern Med. 2008 Apr 1;148(7):493-500.
- (12)Sarduy M. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones Rev Cubana Obstet Ginecol 2009; 35(1) : 1-11
- (13)Garcia S, Dominguez M y col. Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León: estudio poblacional. Ginecol Obstet Mex. 2017 abril;85(4):217-223
- (14)Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Chicago . Springer; 2015, 3th edition p 97-121
- (15)Cibas E, Ducatman B. Cytology. Diagnostic Principles and clinical correlates. Philadelphia,. Elsevier ; 2010, 3th edition p 35-45
- (16)Vandenbusche C, Ali S. Atlas of gynecologic cytopathology. New York, Dermosmedical; 2016 , p30-35
- (17)Koss L, Melamed M. Koss”Diagnostic Cytology. New York Lippincott Williams ; 2010 , 5th edition p 185-190
- (18)Kurman RJ, Carcangiu ML, et al. WHO Classification of tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. International Agency for Research on Cancer , 2014
- (19)Aoyama C, Liu P et al. Histologic and Immunohistochemical Characteristics of Neoplastic and Nonneoplastic Subgroups of Atypical Squamous Lesions of the Uterine Cervix. Am J Clin Pathol 2005;123:699-706
- (20)Garcia A, Falcoff N y col. INMUNOHISTOQUIMICA DE LA PROTEINA p16INK4a EN BIOPSIAS Y EXTENDIDOS CERVICOVAGINALES Y SU RELACION CON HPV POR PCR MEDICINA (Buenos Aires) 2008; 68: 428-432
- (21)Liu Y, Sultan K. et al Using P16 Immunohistochemistry to Classify Morphologic Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: Correlation of Ambiguous Staining Patterns with HPV Subtypes and Clinical Outcome Human Pathology (2017),1-22

(22) Gago IG, Fernandez JF y col. Correlación Citocolposcópica e Histopatológica de Lesiones Pre e Invasivas de Cuello Uterino en las pacientes que acuden a la Consulta Ginecológica del Centro de Salud Francisco Morazán, Managua I semestre de 2015. TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MÉDICINA Y CIRUGIA. 2017

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Recursos	Materiales	Cantidad	Costo/unidad	Costo total
BIENES	Papel bond A4	2 millares	S/. 30.00	S/. 30.00
	Fólderres	5 unidades	S/. 0.70	S/. 3.50
	Lápiz	1 caja	S/5.00	S/. 5.00
	Archivador	3 archivadores	S/. 9.00	S/. 27.00
	Tablero	2 unidades	S/. 6.50	S/. 13.00
	Otros bienes	-	-	S/. 100.00
SERVICIOS	Movilidad local	-	-	S/. 250.00
	Telefonía celular	-	-	S/. 100.00
	Fotocopias e Impresiones	-	-	S/. 150.00
HONORARIOS DEL PERSONAL	Estadístico	-	S/. 950.00	S/. 950.00
	Recolector de datos	-	S/. 350.00	S/. 350.00
	Digitador	1 mes	S/. 250.00	S/. 250.00
			TOTAL	S/. 2,228.50

El estudio será financiado por el investigador evitando así algún costo económico a la institución hospitalaria.

Cronograma

N°	ACTIVIDADES	2018-2019						
		MAYO	JUNIO	AGOST	SET	OCTU	NOV	DIC
1	Revisión bibliográfica	X	X					
2	Elaboración del proyecto			X				
3	Revisión del proyecto			X				
4	Presentación de autoridades				X			
5	Preparación del material de trabajo				X			
6	Selección de la muestra					X		
7	Recolección de datos					X		
8	Verificación de información					X		
9	Evaluación de la ejecución					X		
10	Tabulación de datos					X	X	
11	Codificación y preparación de datos para análisis						X	
12	Análisis e interpretación							X
13	Redacción informe final							X
14	Impresión y presentación del informe final							X

VI. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

**CONCORDANCIA CITOLÓGICA, HISTOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA
DE LAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES
CERVICALES DIAGNOSTICADAS EN EL SERVICIO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA DEL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA**

Fecha: ____/____/____

1. Características generales:

Edad de la paciente: _____ años

Antecedente de Cáncer de cérvix: SI () NO ()

Antecedente de quimioterapia o radioterapia : SI () NO ()

2. Características histopatológicas de las biopsias de cérvix:

CÓDIGO DE BIOPSIA: _____

Diagnóstico histopatológico de NIC: SI () Especificar 1 () 2 () 3 ()
NO ()

3. Características de citología cervical :

CÓDIGO DE CITOLOGÍA: _____

Diagnóstico citológico de LIE :

SI () Especificar BAJO GRADO () ALTO GRADO ()

NO ()

Presencia de Microorganismos SI () NO ()