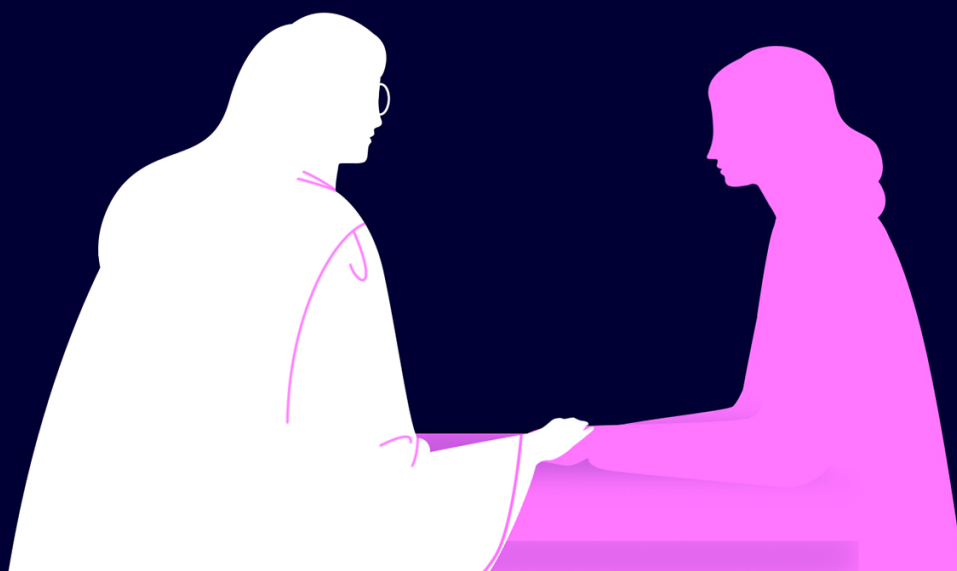


CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 4C

GESTIÓN DEL CRIBADO:
MANEJO CLÍNICO / SEGUIMIENTO
DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

MARTA DEL PINO, MD, PHD

Marta del Pino es médico y doctora en medicina actualmente trabajando como consultora de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínic de Barcelona. Realizó su proyecto de posdoctorado sobre el VPH en el Departamento de Patología Molecular de la Vrij Universiteit Medisch Centrum de Ámsterdam, Países Bajos, y tiene un Máster en Estadística y Epidemiología por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Desde 2013 es profesora adjunta en la Facultad de Medicina de la Universitat de Barcelona, España, acreditada por AQU y ANECA. La Dra. del Pino es miembro e investigadora del Grupo de Investigación Consolidado ("Fisiopatología de la Reproducción Humana" ref: 2009 SGR1099) reconocido por "l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya". Sus intereses se centran en los cánceres del tracto genital inferior relacionados con el VPH. Participó en ensayos de vacunación contra el VPH y desde entonces, en el estudio de biomarcadores relacionados con la detección y progresión de lesiones asociadas al VPH.

La Dra. del Pino es miembro de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) y de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical (IFCPC). Desde sociedades nacionales a internacionales, ha liderado y colaborado en el desarrollo de guías nacionales sobre enfermedades relacionadas con el VPH y vacunación contra el VPH. Actualmente está participando en el desarrollo de los

estándares internacionales de control de calidad de la colposcopia y forma parte del comité autonómico que está desarrollando y configurando el programa de detección del cáncer de cuello uterino en Cataluña.

AURELI TORNÉ, MD, PHD

Aureli Torné es médico y doctor en medicina, actualmente es el Jefe de la Unidad de Ginecología Oncológica y Consultor Senior del Hospital Clínic de Barcelona y es profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, España, acreditado por la AQU.

Miembro de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) donde ha ocupado los cargos de Vocal, Secretario, Presidente y posteriormente Expresidente. También fue miembro del Consejo de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en el Comité de Nomenclatura. En ambas sociedades científicas, ha participado, coordinado y liderado múltiples guías clínicas y documentos de consenso a nivel nacional e internacional.

El Dr. Torné es miembro investigador del Grupo de Investigación Consolidado ("Fisiopatología de la Reproducción Humana" ref: 2009 SGR1099) reconocido por "l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya". Su actividad como investigador

ha generado varios artículos de revistas indexadas en la Web of Science y otros capítulos de libros. El Dr. Torné ha participado como editor o coeditor en seis libros, y ha organizado, como director, múltiples cursos y congresos nacionales e internacionales.

El Dr. Torné promovió la creación de un grupo de investigación traslacional sobre el virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones premalignas y malignas del tracto anogenital. Es investigador de los ensayos de fase III que permitieron la autorización de la vacuna contra el VPH y de estudios sobre vacunas terapéuticas.

SILVIA DE SANJOSÉ, MD, PHD

Silvia de Sanjosé es MD, PhD con más de 30 años de experiencia en epidemiología del VPH y cánceres asociados. Ejerció como Presidenta de la Sociedad Internacional del Virus del Papiloma durante el periodo 2015-2018, y ha sido Copresidenta de las conferencias (virtuales) de Ciudad del Cabo, Sydney y Barcelona de la IPVS. Posee experiencia en grandes estudios internacionales relacionados con el genotipado del VPH en todo el mundo y ha participado en el desarrollo de guías de detección del VPH para el cáncer de cuello uterino en España y en Cataluña. Anteriormente, trabajó en la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y en el Instituto Catalán de Oncología. Actualmente, ejerce como consultora para US NCI y PATH. La Dra. de Sanjosé lidera equipos que trabajan para evaluar el uso de la inteligencia artificial aplicada a imágenes de cuello uterino. También participa en estudios que brindan información sobre la asociación entre el VPH y el VIH en la carcinogénesis de cuello uterino aplicada a las estrategias de detección. Es profesora afiliada del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Washington.

KANAN DESAI, MD, MPH

Kanan Desai es M.D., MPH con alrededor de diez años de experiencia en epidemiología y salud pública en países en vías de desarrollo. Actualmente trabaja como científica en el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. Su trabajo se centra en el desarrollo de nuevas tecnologías de cribado del cáncer de cuello uterino asequibles, escalables y sostenibles en entornos de bajos recursos, incluido el auto-muestreo para la prueba del VPH con genotipado parcial y evaluación visual automatizada (EVA). En su puesto actual, ha dirigido estudios de campo comunitarios en Nigeria e India. Anteriormente trabajó en la India con UNICEF y el Ministerio de Salud en proyectos de refuerzo del sistema de salud relacionados con el saneamiento de aguas y la higiene en las instalaciones de salud, así como en el ámbito de la salud reproductiva e infantil.

REVISORES:

MURAT GULTEKIN, MD, ESGO PREVENTION AND ADVOCACY COMMITTEE CHAIR

Hacettepe University Faculty of Medicine, Division of Gynecological Oncology, Ankara, Turkey

PEKKA NIEMINEN, ASS. PROFESSOR, CHIEF PHYSICIAN

Dept. Obst & Gyn, Helsinki University Hospital, President of the European Federation for Colposcopy, Finland

INTRODUCCIÓN

Las mujeres con resultados anómalos en el cribado deben ser derivadas para que se les practique una colposcopia y una posible biopsia, o bien someterse a un seguimiento con citología, pruebas del VPH o pruebas conjuntas durante un periodo de tiempo variable hasta que se confirme o se descarte la existencia de lesiones premalignas. Dado que las lesiones HSIL/CIN3 son un precursor directo del cáncer de cuello uterino, su detección es la mejor vía para evaluar la eficacia del cribado y, a su vez, orientar la conducta clínica. En determinadas situaciones clínicas, no hay pruebas clínicas suficientes para evaluar el riesgo de HSIL/CIN3. Por lo tanto, en algunos casos la orientación clínica expuesta en este capítulo se basa en el riesgo de HSIL/CIN2-3.

Las mujeres tratadas de HSIL/CIN2-3 tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en comparación con la población general, incluso después de un tratamiento adecuado. Así pues, se recomienda un seguimiento a largo plazo después del tratamiento para detectar lesiones persistentes/recurrentes que puedan evolucionar hacia cáncer de cuello uterino.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Tener un alto nivel de comprensión de las estrategias actuales para el manejo de los resultados citológicos anómalos.
- Reconocer las situaciones (y poblaciones) especiales con manejo específico de los resultados citológicos anómalos.
- Comprender las estrategias para el tratamiento de los resultados histológicos anómalos.
- Sensibilizar sobre los riesgos de premalignidad tras el tratamiento y la necesidad de seguimiento.
- Comprender las estrategias para reducir el riesgo de recurrencia/persistencia después del tratamiento de HSIL/CIN2-3.

MANEJO CLÍNICO

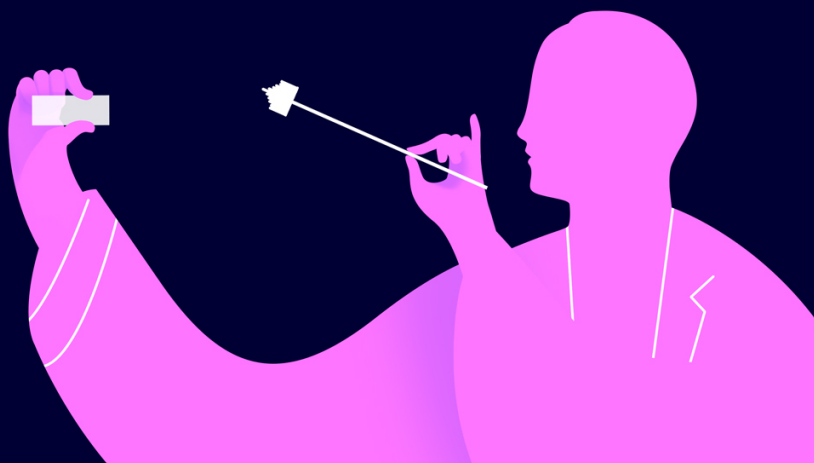
UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.1 Resultados de la citología insatisfactoria o inflamatoria

Una citología se considera no satisfactoria cuando más del 75% de las células escamosas no se visualizan con claridad [1]. Esta alteración se describe en el 0,3-1% de las citologías. Las principales causas son inflamación intensa, celularidad hemática (más del 75% de la extensión), insuficiente celularidad y mala fijación. La presencia en una citología de una excesiva inflamación o hemorragia disminuye su sensibilidad por lo que aumenta la probabilidad de infradiagnosticar lesiones premalignas cervicales. Estas situaciones son más frecuentes en la toma convencional que en la citología en medio líquido puesto que esta última minimiza el número de muestras inadecuadas por estas causas.

En algunas situaciones el informe de la citología de cribado indica la ausencia de células de la zona de transformación o células endocervicales, lo cual no es criterio para repetir la citología, siempre que esta sea satisfactoria.



CITOLOGÍA CONVENCIONAL

Se recomienda repetir la citología en 2-4 meses. En caso de atrofia, inflamación o diagnóstico de infección específica se debe realizar el tratamiento pertinente antes de repetir la toma de la muestra [2].

En caso de 3 citologías no satisfactorias consecutivas se recomienda realizar una prueba de VPH y actuar según el resultado [3]. Si no se dispone de prueba VPH la paciente debe ser remitida a colposcopia [4].

Cuando la citología muestra ausencia de células endocervicales o células metaplásicas escamosas y su resultado es negativo, se recomienda seguir con el cribado de rutina. En estos casos no está indicado ni repetir la toma ni realizar una prueba de VPH como triaje [5].

CITOLOGÍA EN MEDIO LÍQUIDO

Se recomienda repetir la toma citológica en 2-4 meses.

Realizar una prueba de VPH “réflex” en la misma muestra no es aceptable. Una prueba VPH negativa en el contexto de una citología no satisfactoria puede reflejar una muestra inadecuada. No se ha validado la interpretación del resultado de VPH en el contexto de celularidad insuficiente.



Resultados negativos en pruebas de VPH que no están aprobadas por la FDA para ser utilizadas como prueba única de cribado no deben considerarse válidos en ausencia de una citología adecuada. En estos casos no deben interpretarse como una prueba primaria de VPH negativa y se debe repetir o realizar un co-test (prueba VPH y citología) [5].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE CRIBADO CON PRUEBA VPH POSITIVA Y CITOLOGÍA “REFLEX” NO SATISFACTORIA

Repetir la citología después de 2-4 meses.

Derivar a colposcopia.

¿lo sabías?

En algunos países se ha aceptado remitir a colposcopia a las mujeres con una prueba del VPH positiva con genotipo 16/18, sin necesidad de repetir la citología.

MANEJO CLÍNICO

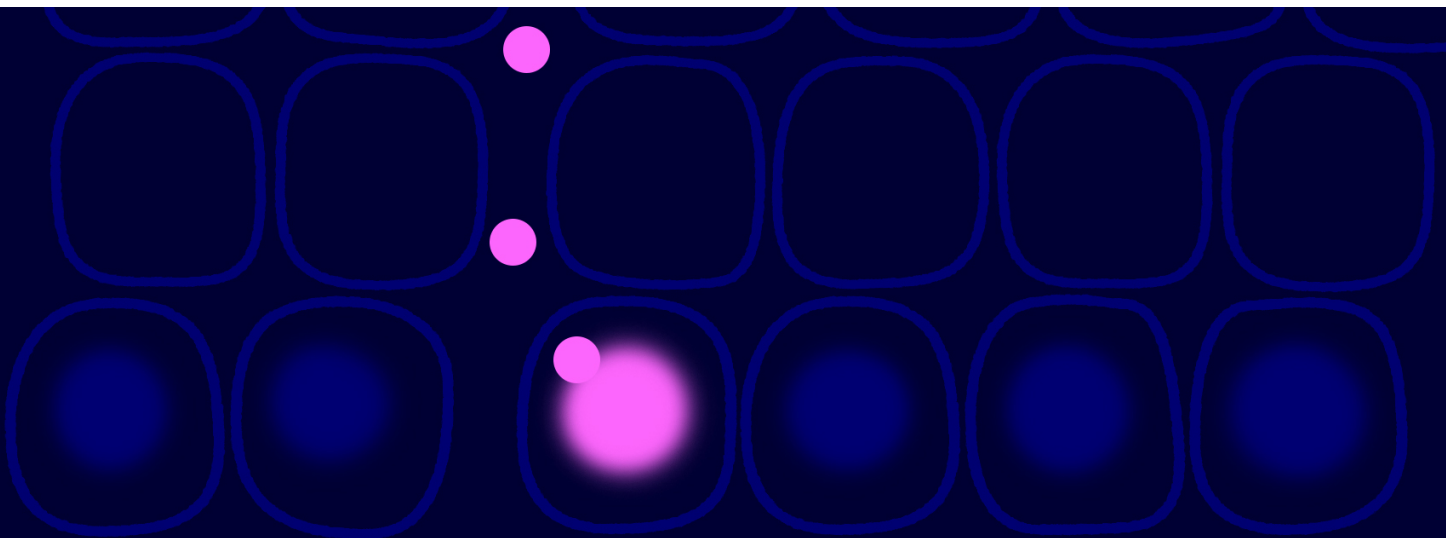
UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.2 Células escamosas atípicas de significado incierto

La atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) representa la alteración citológica más común (aproximadamente el 2-4% de todas las citologías). Aproximadamente la mitad de los casos son debidos a una infección por un VPH de alto riesgo (VPH positivos) y la otra mitad son VPH negativos.

En mujeres con un resultado citológico ASC-US, las VPH positivas tienen una probabilidad de HSIL/CIN3+ en el estudio inmediato del 4.5% y en las VPH negativas del 0.04% [6].



REALIZAR UNA PRUEBA VPH (OPCIÓN PREFERENTE) [5].

Esta opción permite la selección de las pacientes según el riesgo, inmediato y a 5 años, de HSIL/CIN3+. La determinación del VPH y por lo tanto remitir a colposcopia solo a las VPH positivas, en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, es equivalente a remitir a todas las mujeres con citología ASC-US para una colposcopia inmediata con la ventaja de reducir a la mitad el número de colposcopias. Además, si la toma citológica es en medio líquido es posible realizar la prueba VPH en la misma muestra (VPH réflex) sin necesidad de una nueva visita o toma de muestra.

En caso de ASC-US y VPH positivo: **remitir a colposcopia**.

En caso de ASC-US y VPH negativo: realizar un co-test a los 3 años. En estos casos el riesgo de HSIL/CIN3, es comparable al existente a los 3 años de una citología negativa pero discretamente superior al existente a los 5 años de un co-test negativo [7]. La conducta clínica posterior dependerá del resultado del co-test de control:

- Co-test negativo: **cribado rutinario**
(riesgo de HSIL/CIN3+: < 0,12%)
- Citología ASC-US y prueba VPH negativa: **co-test en 3 años**
(riesgo de HSIL/CIN3+ 0,36%)
- Citología normal y prueba VPH positiva: **co-test en 1 año**
(riesgo de HSIL/CIN3+ del 2,4%)
- Citología ASC-US y prueba VPH positiva: **colposcopia**
(riesgo de HSIL/CIN3+: 9%)

CITOLOGÍA ANUAL DURANTE DOS AÑOS (OPCIÓN ACEPTABLE SI NO SE DISPONE DE PRUEBA VPH) [8].

En estos casos se estima un riesgo aproximado del 3% de lesiones \geq a HSIL/CIN3 a los 5 años, por lo que está justificado realizar un control citológico al año.

COLPOSCOPIA INMEDIATA (OPCIÓN ACEPTABLE SI NO SE DISPONE DE PRUEBA VPH).

La sensibilidad para la detección de lesiones es similar a la de la prueba VPH, pero es la opción menos coste-efectiva [9].

GESTIÓN DE ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES

| CITOLOGÍA ASC-US EN MUJERES MENORES DE 25 AÑOS

En esta población está **desaconsejado realizar cribado**, debido al riesgo de sobre-diagnóstico y sobretratamiento. Sin embargo, en los casos en los que se ha realizado citología y el resultado es ASCUS se recomienda seguir control mediante una citología anual durante dos años [8].

| CITOLOGÍA ASC-US EN MUJERES GESTANTES Y POSTMENOPÁUSICAS

La conducta frente a una citología de ASC-US es similar a la de las mujeres de la población general.

- En caso de **gestantes** el estudio colposcópico puede diferirse hasta pasadas las 4 semanas post-parto [10].
- En las mujeres **postmenopáusicas** que presentan atrofia marcada, la conducta clínica es la misma que en la población general. En caso de optar por realizar un control citológico anual, la administración de estrógenos locales durante 6-8 semanas antes de la citología es una opción aceptable y permite mejorar el estudio citológico y colposcópico [11].

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.3 Células escamosas atípicas (no permiten descartar una lesión de alto grado)

El diagnóstico de atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado (ASC-H) es poco frecuente. Representa el 0,27% - 0,6% de todas las citologías de cribado, lo que supone menos del 10% de todas las citologías con atipias. Se estima que el 89% presentan una prueba VPH positiva [6].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE ASC-H

Se recomienda remitir a colposcopia sin realizar una prueba de VPH.

La prevalencia de HSIL/CIN2-3 en estas pacientes es del 26-78% y de CCU del 0,92%.

En mujeres con ASC-H y prueba VPH positiva el riesgo acumulado a 5 años es del 43% (40%-46%) para HSIL/CIN2+, del 23% (20%-26%) para HSIL/CIN3+ y del 1,6% (1,0%-2,4%) para CCU [12].

En mujeres ASC-H y VPH negativo, el riesgo de HSIL/CIN3 es del 3,4%; y el riesgo de CCU subyacente es del 0,69% [6],[13].



Dado que aproximadamente el 90% de los casos con ASC-H son positivos para el VPH, la determinación del virus no se considera una prueba adecuada para el triaje de estas pacientes.

Por lo tanto, los datos previos justifican la realización de una colposcopia a todas las mujeres con citología de ASC-H.

SI LA COLPOSCOPIA Y BIOPSIA CONFIRMAN SIL/CIN:

Tratar según protocolo específico.

SI LA COLPOSCOPIA Y BIOPSIA NO CONFIRMAN SIL/CIN:

Se recomienda realizar co-test anual durante dos años y remitir de nuevo a colposcopia si alguno de ellos es positivo. Y si ambos co-test de seguimiento son negativos, se puede remitir a la mujer a cribado rutinario. En mujeres con citología de ASC-H en las que después de un estudio exhaustivo se descarta HSIL/CIN3+ subyacente, el riesgo de hallar una lesión HSIL/CIN3+ al cabo de 1 año es del 1,9%. Este bajo riesgo justifica que en estas pacientes esté indicado realizar un co-test en un año.

GESTIÓN DE ASC-H EN POBLACIONES ESPECIALES

Aunque no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años, en caso de un resultado ASC-H en la citología se recomienda realizar una colposcopia.

En mujeres gestantes o menopáusicas con citología de ASC-H, el riesgo de HSIL/CIN3+ no difiere del observado en la población general y por tanto la actuación debe de ser la misma.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.4 Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)

La citología LSIL en mujeres con cribado primario citológico representa aproximadamente el 1,5% de todas las alteraciones citológicas y el 70-80% de éstas citologías LSIL son VPH positivas [6]. Entre las mujeres con cribado primario con prueba VPH, la citología réflex de triaje informa LSIL en el 8-15% de las mujeres VPH positivas. Entre estas mujeres, el 12-16% presentan HSIL/CIN2-3 tras colposcopia y biopsia.

En general, la historia natural y el riesgo de HSIL/CIN2+ en mujeres con citología LSIL es equiparable al de las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva.

La recomendación clínica ante una citología LSIL depende de si se trata de una citología de cribado primario o de una citología “réflex” en una paciente con prueba VPH positiva.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE LSIL REALIZADA EN CRIBADO PRIMARIO CON CITOLOGIA

Remitir a colposcopia. No se recomienda realizar una determinación de VPH para el triaje de pacientes con citología LSIL. Dado que menos del 20% de las mujeres con LSIL son VPH negativas esta prueba no se considera útil para el triaje de las pacientes que deben remitirse a colposcopia [14].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE LSIL REALIZADA EN CRIBADO PRIMARIO CON UNA PRUEBA CO-TEST

Si la prueba de VPH es positiva, remitir a colposcopia.

Si la prueba de VPH es negativa no es necesario realizar una colposcopia sino realizar co-test al año y remitir a colposcopia si la prueba VPH de control resulta positiva o persiste la alteración citológica.

Aunque no está indicado realizar una prueba VPH en el triaje del LSIL por ser poco eficiente, se sabe que el riesgo inmediato o futuro de lesión de alto grado en mujeres con LSIL varía según sean VPH positivas o negativas. Datos sobre más de 1,5 millones de mujeres muestran que la probabilidad de hallar HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ o CCU subyacente es del 15%, 4,3% y 0,08%, respectivamente en casos LSIL y VPH positivo y del 3,2%, 1,1% y 0,07%, respectivamente, en casos LSIL y VPH negativo [6].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE LSIL REALIZADA COMO TRIAJE DE UN CRIBADO PRIMARIO CON PRUEBA VPH

La conducta depende de si se ha realizado genotipado y de los antecedentes de cribado:

Genotipos 16 y/o18: remitir a colposcopia. En los casos con LSIL y VPH 16 positivo el riesgo de HSIL/CIN3 a los 5 años es superior al 5% (hasta el 12,3% según datos de diferentes series) [6]. En los casos positivos para el tipo 18, este riesgo es discretamente inferior, aunque la vinculación de este genotipo con el adenocarcinoma, de difícil detección mediante citología, justifica realizar la colposcopia [13].

Genotipos distintos de 16/18: pueden ser **remitidos a colposcopia o bien realizar co-test al cabo de un año**, tal y como se recomienda en las recientes guías basadas en riesgo, debido al bajo riesgo de HSIL/CIN3 en pacientes con LSIL y con genotipos de VPH que no sean el 16 o el 18 (3,7% de riesgo a cinco años) [15].

Genotipo desconocido: valorar el cribado previo:

- **Cribado previo inadecuado o sin prueba VPH: remitir a colposcopia.**
- **Cribado previo negativo** (incluyendo una prueba VPH o co-test en los últimos 5 años): **realizar co-test al año.** Las pacientes con un resultado VPH o co-test negativos en los 5 años previos, presentan un riesgo de HSIL/CIN3+ del 2% lo que justifica que a estas mujeres no se les realice colposcopia sino control con co-test en 1 año [5].

GESTIÓN DE LSIL EN POBLACIONES ESPECIALES

Citología LSIL en mujeres jóvenes (menores de 25 años o menores de 30 años, dependiendo del país). No se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años ya que la elevada frecuencia de infecciones VPH transitorias que en esta edad se manifiestan como LSIL representa un riesgo de sobrediagnóstico y sobretatamiento.

En caso de LSIL en mujeres jóvenes se recomienda:

Realizar una citología anual durante dos años. El riesgo de CCU en menores de 25 años con citología de cribado ASC-US y VPH positivo o LSIL es extremadamente bajo [16].

No está indicado realizar una prueba VPH en el seguimiento de mujeres con LSIL menores de 25 años. Si las dos citologías anuales son negativas se recomienda pasar a cribado rutinario.

Citología LSIL en gestantes. El riesgo de presentar o desarrollar una lesión HSIL/CIN3+ es similar al de la población general. Por ello, igual que ocurre con la población general, la conducta clínica variará en función de si la paciente procede de un cribado primario con citología o de un cribado primario con prueba VPH que ha sido positiva y se ha realizado una citología “réflex” (ver apartado previo).

A diferencia de la población general, en gestantes, como alternativa a realizar una colposcopia inmediata, es aceptable diferir la colposcopia hasta 4-6 semanas después del parto, excepto en caso de sangrado anormal u otros síntomas sospechosos de CCU, que deben evaluarse inmediatamente.

Citología LSIL en mujeres post-menopáusicas. En un porcentaje significativo de mujeres **postmenopáusicas una citología LSIL no refleja una lesión intraepitelial o secundaria a una infección por un VPH, si no alteraciones citológicas asociadas a la atrofia y déficit estrogénico.** Además, **en esta población la colposcopia tiene bajo rendimiento ya que frecuentemente es menos valorable por la atrofia y la zona de transformación no es visible**, por lo que seleccionar las mujeres que se beneficiarán del estudio colposcópico es fundamental. Por otra parte, **las mujeres postmenopáusicas que presentan una infección VPH probablemente tengan infecciones persistentes y un menor potencial de regresión.**

Por ello, en estos casos se recomienda:

Realizar una prueba VPH:

- **En los casos VPH positivos** deben realizarse una **colposcopia**. Lo mismo es aplicable en mujeres con cribado VPH positivo y citología réflex de LSIL.
- **En los casos VPH negativos**, el riesgo de HSIL/CIN3+ es equiparable al de las mujeres con citología ASC-US y VPH negativo [5] por lo que se recomienda la realización de un **co-test a los 3 años**.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.5 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)

La citología HSIL, representa el 0,26% de todas las citologías de cribado. Su prevalencia disminuye con la edad: 0,6% a los 20-29 años, 0,2% a los 40-49 años y 0,1% a los 50-59 años.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE HSIL

Realizar colposcopia (opción preferente). La probabilidad estimada de que la biopsia confirme un HSIL/CIN3+ subyacente en mujeres entre 25 y 65 años es del 49% en los casos VPH positivos y del 26% en los casos VPH negativos. El riesgo de CCU es de 4,5 y 4,3% respectivamente [6]. El riesgo acumulado de HSIL/CIN2+ a 5 años es de 74% (72–76) y de HSIL/CIN3+ a 5 años 49% (46–52) y de CCU a 5 años es de 6.3% (5,3–7,3) [12].

Colposcopia o tratamiento directo mediante conización sin biopsia previa (cribar y tratar). En este caso debe considerarse un TRATAMIENTO EXCEPCIONAL y sólo aplicable a pacientes mayores de 25 años cuando el riesgo de HSIL/CIN3+ sea mayor del 60%. Esto implica que la colposcopia evidencie cambios grado 2, el genotipo VPH es 16 o con otro genotipo sin cribado previo y en las que no sea posible el seguimiento [5]. En los centros en los que se opta por tratamiento sin previa confirmación histológica, se recomienda verificar que en el 90% de los tratamientos se confirma histológicamente la lesión de HSIL/CIN3+ [3].

GESTIÓN DE HSIL EN POBLACIONES ESPECIALES

Citología HSIL en mujeres menores de 25 años. Aunque no **se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años**, la recomendación en caso de HSIL es:

Realizar una colposcopia (opción preferente). El tratamiento sin confirmación histológica no se considera una opción aceptable. Incluso cuando existe confirmación histológica, el tratamiento sistemático debe valorarse con cautela dadas las tasas de resolución espontánea y el riesgo obstétrico en esta población. La probabilidad estimada de regresión espontánea de HSIL/CIN2+ en mujeres menores de 25 años es de hasta del 65% y el riesgo de progresión a CCU a largo plazo se estima en el 5%, significativamente inferior a los valores en mujeres en edad de cribado [17]. **El tratamiento inmediato supone, pues un sobretratamiento para un porcentaje significativo de mujeres menores de 25 años.**

Citología HSIL en gestantes. La conducta clínica es similar a la de la población general. La recomendación es:

Remitir a colposcopia. En el embarazo se debe ponderar el riesgo obstétrico y la posibilidad de un diagnóstico inadecuado. La colposcopia en la mujer gestante presenta mayor dificultad por lo que se recomienda remitir a estas pacientes a Unidades de colposcopia especializadas. La progresión a CCU es similar a la población no gestante. La **realización de una biopsia** para diagnóstico histológico no está contraindicada, sin embargo, **debe reservarse para aquellos casos en los que el diagnóstico no queda claro o existe sospechas de lesión invasora. En ningún caso debe realizarse un legrado endocervical, ni tratamiento escisional sin biopsia previa** [5].

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.6 Células glandulares atípicas (AGC)

La citología con ACG es muy infrecuente, y además presenta una baja reproducibilidad. Representa únicamente el 0,2% de todas las citologías [6]. El sistema Bethesda estandariza la nomenclatura para diferenciar el origen de las atipias en células glandulares, según las atipias en células glandulares sean endometriales endocervicales, o no especificadas (ACG-NOS). El riesgo de neoplasia es mayor cuando se informa de ACG-posible neoplasia (ACG-H).

La citología de ACG se asocia tanto a patología benigna (pólipos, metaplasia), como maligna (carcinoma escamoso, y adenocarcinoma de cérvix, endometrio, trompas de Falopio u ovario). Respecto a las lesiones cervicales premalignas, la ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones escamosas (SIL/CIN de cualquier grado) que a lesiones glandulares (AIS). En mujeres jóvenes con ACG se halla una mayor prevalencia de lesiones HSIL/CIN2+ mientras que en las mayores de 35 años hay una mayor prevalencia de patología glandular.

Ante una citología de ACG se recomienda estudiar todos los casos con independencia de su estado de VPH [5],[18].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA DE ACG

Dicha conducta será específica según el tipo de células atípicas presentes:

ACG origen endocervical, ACG-NOS o ACG-H: En estos casos **se recomienda un estudio cervical y, en algunos casos, una evaluación de endometrio, trompas y ovarios.**

Realizar colposcopia y biopsia de las áreas epiteliales anormales, así como realizar un estudio endocervical. La probabilidad de diagnosticar lesiones HSIL/CIN2+ en estos casos es elevada (9-54%). Con frecuencia las lesiones glandulares y escamosas coexisten (la mitad de los casos con AIS también presentan SIL/CIN). Por tanto, ante una citología ACG el diagnóstico histológico de SIL/CIN no permite excluir totalmente un AIS o un adenocarcinoma invasor concomitante. En caso de que la biopsia confirme lesión se actuará en consecuencia, pero en caso de que sea negativa la actitud dependerá de la citología previa:

- **Citología previa ACG-NOS:** seguimiento mediante **co-test cada 12 meses durante dos años**. Si estos son negativos co-test a los 3 años.
- **Citología previa ACG-H:** realizar una **escisión diagnóstica** (escisión cervical tipo 3) **incluyendo una muestra de endocérnix** tras la escisión en los casos en los que la evaluación colposcópica y endometrial no confirma enfermedad invasiva.

Realizar **biopsia de endometrio y ecografía transvaginal para evaluación de trompas y ovarios en:**

- Mujeres mayores de 35 años.
- Menores de 35 años, pero con criterios de riesgo de cáncer de endometrio (sangrado vaginal inexplicable, obesidad o situaciones de anovulación crónica). La citología ACG puede asociarse a carcinomas no relacionados con el VPH y por tanto, una prueba VPH negativa no excluye totalmente la posible existencia de una lesión invasora. De hecho, en estos casos, la prueba VPH negativa identifica a un subgrupo con mayor riesgo de neoplasia endometrial que cervical.

Una citología ACG puede asociarse a carcinomas no relacionados con el VPH y, por tanto, una prueba de VPH negativa no excluye totalmente la posible existencia de una lesión invasora. De hecho, en estos casos, la prueba de VPH negativa identifica a un subgrupo con mayor riesgo de neoplasia endometrial que cervical.

ACG de origen endometrial: debe realizarse en todos los casos una **biopsia endometrial y endocervical**.

- **Si ambas son negativas:** realizar una **colposcopia**.
- **Si alguna es positiva:** actuar según **protocolo específico**.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 1

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

1.7 Citología que no permite descartar el carcinoma de células escamosas

El resultado citológico con sospecha de CCU es un hallazgo poco frecuente en el cribado (4,5 por cada 100.000 citologías) [16] y sugiere la posibilidad de lesión cervical muy severa o invasiva (un riesgo muy elevado de HSIL/CIN3+).

CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA CITOLOGÍA SOSPECHOSA DE CCU

Evaluación cervical urgente mediante colposcopia y biopsias.

En caso de que las biopsias no confirmen CCU **puede ser necesario realizar una conización** que confirme o excluya totalmente este diagnóstico si la colposcopia sugiere la existencia de lesión invasora (vasos atípicos, lesión friable...). El riesgo de lesión cervical de alto grado o CCU microinvasor o invasor subyacente es muy elevado en mujeres con este resultado citológico.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 2

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS

2.1 Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL/CIN1)

Las mujeres con biopsia LSIL/CIN1 tienen una baja probabilidad de tener o desarrollar un CCU por lo que el objetivo en estos casos es prevenir la posible progresión de la lesión, y evitar la morbilidad asociada al sobretratamiento.

En los programas de cribado basados en citología, cerca del 80% de los casos de LSIL/CIN1 están causados por VPH de alto riesgo. Globalmente alrededor de un 60-80% de las LSIL/CIN1 se resuelven espontáneamente sin necesidad de tratamiento, y sólo un 5-10% progresan a HSIL/CIN3. Este riesgo depende, en parte, del resultado de la citología que ha condicionado la evaluación colposcópica.

Cuando la citología previa es ASC-US o LSIL, el riesgo de HSIL/CIN2-3 en los próximos 5 años es bajo. Sin embargo, el riesgo es sustancialmente mayor si la citología que condiciona la colposcopia es ASC-H o HSIL.

Por ello, la conducta clínica ante un diagnóstico histológico de LSIL/CIN1 también depende del resultado de la citología previa.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE BIOPSIA LSIL/CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA ASC-US, LSIL, O VPH PERSISTENTE

Co-test en un año (opción preferente). El riesgo de que exista HSIL/CIN3+ subyacente o de que se diagnostique en los 6-24 meses posteriores es similar al de mujeres con colposcopia-biopsia negativa [16],[19]. Tras un 1 o 5 años de seguimiento el riesgo de HSIL/CIN3+ es del 0,53-0,74% y 2,3-2,8%, respectivamente [7] y no se han descrito carcinomas invasores en el seguimiento de estas pacientes [19].

Según resultado del co-test:

Remitir a colposcopia los casos en los que el **co-test al año muestra:** >LSIL (con cualquier VPH) o VPH 16/18 (con cualquier citología).

Remitir a co-test en 1 año, los casos en los que el **co-test al año muestra:** Citología negativa y VPH (negativo o no 16-18 o no se dispone genotipado) o citología ≤ LSIL y VPH negativo.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE BIOPSIA LSIL/CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA PREVIA: ASC-H, AGC, HSIL

El riesgo de HSIL/CIN2+ en este caso no es el mismo si la citología previa es de HSIL o es de ASC-H/ACG.

Ante la discordancia cito-histológica, se acepta realizar un **tratamiento escisional inmediato** en los casos con **antecedente citológico de HSIL**. Para realizar un tratamiento escisional inmediato es necesario valorar el balance riesgo/beneficio, (riesgo de infradetección de una lesión ≥ HSIL/CIN3+ en la colposcopia-biopsia y de morbilidad asociada al tratamiento escisional frente al beneficio de diagnosticar y tratar una lesión con una potencial capacidad de progresión). Por este motivo, cuando la citología previa es ASC-H/ACG no se recomienda un tratamiento escisional [5],[7].

Co-test en un año siempre que se cumplan los siguientes criterios: colposcopia previa: ZT tipo 1 o 2, límite superior lesión visible. Si en el control al año se mantiene la discordancia cito-histológica, está indicado realizar un tratamiento escisional.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE BIOPSIA LSIL/CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA ASC-US, LSIL, O VPH PERSISTENTE

Co-test y estudio endocervical (mediante microlegra o cytobrush) en un año. Previamente se recomendaba tratamiento escisional en mujeres con LSIL/CIN1 endocervical. Actualmente, no se considera esta opción como preferente dada la alta tasa de regresión espontánea de este tipo de lesiones. El riesgo de desarrollar lesiones HSIL/CIN2+ en pacientes con LSIL/CIN1 endocervical es equiparable al de pacientes con una lesión de LSIL/CIN1 exocervical [20,21]. Dicho riesgo, en casos con citología previa de ASC-US/LSIL, es del 3,3% a los 1-2 años [20],[21]. Dicho riesgo, en casos con citología previa de ASC-US/LSIL, es del 3,3% a los 1-2 años [20].

CONDUCTA CLÍNICA ANTE BIOPSIA LSIL/CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA PREVIA: ASC-H, AGC, HSIL

Tratamiento escisional mediante conización cervical. La posibilidad de infradiagnosticar una lesión endocervical de HSIL/CIN2-3 o mayor es elevada y el riesgo de presentar una lesión HSIL/CIN2+ a los 1-2 años es del 13.3% [20]. Por este motivo, el seguimiento sin tratamiento no está justificado.

GESTIÓN DE LSIL/CIN1 EN POBLACIONES ESPECIALES

Biopsia LSIL/CIN1 en mujeres menores de 25 años. El tratamiento en mujeres menores de 25 años con diagnóstico de LSIL/CIN1 no está indicado dado el bajísimo riesgo de progresión y los potenciales efectos secundarios del tratamiento.

| Biopsia LSIL/CIN1 con citología previa ASC-US o LSIL:

Repetir la citología al año. No se recomienda realizar una prueba de VPH en estos casos.

| Biopsia LSIL/CIN1 con citología previa ASC-H o HSIL

No se recomienda realizar tratamiento escisional sistemáticamente. Se debe realizar seguimiento siempre que:

- Se visualicen completamente la unión escamo-cilíndrica y el límite superior de la lesión.
- La muestra endocervical sea < HSIL/ CIN 2.

Si estas condiciones no se cumplen, se recomienda realizar un tratamiento escisional.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 2

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS

2.2 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL/CIN2-3)

El diagnóstico histológico HSIL/CIN2 se ha considerado el umbral para indicar el tratamiento de las lesiones. En los últimos años, el mejor conocimiento de la historia natural y el reconocimiento de un subgrupo de pacientes con HSIL/CIN con mayor tasa de regresión ha permitido plantear la observación y seguimiento estricto sin tratamiento en algunos casos.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE BIOPSIA HSIL/CIN2-3

Tratamiento escisional (opción preferente) en todos los casos de HSIL/CIN3 y en aquellas lesiones HSIL/CIN sin posibilidad de especificar grado (2/3).

La histerectomía como tratamiento inicial de HSIL/CIN2-3 histológico no es recomendable.

El tratamiento destructivo es una opción aceptable en casos seleccionados. No es aceptable una técnica destructiva o ablativa en las siguientes circunstancias:

1. Lesión que se extiende al endocérvix,
2. Lesión que ocupa más del 75 % del ectocérvix o se extiende por fuera del área de aplicación del criostato,
3. No se visualiza completamente la unión escamo-columnar o el límite superior de la lesión,
4. Es un diagnóstico endocervical de HSIL/CIN2 (o SIL/CIN sin catalogar),
5. Existe tratamiento previo de HSIL/CIN2,
6. Las biopsias son inadecuadas y no permiten el diagnóstico histológico,
7. Sospecha de cáncer.

La observación sin tratamiento con citología y colposcopia cada 6 meses, durante un máximo de 2 años, es una opción aceptable en un subgrupo específico de pacientes con HSIL/CIN:

1. HSIL/CIN2 con deseo gestacional.
2. HSIL/CIN2-3, en mujeres menores de 30 años y con lesiones pequeñas (menos de 2 cuadrantes) [22],[23].

Existe evidencia de que el tratamiento de lesiones HSIL/CIN2+ reduce la incidencia y mortalidad por CCU [17],[26], lo que ha motivado que se presente como una opción interesante en las guías clínicas. Sin embargo, la revisión sistemática y el metaanálisis de la literatura revelan que las lesiones histológicas del tipo HSIL/CIN2 no tratadas muestran regresión en el 50 % de los casos, persisten en el 32 % y progresan a HSIL/CIN3 en el 18 %. La mayor tasa de regresión se produce durante los primeros 12 meses de seguimiento y en pacientes menores de 30 años (60% frente al 44% en mujeres mayores de 30 años) [27].

Los factores que se relacionan más frecuentemente con la regresión son:

- paciente menor de 30 años;
- lesiones relativamente pequeñas;
- VPH negativo; y
- ausencia de infección por VPH 16.

Las condiciones para la observación sin tratamiento son:

- | aceptación de la paciente;
- | posibilidad de seguimiento;
- | colposcopia adecuada y zona de transformación visible;
- | lesión completamente visible;
- | lesión no extensa (< 50 % del cuello uterino); y
- | ausencia de anomalías endocervicales.

Así pues, el control sin tratamiento, en forma de citología y colposcopia cada 6 meses, es posible en algunos casos.

¿lo sabías?

La mayor tasa de regresión se produce durante los primeros 12 meses de seguimiento y en pacientes menores de 30 años (60 % frente al 44 % en mujeres mayores de 30 años) [27]. La escisión lesional o la regresión asociada a la biopsia explica la desaparición de la lesión en el 20% de los casos de HSIL/CIN2+. Esta situación ocurre en lesiones de HSIL/CIN 2-3 cuyo tamaño es tan pequeño que la propia biopsia comporta la escisión de la mayor parte o la totalidad de la lesión [28]. Este fenómeno explica, en parte, que entre el 15-20 % de las conizaciones realizadas tras una biopsia HSIL/CIN 2-3 no se halle lesión en la pieza histológica (conización blanca) [8],[22],[23].

GESTIÓN DE HSIL/CIN2-3 EN POBLACIONES ESPECIALES

Biopsia HSIL/CIN2-3 en mujeres gestantes:

Observación sin tratamiento. En estos casos la biopsia previa debe descartar carcinoma. El seguimiento propuesto en estas pacientes es:

Citología y colposcopia (cada 3 meses).
Biopsia si sospecha de progresión.
Co-test y colposcopia a las 6 semanas postparto.

En estas pacientes se repetirá la biopsia durante la gestación sólo en los siguientes casos:

La citología sugiere cáncer,
Hay signos de invasión, o
Existe progresión colposcópica de las lesiones previamente identificadas.

El tratamiento de HSIL/CIN 2-3 durante la gestación se asocia a una elevada tasa de complicaciones. La tasa de progresión a CCU a corto plazo es excepcional y no justifica tratar sistemáticamente a todas las gestantes. Aproximadamente el 20-30% de los casos pueden regresar durante la gestación. Ante la sospecha clínico-colposcópica o histológica de CCU que no ha podido confirmarse mediante la biopsia dirigida debe realizarse una conización diagnóstica.

MANEJO CLÍNICO

UNIDAD 2

MANEJO CLÍNICO DE LOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS

2.3 Adenocarcinoma in situ (AIS)

El diagnóstico definitivo de adenocarcinoma in situ (AIS) debe hacerse en una pieza de conización cervical que incluya una adecuada representación endocervical [5]. La citología o la biopsia dirigida ofrecen un diagnóstico provisional de AIS que debe confirmarse en la pieza de la conización. Es importante que la conización, independientemente de la técnica elegida, obtenga una sola pieza quirúrgica no fragmentada y que permita la valoración de los márgenes quirúrgicos. Por ello, ante la sospecha citológica o la biopsia dirigida de AIS debe remitirse a la paciente a un centro de referencia para la realización de una conización cervical con una escisión cervical tipo 3.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE DIAGNÓSTICO DE AIS EN LA PIEZA DE CONIZACIÓN

Histerectomía simple: en casos sin deseo reproductivo y conización previa que descarte lesión invasiva (Opción Preferente). Las lesiones de AIS con frecuencia se extiende cranealmente en el canal endocervical, son multifocales y afecta en profundidad las pseudoglándulas endocervicales. Por ello es difícil asegurar una escisión completa incluso ante una conización con márgenes negativos. Las pacientes con márgenes y/o legrado o citología por cepillado endocervical positivos, y/o presencia de sospecha histológica de invasión tienen riesgo muy elevado de adenocarcinoma invasivo [29].

Seguimiento estricto en pacientes con deseo gestacional (Opción Aceptable). Completada la descendencia valorar de forma individual realizar una histerectomía. **La conización es una opción aceptable en aquellas mujeres que quieren preservar la fertilidad.** La observación conlleva un riesgo de < 10% de persistencia del AIS y un pequeño riesgo de cáncer invasivo [5], subyacente aun cuando los márgenes de la pieza quirúrgica son valorables y negativos.

- **Conización con márgenes libres:** seguimiento con **co-test, colposcopia y estudio endocervical cada 6 meses** durante, al menos, 3 años y luego anualmente durante, al menos, 2 años o hasta la histerectomía. A partir del 6º año, controles cada 3 años [5]. En el seguimiento a largo plazo de pacientes tratadas de forma conservadora por AIS cervical, la prueba VPH es el factor predictivo más importante de recurrencia. Las mujeres con un VPH post-tratamiento negativo presentan un riesgo muy bajo de AIS persistente o recurrente [5],[30].
- **Conización con márgenes afectados o estudio endocervical postconización positivo: re-escisión para lograr márgenes negativos** incluso si se opta por histerectomía [5]. Valorar traquelectomía simple en los casos en los que la re-conización no es posible técnicamente y se quiere evitar la histerectomía.

SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO

UNIDAD 3

SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Las mujeres tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 2-3 (HSIL/CIN2-3) tienen un riesgo más alto de desarrollar cáncer de cuello uterino en comparación con la población general, incluso después de un tratamiento adecuado [31],[32]. Así pues, se recomienda un seguimiento a largo plazo después del tratamiento para detectar lesiones persistentes/recurrentes que podrían progresar a cáncer de cuello uterino [5],[33].

Diferentes mecanismos pueden contribuir a este riesgo más alto de cáncer de cuello uterino:

La infección persistente por el VPH después del tratamiento, con o sin HSIL/CIN2-3 residual. Es el factor de riesgo más importante.

La adquisición de una nueva infección por el VPH. Las mujeres diagnosticadas y tratadas por precáncer son incapaces de controlar y eliminar la infección por VPH. Por lo tanto, la adquisición de una nueva infección por VPH constituye un factor de riesgo claro para la enfermedad persistente/recurrente relacionada con el VPH [5,34].

La afectación de los márgenes de resección también es un factor asociado a la persistencia de la lesión.

- La afectación del margen endocervical representa un mayor riesgo de lesión residual que la afectación del margen exocervical.
- La afectación de 2 o 3 márgenes (exocervical, endocervical y profundo o lateral) implica una elevada probabilidad de desarrollar una lesión persistente/residual [35],[36].

La presencia de márgenes afectados no es sinónimo de SIL/CIN residual ya que aproximadamente el 60 % de las pacientes con márgenes positivos no presentan SIL/CIN durante el seguimiento [8].

¿lo sabías?

La diferencia entre la enfermedad persistente (residual) o la recidiva (nueva enfermedad) no siempre está clara. Una lesión que no ha sido completamente extirpada o tratada y que se detecta posteriormente en los controles durante el primer año se designa arbitrariamente como persistente mientras que se denomina recidiva cuando se diagnostica durante el seguimiento al cabo de un año [8].

Todos los protocolos, guías y recomendaciones de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino incluyen estrategias de seguimiento posterior al tratamiento para identificar y volver a tratar estas lesiones. El objetivo del seguimiento posterior al tratamiento es diagnosticar la persistencia o recidiva de la lesión de forma prematura y evitar así la progresión a cáncer.

El seguimiento de las mujeres tratadas se divide en dos abordajes diferentes: seguimiento a corto plazo y seguimiento a largo plazo.

SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

Dado que la mayor parte de la enfermedad residual se identificará en los primeros 1-2 años, las pruebas de seguimiento deben ser exhaustivas durante todo este periodo [37].

Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento eficaz elimina tanto las lesiones premalignas como el VPH causante [38],[39]. Sin embargo, **la infección por el VPH persiste después del tratamiento en mujeres que desarrollan una lesión persistente/recurrente.** Es más, se ha demostrado que la prueba del VPH es más exacta que la citología en el seguimiento para predecir la curación o la persistencia/recurrencia de la lesión

(mayor sensibilidad y especificidad ligeramente inferior) [40],[41],[42]. Así pues, en los últimos años, la prueba del VPH se ha introducido en los protocolos de control posteriores al tratamiento y actualmente se considera como prueba de curación (test of cure).

Por lo general, se recomienda realizar el primer control a los 6 meses después del tratamiento [5],[8].

El riesgo relativo de HSIL/CIN2-3 persistente/recurrente es casi 5 veces más alto tras el tratamiento por escisión con los márgenes positivos en comparación con los márgenes negativos (RR = 4,8; IC 95 % = 3,2-7,2) [43]or lo que la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda el control a los 3-4 meses en lugar de a los 6 meses, lo cual es el control estándar post-tratamiento, con prueba de VPH en mujeres con márgenes endocervicales comprometidos [8]. En cambio, las directrices sobre el cribado del cuello uterino publicadas recientemente por su homóloga estadounidense (ASCCP) y el Servicio Nacional de Salud (NHS) recomiendan la realización de pruebas de detección del VPH a los 6 meses del tratamiento, independientemente del estado de los márgenes de la muestra extirpada [5,44]. Sin embargo, para las pacientes ≥ 25 años que no se preocupen por los posibles efectos del tratamiento en el desenlace de futuros embarazos, y que muestren HSIL/CIN2-3 en la evaluación del margen o en el legrado endocervical (LEC) realizado en el momento de la escisión, las directrices estadounidenses aceptan repetir la escisión o la observación con la prueba del VPH a los 6 meses [5].

En Europa, la colposcopia está lo suficientemente disponible como para ser considerada antes de realizar cualquier tratamiento sin confirmación histológica de la enfermedad persistente/recurrente. Por este motivo, en mujeres con un resultado positivo en la prueba del VPH durante el seguimiento, se deben realizar biopsias adecuadas, y LEC si fuera necesario.

¿lo sabías?

Las guías españolas aceptan el tratamiento directo sin valoración colposcópica ni confirmación histológica en casos excepcionales con prueba de VPH positiva que cumplan los siguientes criterios [8]:

- Deseo de embarazo ya cumplido;
- Dos o más márgenes afectados o un margen afectado y SIL/CIN en LEC realizado en el momento de la escisión;
- Sin posibilidad de seguimiento.

Tras la prueba inicial basada en el VPH a los 6 meses, se recomienda realizar co-test anual hasta que se obtengan tres pruebas negativas consecutivas [5],[8].

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Además del mayor riesgo de enfermedad persistente/recurrente durante los dos primeros años después del tratamiento de HSIL/CIN2-3, el riesgo a largo plazo de cáncer de cuello uterino recurrente e invasivo sigue siendo elevado. Los estudios poblacionales a largo plazo demuestran un aumento persistente del doble del riesgo de cáncer de cuello uterino a los 20-25 años tras el tratamiento de la HSIL/CIN2-3 [31],[34],[38], lo que pone de manifiesto la importancia de un control continuo a largo plazo tras el tratamiento para detectar la enfermedad residual o recurrente. Este mayor riesgo parece ser pronunciado en pacientes mayores de 50 años [37].

Tras el periodo inicial de control intensivo, se aconseja un control continuado a intervalos de 3-5 años durante al menos 25 años después del tratamiento, incluso si éste se prolonga más allá de los 65 años [5],[8],[37]. Cuando las pacientes con antecedentes de HSIL/CIN2-3 alcanzan la edad de 65 años, si han completado el periodo de seguimiento inicial de 25 años, las directrices estadounidenses aceptan la continuación del seguimiento mientras la paciente goce de una salud razonablemente buena [5]. Por el contrario, las directrices europeas recomiendan el seguimiento durante los 20-25 años siguientes al tratamiento y aceptan la interrupción del seguimiento si los resultados son negativos [8],[37],[45].

La existencia de recomendaciones de las autoridades sobre el seguimiento a largo plazo no significa que tenga que realizarse necesariamente en un entorno clínico. La importante protección que ofrece una prueba del VPH negativa o un co-test negativo significa que las mujeres pueden ser controladas de forma rutinaria en un entorno comunitario.

VACUNACIÓN POSTERIOR AL TRATAMIENTO

En los últimos años, varios estudios han notificado pruebas preliminares que demuestran que la vacunación contra el VPH de las mujeres sometidas a tratamiento por HSIL/CIN2-3 puede dar lugar a una reducción de 4/5 veces de las lesiones persistentes/recurrentes durante el seguimiento [28],[46],[47],[48],[49],[50], y que un título elevado de anticuerpos contra el VPH reduce el riesgo de nuevas infecciones y de lesiones recurrentes. El efecto protector de la vacuna contra el VPH es particularmente apreciable entre las mujeres que dieron negativo en la prueba del VPH y no presentaron ninguna enfermedad en los controles posteriores a la conización. Aunque, algunos de estos estudios han sugerido que la vacuna contra el VPH también desempeña un papel protector en mujeres que ya han sufrido una infección por el VPH [46],[48]. Los mecanismos exactos de este fenómeno y su impacto clínico no han sido totalmente dilucidados. A pesar de estos resultados prometedores, cabe destacar la ausencia de un ensayo prospectivo aleatorizado que confirme los beneficios.

Además del efecto de la vacuna en mujeres tratadas con el VPH persistente, existen preguntas no resueltas sobre el beneficio de la vacunación en mujeres sometidas a conización de las cuestiones que se plantean es el momento de la vacunación en las mujeres que están en tratamiento por HSIL/CIN2-3. Los pocos estudios que han abordado este problema obtuvieron resultados diferentes. Los datos preliminares comunicados por del Pino et al., 2020 [48] sugirieron que los efectos de la vacuna eran similares,

independientemente del momento en que se administró la vacuna, aunque el número limitado de casos no permitió sacar conclusiones sólidas. Un reciente estudio danés de 17.128 mujeres a partir de registros nacionales [33] concluyó que las mujeres vacunadas de 0 a 3 meses antes de la conización tendían a tener un riesgo ligeramente menor de HSIL/CIN2+ posterior (HR = 0,77, IC del 95 %: 0,45-1,32) que las mujeres vacunadas de 0 a 12 meses después (HR = 0,88, IC del 95 %: 0,67-1,14). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

¿lo sabías?

En 2018, el Ministerio de Salud de España recomendó la vacunación (pauta de tres dosis) para mujeres en tratamiento para HSIL/CIN2-3, sin límites de edad. Actualmente, la vacuna contra el VPH está financiada y se administra además de la vacunación en niñas en edad escolar (ver módulo 6) a todas las mujeres adultas que se someten a la conización en casi todas las comunidades autónomas españolas. En 2017, tras la publicación de una guía de consenso, apoyada por varias sociedades científicas nacionales, que recomendaba la vacunación contra el VPH en las mujeres tratadas por lesiones premalignas en el cuello del útero [51], la sanidad pública catalana comenzó a financiar la vacuna contra el VPH para las mujeres sometidas a conización. Se trata de una situación excepcional que no se da en ningún otro lugar de Europa ni a nivel internacional. Las recomendaciones españolas hacen hincapié en que la vacuna debe administrarse lo antes posible tras el diagnóstico de HSIL/CIN2-3, ya sea antes o después de la conización.

BIBLIOGRAFÍA

- 01.** Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- 02.** Feldman S, Goodman A, Peipert J. Screening for cervical cancer in resource-rich settings [Internet]. 2017.
- 03.** NHS Cervical screening: programme and colposcopy management [Internet]. GOV. UK2016 [2021 marzo 23].
- 04.** Torne A, Del Pino M, Andia D, Castro M, de la Fuente J, Hernandez JJ, et al. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC-Guías: GUÍA DE COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD. [Internet]. 2018.
- 05.** Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102-31.
- 06.** Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90-101.
- 07.** Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132-43.
- 08.** Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. AEPCC-Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero 2014. Publicaciones AEPCC 2015;1-55.
- 09.** ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. 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.** Fleury AC, Birsner ML, Fader AN. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. *Minerva Ginecol* 2012;64:137-48.
- 11.** Piccoli R, Mandato VD, Lavitola G, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, et al. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:269-74.
- 12.** Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:261-7.
- 13.** Nayar R, Chhieng DC, Crothers B, Darragh TM, Davey DD, Eisenhut C, et al. Moving forward-the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors and beyond: implications and suggestions for laboratories. *J Am Soc Cytopathol* 2020;9:291-303.
- 14.** Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, et al. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011;121:510-3.
- 15.** Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-

Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:144-7.

16. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S36-42.
17. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34.
18. Kumar N, Gupta R, Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2019;240:68-73.
19. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:184.e1-184.e11.
20. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:137-41.
21. Petersen S, Belnap C, Larsen WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. *J Reprod Med* 2007;52:917-21.
22. Munmany M, Marimon L, Cardona M, Nonell R, Juiz M, Astudillo R, et al. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. *BJOG* 2017;124:495-502.
23. Munmany M, Torne A, Nonell R, Barnadas E, Luqui N, Del Pino M. Colposcopy Evaluation at the Time of Loop Electrosurgical Excision Procedure May Avoid Unnecessary Treatment. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22:367-374.
24. Rodríguez-Manfredi Á, van Baars R, Quint WGV, Sanchez MJ, Torné A, Ordi J, et al. HPV genotyping among women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with no lesion in the conization specimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129:109-13.
25. Rodríguez-Manfredi A, Alonso I, Pino M del, Fusté P, Torné A, Ordi J. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecologic Oncology* 2013;128:271-6.
26. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32:516-23.
27. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández null, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
28. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
29. ElMasri WM, Walts AE, Chiang A, Walsh CS. Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2012;125:589-93.
30. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490-5.
31. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721-8.
32. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after

treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.

33. Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjær SK. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3—A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cancer* 2018;142:1759-66.
34. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, Van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: Population based cohort study. *BMJ (Online)* 2012;345:1-11.
35. Lapaquette TK, Dinh T V., Hannigan E V., Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82:440-3.
36. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Ratchusiri K. Clinicopathologic predictors of incomplete excision after loop electrosurgical excision for cervical preneoplasia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2005;6:481-4.
37. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. IARC Technical Publications; 45; 2017.
38. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: A long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011;12:441-50.
39. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;120:392-9.
40. Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecologic Oncology* 2006;103:631-6.
41. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. En: *Gynecologic Oncology*. 2005.
42. Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *ecancer medical science* 2015;9.
43. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2017;18:1665-79.
44. Public Health England. NHS Public Health Functions Agreement 2019-20. NHS Public Health Functions Agreement 2019-20 2019;13.
45. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press; 2005.
46. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 2018;151:229-34.
47. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric* 2019;
48. del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines* 2020;8.
49. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *International Journal of Cancer* 2016;139:2812-26.

50. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013;130:264-8.
51. Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendás JÁ, Borruel N, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in highrisk populations, Spain, 2016. *Eurosurveillance* 2019;24:1-14.