

CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 4B

GESTIÓN DEL CRIBADO:
TÉCNICAS VISUALES Y
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS / BIOPSIA

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.

INTRODUCCIÓN

La colposcopia es la piedra angular del manejo del cribado en mujeres positivas o sintomáticas. Se trata de un examen médico completo que proporciona información crucial sobre el tracto genital inferior. Sin embargo, su rendimiento debe ser adaptado y evaluado según las correspondientes estrategias de cribado en cada momento.

Cuando no se dispone de colposcopia, como sucede en algunos entornos con recursos limitados, se utilizan otras técnicas visuales para el diagnóstico de premalignidad de cuello uterino.

En este módulo, se realiza una evaluación integral de la técnica y precisión de la colposcopia considerando los diferentes enfoques para el cribado con el fin de dar una aproximación integral sobre la utilidad de esta herramienta. Además, se presentan otras técnicas visuales con el fin de ofrecer una visión amplia del manejo de mujeres con resultado positivo en la prueba de cribado.

También se proporciona una breve introducción sobre cómo se utiliza la inteligencia artificial en el campo de la carcinogénesis de cuello uterino. Se exploran algunos ejemplos, así como los elementos clave en la construcción de un enfoque automatizado que podría ayudar a la visualización del cuello uterino para el cribado de cáncer de cuello uterino y

reducir así la subjetividad inherente a la interpretación de la citología de cuello uterino o la inspección visual.

Por último, en este módulo, se proporciona una descripción general de la clasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino según la OMS, publicada recientemente, que contiene algunas revisiones importantes sobre las lesiones relacionadas con el VPH.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Relacionar los términos utilizados en colposcopia para describir los diferentes patrones de lesión.
- Comprender el impacto que tienen los diferentes enfoques del cribado de cáncer de cuello uterino en la colposcopia.
- Comprender cómo se podría utilizar la colposcopia según los enfoques basados en el riesgo.
- Reconocer por qué la capacitación, la experiencia y el control de calidad son cruciales en el rendimiento de la colposcopia.
- Identificar los beneficios y los efectos nocivos de la colposcopia.
- Reconocer la utilidad y las advertencias de otras técnicas visuales diferentes a la colposcopia.
- Dar a conocer los nuevos avances tecnológicos en el cribado de cáncer de cuello uterino.
- Tener un nivel de comprensión elevado sobre cómo el uso de inteligencia artificial en el cribado de cáncer de cuello uterino podría implementarse a gran escala y ser sostenible.
- Reconocer las principales diferencias entre la clasificación de la OMS recientemente publicada sobre las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales en comparación con las anteriores.
- Comprender la utilidad de ciertos biomarcadores como el p16 para el diagnóstico de lesiones de cuello uterino histológicamente relacionadas con el VPH.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 1

INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS VISUALES

La colposcopia permite la identificación del cuello uterino en mujeres con pruebas de cribado anormales, permitiendo la caracterización y localización de lesiones intraepiteliales para guiar las biopsias, con el fin de obtener la confirmación del diagnóstico.

El examen de colposcopia juega un papel clave en el diagnóstico y tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino y es una pieza clave en los algoritmos de cribado. Por lo tanto, la realización de la colposcopia debe adaptarse a las diferentes opciones de cribado del cáncer de cuello uterino. Por ejemplo, en el modelo de cribado basado en el riesgo, la incorporación de la información proporcionada por la propia impresión colposcópica podría orientar las recomendaciones para el manejo clínico.

A pesar de su relativa simplicidad, la colposcopia requiere una formación y experiencia adecuadas para obtener la destreza necesaria para garantizar la capacitación durante todo el procedimiento. De lo contrario, el examen mediante colposcopia puede conducir a un sobre o infradiagnóstico y un sobre o infratratamiento que no beneficiarían ni a los pacientes ni a las estrategias de cribado de cáncer de cuello uterino.

La colposcopia no siempre está disponible para el diagnóstico de lesiones precancerosas de cuello uterino por lo que, principalmente en países de ingresos medios y bajos, se utilizan otras técnicas visuales.

El presente módulo cubre la colposcopia y su validez diagnóstica o exactitud de acuerdo con los diferentes enfoques para el cribado de cáncer de cuello uterino y también presenta otros métodos visuales que se pueden utilizar en regiones con recursos limitados.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 2

COLPOSCOPIA

2.1 Descripción técnica del examen de colposcopia

Un colposcopio es un microscopio de campo binocular, estereoscópico, con iluminación y de bajo aumento. Se utiliza para el examen visual del tracto genital inferior, especialmente del cuello uterino. La colposcopia permite la identificación de la ZT y la unión escamocolumnar, donde surgen la mayoría de los cánceres de cuello uterino, así como la caracterización y localización de las lesiones intraepiteliales para guiar las biopsias con el fin de confirmar el diagnóstico cuando sea necesario.

En 1925, Hinselmann [1] diseñó el colposcopio y describió cómo mejorar la vista colposcópica del epitelio cervical para identificar el cáncer de cuello uterino y las lesiones precancerosas mediante la tinción del cuello uterino con ácido acético [2]. En 1929, Schiller demostró que las áreas del cuello uterino donde se encontraban formas tempranas de cáncer de cuello uterino no se teñían con yodo, en contraste con la tinción oscura del epitelio escamoso normal del ectocérnix [3], [4].

La colposcopia es un examen completo que proporciona información crucial para un manejo clínico óptimo. Sin embargo, debe ser realizado por un servicio competente y con control de calidad. Los profesionales sanitarios que realicen una colposcopia deben haber recibido formación completa, y el procedimiento debe realizarse en una sala de exploración totalmente equipada [5].

Un examen colposcópico realizado de forma adecuada [IARC handbook 2021, en preparación] podrá:

Determinar la idoneidad de la prueba

Evaluar la ZT y su tamaño

Reconocer la anomalía intraepitelial (si está presente)

Identificar el sitio de biopsia más preciso para la toma de muestras

Facilitar un tratamiento preciso

El colposcopio permite examinar todo el tracto genital inferior, incluido el cuello uterino, la vagina y la vulva. En primer lugar, el profesional sanitario evalúa si el examen se puede realizar de forma adecuada [6]. Si es así, el cuello uterino es examinado mediante un aumento de baja potencia y limpiado cuidadosamente mediante una solución salina. Posteriormente, se evalúa el estado hormonal y el grado de inflamación. Una vez que se ha confirmado la adecuación, la ZT es examinada a baja potencia. Llegado este punto, el filtro verde puede usarse a bajo aumento. Posteriormente, se puede realizar la evaluación con ácido acético (al 3% o al 5%). Se debe usar repetidamente una botella de espray, una jeringa o hisopos de algodón empapados para lograr la absorción completa del ácido acético sin impedimento por moco hasta que se distinga claramente el tipo de ZT. Puede ser necesario usar un fórceps endocervical (espéculo de Kogan, por ejemplo) para lograr una visualización completa del límite superior de la ZT. Es importante realizar un examen de bajo y gran aumento de la ZT y tomar nota de las características relevantes de la imagen.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 2

COLPOSCOPIA

2.2 Terminología relacionada con la colposcopia y correlación de lesiones

A lo largo de los 90 años de historia de la colposcopia, se han utilizado diferentes clasificaciones [7].



¿lo sabías?

En la **TABLA 1**, se muestran las clasificaciones colposcópicas globales más relevantes y utilizadas (clínicamente), así como las modificaciones que se han ido introduciendo a lo largo del tiempo.

TABLA 1 MODIFICACIONES DE LA TERMINOLOGÍA DE LA COLPOSCOPIA A LO LARGO DEL TIEMPO [PLACEHOLDER FOR IARC HANDBOOK 2021, IN PRESS].

TERMINOLOGÍA (AUTOR/AÑO)	HALLAZGOS NORMALES	HALLAZGOS ANORMALES	OTROS TÉRMINOS
Hinselmann 1933 [8]	Leucoplasia gruesa	Leucoplasia en mosaico	Ectopia cervicouterina
Coppleson 1960 [9]	Grado I, epitelio blanco semitransparente, bordes planos e indistintos, no sospechosos	Grado II, blanco sospechoso Grado III, epitelio opaco con bordes definidos muy sospechosos	Zona de transformación
IFCP Graz 1975 [10]	Colposcopia normal	Zona de transformación atípica	Colposcopia no satisfactoria Varios
IFCP Roma 1990 [11]	Colposcopia normal Epitelio cilíndrico: ectopia	Colposcopia anormal dentro/fuera de la zona de transformación Puntuación en mosaico fina/gruesa	Hallazgos varios, no acetoblanco
IFCP Barcelona 2002 [12]	Zona de transformación Tipo 1, 2, 3	Cambios menores/ mayores Sugerente de lesión de bajo/alto grado	Colposcopia sugerente de cáncer invasivo
IFCP Rio de Janeiro 2011 [13]	Incluye metaplasia y deciduosis	Hallazgos de grado 1/2 Ubicación de la lesión, cuadrantes ocupados Nuevas señales (señal de borde interior y señal de cresta)	Incluye descripción de lesiones vaginales Incorpora tipos de escisión

Actualmente, la clasificación más utilizada en la práctica clínica a nivel mundial es la adoptada por la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC). La terminología más reciente de la IFCPC, publicada en 2011 [13], fue respaldada por unanimidad por más de 40 sociedades nacionales en el congreso trienal en Río de Janeiro (**TABLA 2**).

TABLA 2 TERMINOLOGÍA INTERNACIONAL PARA HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS [6]

EVALUACIÓN GENERAL		Adecuado/inadecuado por causa de... (por ejemplo: cuello uterino oscurecido por inflamación, sangrado o cicatriz). Visibilidad de la unión escamo-columnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Zona de transformación tipo 1, 2, 3	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES		Epitelio escamoso original: Maduro Atrófico Epitelio columnar Ectopia Epitelio escamoso metaplásico Quistes de Nabothian Aberturas de la cripta (glándula) Deciduosos en el embarazo	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro/fuera de la ZT y ubicación de la lesión según la posición del reloj Tamaño de la lesión: número de cuadrantes de cuello uterino que cubre la lesión y/o tamaño de la lesión en porcentaje de cuello uterino	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco fino Frontera geográfica irregular	Mosaico fino Puntuación fina
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso Rápida aparición de acetoblanqueamiento Aberturas de la cripta (glándula) volteadas	Mosaico grueso Puntuación gruesa Borde afilado Señal de borde interior Señal de cresta
	No específico	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión Tinción de Lugol (prueba de Schiller): teñido/no teñido	
SOSPECHA DE ENFERMEDAD INVASIVA		Vasos atípicos Signos adicionales: vasos frágiles, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumor/ neoplasia macroscópica	
HALLAZGOS VARIOS		ZT congénita, condiloma, pólipo (ectocervical/ endocervical), inflamación, estenosis, anomalía congénita, consecuencia posterior al tratamiento, endometriosis, etc.	
TIPOS DE TRATAMIENTO DE ESCISIÓN		Escisión tipo 1, 2, 3	
DIMENSIONES DE LA MUESTRA DE ESCISIÓN		Longitud: distancia desde el margen distal/externo hasta el margen proximal/interno Espesor: distancia desde el margen estromal hasta la superficie de la muestra extirpada Circunferencia (opcional): perímetro de la muestra extirpada	

FIGURA 1 COLPOSCOPIA QUE MUESTRA UNA ZONA DE TRANSFORMACIÓN TIPO 1 (UNIÓN ESCAMO-COLUMNAR COMPLETAMENTE VISIBLE) Y UNA COLPOSCOPIA DE APARIENCIA NORMAL: EPITELIO ESCAMOSO MADURO. IMAGEN TRAS LA APLICACIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO.

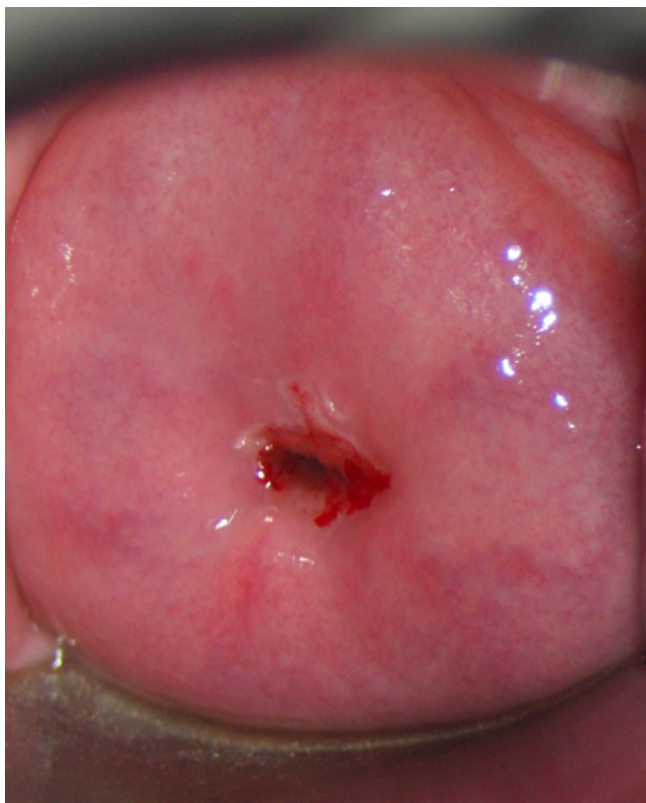


FIGURA 2 COLPOSCOPIA QUE MUESTRA UNA ZONA DE TRANSFORMACIÓN TIPO 2 (UNIÓN ESCAMO-COLUMNAR CON COMPONENTE ENDOCERVICAL COMPLETAMENTE VISIBLE) Y EPITELIO ACETOBLANCO TENUE (HALLAZGOS DE GRADO 1) EN AMBOS LABIOS CERVICALES. IMAGEN TRAS LA APLICACIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO.

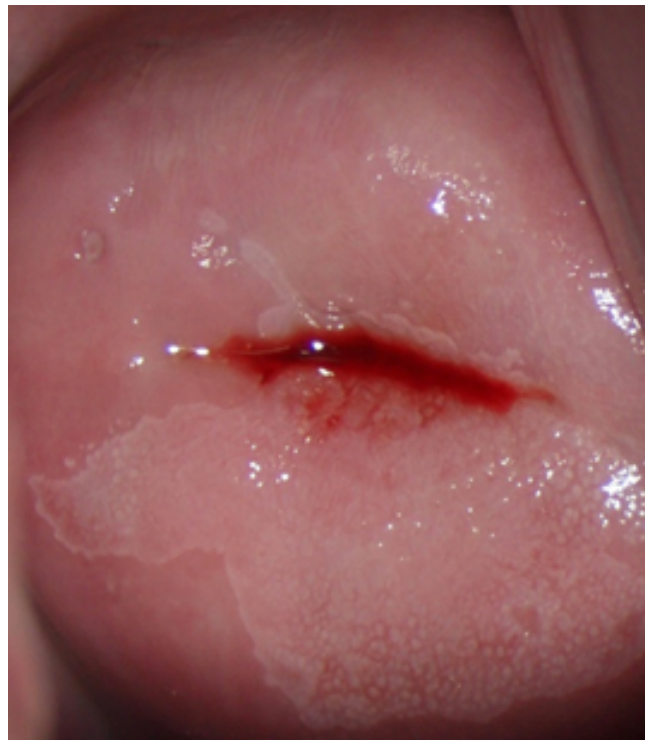


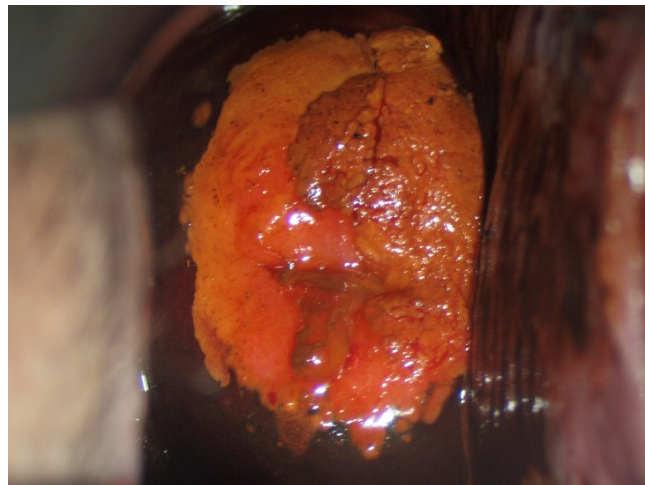
FIGURA 3 COLPOSCOPIA QUE MUESTRA UNA ZONA DE TRANSFORMACIÓN TIPO 1 (UNIÓN ESCAMO-COLUMNAR COMPLETAMENTE VISIBLE) Y EPITELIO ACETOBLANCO DENSO (HALLAZGOS GRADO 2) EN AMBOS LABIOS CERVICALES.

En estas imágenes, los vasos sanguíneos frágiles y la superficie irregular sugieren una lesión invasiva y por lo tanto deberían describirse.

IMAGEN TRAS LA APLICACIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO



IMAGEN TRAS LUGOL



Varios estudios han evaluado la correlación entre la categorización de una lesión mediante la clasificación IFCCPC y el diagnóstico histológico y algunos han obtenido una buena correlación entre la impresión colposcópica y el diagnóstico final [14]. De hecho, algunos patrones específicos (p. ej., punteado grosero, mosaico grosero o acetoblanqueamiento denso, signo del borde interno y signo de cresta) han demostrado un valor predictivo adecuado para lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado/neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grados 2-3 (HSIL/CIN2-3) [15],[16],[17], con una sensibilidad y especificidad de la impresión colposcópica para HSIL/CIN2+ que van del 20% al 100% y del 96% al 99%, respectivamente. Sin embargo, otros autores sugieren que el grado de concordancia depende principalmente de la formación, experiencia y pericia del colposcopista [18], [19] y señalan la importancia de los programas de formación y control de la calidad.

Se han hecho algunos intentos para cuantificar las descripciones cualitativas en sistemas de puntuación, como el índice colposcópico de Reid (RCI) [20] o el Swede score [21]. Aunque se ha sugerido que los hallazgos colposcópicos podrían evaluarse mejor mediante un sistema de puntuación [5], [21], [22], no todos los estudios han mostrado que el uso de puntuaciones cuantitativas resulte en una mejor correlación a la observada por la terminología de la colposcopia. En este momento, el uso de estas puntuaciones todavía no es una práctica habitual en todo el mundo.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 2

COLPOSCOPIA

2.3 Validez diagnóstica de la colposcopia según el método de cribado de cáncer de cuello uterino

LA COLPOSCOPIA EN EL CRIBADO BASADO EN LA CITOLOGÍA

Las estimaciones de riesgo para HSIL/CIN3+ son mucho menos heterogéneas que para HSIL/CIN2+. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles han evaluado la colposcopia en función del riesgo de HSIL/CIN2+ subyacente y solo un número limitado de estudios presenta datos específicos para HSIL/CIN3+.

En general, todos los estudios muestran una alta sensibilidad y una baja especificidad de la colposcopia para el diagnóstico de HSIL/CIN2+ cuando se utiliza en el punto de corte de "cualquier anomalía colposcópica" (biopsia tomada porque se cree que hay SIL/CIN presente de cualquier grado) [23],[24],[25],[26]. Por el contrario, cuando se utiliza el punto de corte de la "impresión colposcópica de alto grado" (biopsia tomada por la presencia de la impresión colposcópica de HSIL+), la colposcopia tiene una sensibilidad intermedia pero una especificidad alta para el diagnóstico de HSIL/CIN2+.



Los métodos utilizados para evaluar la validez diagnóstica en los ensayos clínicos de colposcopia están sujetos a varios tipos de sesgo como el sesgo de verificación parcial o de referencia (consultar **MÓDULO 2** para más información).

En estos estudios se ha cuestionado el uso de biopsias guiadas por colposcopia como estándar de referencia. En la práctica clínica la biopsia solo se realiza cuando hay sospechas de lesión, por lo que la verificación por biopsia solo se realiza cuando el resultado de la colposcopia es positivo y no cuando el resultado es negativo. Esta forma de sesgo sobreestima la sensibilidad y subestima la especificidad [27].

Algunos estudios que evalúan la exactitud de la colposcopia han intentado evitar este riesgo de sesgo comparando el diagnóstico de la/s biopsia/s guiada/s por colposcopia en el cuello uterino con la histología definitiva obtenida por escisión (conización) o histerectomía [28],[29],[30]. Estos estudios reportan una sensibilidad de la biopsia guiada por colposcopia para HSIL/CIN2+ que varía entre el 80% y el 90% y una especificidad que varía entre el 25% y el 63%. Sin embargo, la mayoría de los estudios no especifican si las biopsias se realizaron por alguna anomalía identificada por la colposcopia o porque se sospechaba de la existencia de alguna lesión de alto grado.

LA COLPOSCOPIA EN EL CRIBADO BASADO EN LA PRUEBA DE VPH

En todo el mundo, el cribado de cáncer de cuello uterino está virando de un cribado basado en la citología al cribado basado en la prueba de VPH [31], [32], [33], [34], [35], [36].

Una de las principales preocupaciones al cambiar de citología al cribado primario del VPH es cómo tratar a las mujeres con una prueba de VPH positiva. Dado que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias [37], [38], [39], no tiene sentido que todas las mujeres con infección por un VPH de alto riesgo sean derivadas a colposcopia. Además, debido a que la prueba del VPH es muy sensible, detecta infecciones de forma muy temprana en el proceso carcinogénico, cuando todavía no existe una lesión cervical o las lesiones son tan tempranas que pueden no ser detectables en la colposcopia.

De hecho, no es eficaz ni viable derivar a colposcopia a todas las mujeres con una prueba de VPH positiva. Si esto sucediera, el número de mujeres derivadas a colposcopia aumentaría drásticamente [40], [41] del 5% en el cribado basado en la citología al 8-11% en el cribado basado en la prueba de VPH. Con el fin de evitar el sobre diagnóstico y sobretratamiento de las mujeres de bajo riesgo así como la sobrecarga del sistema sanitario, se necesita un manejo clínico basado en el riesgo para las mujeres con una prueba de cribado del VPH positiva.

Además, aunque el papel diagnóstico fundamental de la colposcopia se mantiene en el cribado basado en la prueba VPH, las características clínicas de las pacientes serán notablemente diferentes. Por lo tanto, la validez diagnóstica de la colposcopia debe reevaluarse en este nuevo escenario. Algunos pocos estudios ya han evaluado las posibles diferencias en el rendimiento de la colposcopia en mujeres derivadas en el marco de un cribado convencional basado en citología (mujeres con un resultado de citología ASC-US o peor) en comparación con las mujeres que se habrían considerado positivas en un programa de cribado basado en el VPH.



Los valores predictivos positivos (VPP) de un resultado de colposcopia anormal para HSIL/CIN2+ histológico en el cribado basado en la citología y el cribado basado en el VPH fueron similares [42].

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 2

COLPOSCOPIA

2.4 La colposcopia basada en el riesgo y valor de las biopsias no dirigidas (aleatorias)

Las mujeres derivadas a colposcopia debido a resultados anormales en las pruebas de cribado presentan riesgos muy diversos de tener una lesión premaligna de cuello uterino (HSIL/CIN2+ subyacente) según el tipo de pruebas, y sus resultados correspondientes para ser derivadas a colposcopia.

Recientemente se ha sugerido que el riesgo de HSIL histológico subyacente puede estimarse antes del examen colposcópico mediante la evaluación de la información proporcionada por las pruebas de cribado (citología y/o resultados de pruebas moleculares como la prueba del VPH y el genotipado) [43],[44]. Mediante un manejo clínico basado en el riesgo, la práctica de la colposcopia y la biopsia se puede modificar en función del riesgo de lesiones precancerosas según los resultados de las pruebas de cribado y de seguimiento (TABLA 3) [7], [45], [46], [47], [48], [49], [50].

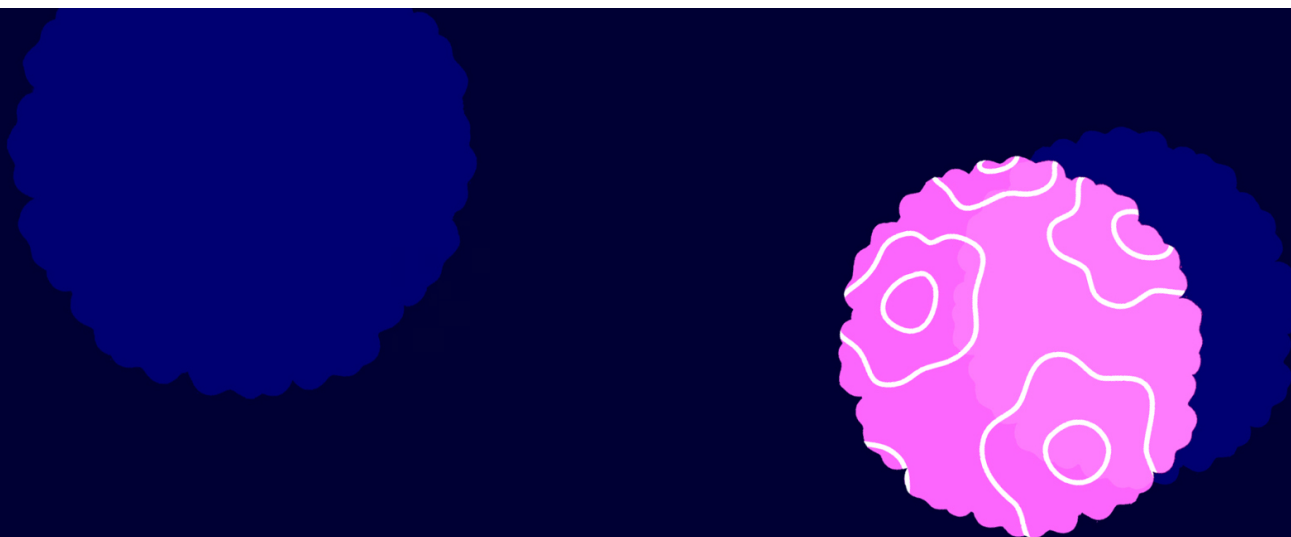


TABLA 3 RIESGO DE LESIÓN DE CUELLO UTERINO PREMALIGNO SEGÚN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN

ESCENARIO CLÍNICO

PRUEBA DE VPH	Citología	Riesgo HSIL/CIN3+
NEGATIVO (CRIBADO PRIMARIO)	n/r	Muy bajo (0,15% a los 5 años)
NEGATIVO (CRIBADO PRIMARIO)	ASC-US/LSIL	Bajo (0,4%-2,0% a los 5 años)
NEGATIVO (SEGUIMIENTO DE UN RESULTADO PREVIO POSITIVO DE BAJO GRADO)	Negativo	Bajo (0,5%-3,2% a los 5 años)
NO REALIZADO / SIN DATOS	Negativo (cribado primario)	Bajo (0,7% -2,0% riesgo inmediato; 2,0% -4,8% a los 5 años)
POSITIVO (CRIBADO PRIMARIO)	Negativo	Bajo-moderado (2,0%-4,5% de riesgo inmediato; 3,8%-7,3% a 5 años)
POSITIVO (CRIBADO PRIMARIO)	ASC-US/LSIL	Bajo-moderado (2,0%-4,5% de riesgo inmediato; 3,8%-7,3% a 5 años) *
NO REALIZADO / SIN DATOS	LSIL (cribado primario)	Moderado (10,0%-14,0% riesgo inmediato)
POSITIVO (SEGUIMIENTO DE UN RESULTADO PREVIO POSITIVO DE BAJO GRADO)	Negativo/ASC-US/LSIL	Moderado (2,6%-7,9% riesgo inmediato; 6,6%-9,5% a los 5 años)
POSITIVO 16 Y/O 18 (CRIBADO PRIMARIO)	Negativo/ASC-US/LSIL	Alto (5,5%-11% riesgo inmediato; 9,0-12,0% a los 5 años)
POSITIVO (CRIBADO PRIMARIO)	HSIL/ASC-H/AGC	Alto (>25% de riesgo inmediato)
POSITIVO 16 Y/O 18 (CRIBADO PRIMARIO)	HSIL/ASC-H/ACG	Alto-muy alto (28,0%-60% riesgo inmediato; 33,0%-64,0% a los 5 años)

** El riesgo varía principalmente en función de la disponibilidad de los resultados de la prueba de cribado previo. Si es negativo, el riesgo de HSIL/CIN3 inmediato es bajo. Si los resultados no están disponibles o se desconocen, el riesgo debe considerarse moderado.*

Fuentes: [7], [50], [51], [IARC handbook 2021, en preparación]

Además, la incorporación de la información proporcionada por la propia impresión colposcópica también debería influir en la necesidad de realizar una o múltiples biopsias, incluyendo biopsias no dirigidas (aleatorias) obtenidas en la ZT de ese cuadrante [7], [50], [51], [52]. El beneficio de utilizar biopsias no dirigidas es un tema sobre el que no existe consenso. Algunos informes sugieren que las biopsias dirigidas por colposcopia pueden infradiagnosticar entre un 30 y un 55% de las lesiones cervicales HSIL/CIN2+, variando significativamente entre médicos [43], [53], [54], [55]. Sin embargo, el beneficio de las biopsias no dirigidas no ha sido hallado en otros estudios [55], [56], [57], [58], [59]. Estos últimos indican que una impresión colposcópica normal, en aquellos países en los que la colposcopia forma parte de un programa de formación organizado y con control de calidad, está asociada a un elevado VPN. En cualquier caso, se ha demostrado que los resultados de las pruebas de cribado (citología y/o detección y genotipado de VPH) podrían afectar a la práctica de la colposcopia y de la biopsia.

EJEMPLO

Para orientar sobre las recomendaciones de conducta clínica en el momento de la evaluación colposcópica, un metaanálisis reciente evaluó los estratos de riesgo según las combinaciones de citologías, genotipado VPH 16 y/o 18 y la impresión colposcópica, mostrando la importancia de cada una de estas pruebas en la estratificación del riesgo [51].

Las mujeres con citología < HSIL, negativas para VPH16 y/o 18 y con una colposcopia normal (sin acetoblanqueo) tenían un riesgo bajo de premalignidad subyacente (< 0,5% para HSIL/CIN3+). En cambio, las mujeres con al menos dos de los criterios siguientes (citología HSIL+, VPH16 o VPH18 positivas o hallazgos de grado 2 en la colposcopia), presentaban un riesgo significativamente mayor (29-57% para HSIL/CIN3+). Las mujeres que presentaban los tres resultados de alto riesgo eran las que presentaban un mayor riesgo de HSIL/CIN3 + (>70% de riesgo) [51].

La **TABLA 4** muestra los grupos en riesgo de HSIL histológico según la citología, las pruebas de VPH y los hallazgos de la colposcopia [7],[50],[51].

TABLA 4 NIVEL DE RIESGO DE HSIL DE CUELLO UTERINO BASADO EN LA CITOLOGÍA, PRUEBA DE VPH Y COLPOSCOPIA [7]

NIVEL DE RIESGO		
RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
Cumple los 3 criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Citología < HSIL • Sin HPV 16/18 • Colposcopia normal 	Casos no incluidos en los otros 2 grupos.	Cumple al menos 2 de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Citología >HSIL, AGC o ASC-H • VPH 16 y/o 18 • La colposcopia muestra hallazgos de grado 2

La definición de tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto) puede orientar sobre la conducta clínica en la colposcopia y la práctica de la biopsia.

En mujeres en el grupo de mayor riesgo, se podría considerar la realización de biopsias aleatorias de áreas colposcópicas que no sugieren HSIL histológico dentro de la ZT dado su papel en la ayuda a la detección de HSIL/ CIN2+. En cambio nunca se debe realizar una biopsia no dirigida en pacientes de bajo riesgo [7],[45],[60].

Basándose en la evidencia actual, las sociedades científicas emitieron nuevos estándares de colposcopia y pautas de manejo basadas en el riesgo para los grupos de mujeres de menor y mayor riesgo según los resultados de las pruebas disponibles (citología, VPH e impresión de colposcopia) [7],[44].



Si consideramos los resultados del cribado y la evaluación de la colposcopia en conjunto, las mujeres clasificadas como de bajo riesgo tienen una probabilidad baja de HSIL/CIN3+ subyacente, lo que significa que en este grupo de mujeres podría evitarse la realización de biopsias [44],[57]. En caso de colposcopia anormal, incluso si no sugiere lesión de HSIL (por ejemplo con áreas acetoblancas compatibles con metaplasia u otras anomalías menores), debe realizarse la biopsia dirigida si existe una citología HSIL o una prueba de VPH positiva para el genotipo 16 y/o 18 para evitar el infradiagnóstico de una lesión HSIL histológica [51].

IDEA CLAVE

La principal ventaja de este enfoque de estratificación del riesgo es que el examen de colposcopia y la estrategia de biopsia se adaptan a cada caso en particular.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 2

COLPOSCOPIA

2.5 Efectos nocivos de la colposcopia

La colposcopia es generalmente un examen bien tolerado y para el que se han notificado muy pocas complicaciones. Los principales inconvenientes de la colposcopia se pueden resumir en:

DAÑO CAUSADO POR EL PROCEDIMIENTO

La mayoría de estos efectos secundarios son notificados principalmente por mujeres a las que se realiza una colposcopia por primera vez, y se minimizan en exámenes posteriores [61].

1. (i) Dolor/malestar: algunas mujeres pueden referir malestar leve o moderado debido a la colocación prolongada del espéculo o la aplicación de una solución de ácido acético/yodo, así como cólicos o dolor asociado a la biopsia [7],[19]. Por lo general, estos efectos no son comunes ni graves, por lo que no se recomienda la administración de analgésicos antes del procedimiento.
2. (ii) Ansiedad: la colposcopia puede tener un impacto psicológico en las mujeres que se someten a cualquiera de los procedimientos. La ansiedad, la preocupación y el miedo son los sentimientos descritos con mayor frecuencia [61],[62]. Sin embargo, a menudo no está claro si lo que contribuye a dichos sentimientos negativos es el diagnóstico alterado de una prueba de cribado o la colposcopia en sí. Curiosamente, los resultados del procedimiento afectan a la evolución de cualquier sentimiento negativo. Algunos estudios [63],[64] indican que a las 6 semanas después del procedimiento, las mujeres con una ZT anormal notifican una angustia significativamente mayor que las mujeres con una ZT normal.
3. (iii) Reacción anafiláctica: la solución de yodo utilizada en la colposcopia puede producir reacciones alérgicas pero se trata de ejemplos aislados en muy raras ocasiones [65].

DAÑO CAUSADO POR INDICACIÓN INADECUADA DE COLPOSCOPIA

Aunque la colposcopia se utilizó inicialmente como una herramienta para el cribado primario del cáncer de cuello uterino y lesiones precancerosas, la mayor comprensión de la historia natural de la infección por VPH y su progresión a neoplasia de cuello uterino han reducido recientemente las indicaciones o motivos de derivación a colposcopia. El estricto cumplimiento de las indicaciones de colposcopia establecidas en las directrices minimiza los efectos secundarios asociados al uso inadecuado de este procedimiento [7].

DAÑO CAUSADO POR FALTA DE EXPERIENCIA O POR FALTA DE CONTROL DE CALIDAD

Si bien la colposcopia es generalmente un procedimiento de bajo riesgo, este puede no ser necesariamente el caso si es realizada sin la capacitación adecuada o por un servicio sin control de calidad.



La colposcopia requiere una formación y experiencia adecuadas para lograr la destreza y garantizar la capacitación durante todo el procedimiento. La tasa de falsos negativos (infradiagnóstico de lesiones de cuello uterino HSIL/CIN2+) de la colposcopia se correlaciona directamente con la experiencia del colposcopista [54],[66].

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 3

OTROS MÉTODOS VISUALES PARA ENTORNOS CON RECURSOS LIMITADOS

Cuando la colposcopia no está disponible, por ejemplo, en algunos entornos con recursos limitados, se utilizan otros métodos visuales. La técnica visual para la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino y de lesiones precancerosas se puede dividir en dos categorías según el nivel de información recopilada:

Examen de inspección visual con ácido acético (IVAA) o con yodo de Lugol (IVIL), utilizado a gran escala para detectar lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de países de ingresos bajos y medios (PIBM).

Inspección visual mejorada por cámara mediante la captura de imágenes para mejorar el rendimiento de la IVAA [67],[68].

EXAMEN A SIMPLE VISTA (IVAA, IVIL)

La exploración a simple vista del cuello uterino con ácido acético y/o yodo como medio para detectar las lesiones precancerosas de cuello uterino surgió debido al bajo rendimiento de los métodos de cribados utilizados en los países de ingresos altos (citología seguida de colposcopia) cuando se aplica a los países de ingresos bajos y medios.

Los resultados de una prueba IVAA se clasifican como cáncer negativo, positivo o sospechoso [69],[70]. Las tasas de IVAA positivas varían considerablemente (5-35%) en comparación con otras pruebas de detección, lo que sugiere que el rendimiento de la IVAA es muy subjetivo y depende del profesional que la practique, con poca reproducibilidad y diferentes umbrales utilizados para la prueba positiva en diferentes estudios [71],[72],[73]. La ventaja de la exploración a simple vista es que cuando la ZT es completamente visible, las mujeres con IVAA positivo pueden ser tratadas inmediatamente durante la misma

sesión con crioterapia/ablación térmica. A esto se le denomina enfoque de detección y tratamiento en una sola visita [74],[75]. Sin embargo, estas mujeres también pueden ser derivadas para cribado por colposcopia y tratamiento de manera convencional.

La sensibilidad de la IVAA para detectar HSIL/CIN2 varía del 17,0% al 82,0% y la especificidad varía del 77,0% al 92,0% [76],[77],[78].



La IVAA no debe realizarse en mujeres posmenopáusicas, dado que la ZT no puede evaluarse correctamente.

El yodo de Lugol (5%) para teñir el cuello uterino, se ha utilizado históricamente como prueba de cribado de lesiones precancerosas y de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, es relativamente cara. Se puede preparar localmente y se debe desechar a los 3-6 meses.

INSPECCIÓN VISUAL MEJORADA POR CÁMARA

Existen varios dispositivos emergentes para mejorar o asistir la IVAA. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado grandes ensayos controlados aleatorizados que permitan una evaluación objetiva de su beneficio clínico.

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 4

DEEP LEARNING / INTELIGENCIA ARTIFICIAL

4.1 Introducción a la inteligencia artificial

DEEP LEARNING/INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Se ha demostrado [79] que los métodos automatizados para la clasificación de imágenes:

- Mejoran la eficiencia, la reproducibilidad y la cobertura de los programas de cribado.
- Reducen las barreras de acceso.
- Mejoran los resultados de los pacientes facilitando la detección y el tratamiento tempranos.

Siguiendo este razonamiento, la inteligencia artificial (IA) ha sido estudiada en varios campos médicos, incluida la detección de enfermedades como la retinopatía en población diabética o la evaluación de radiografías o mamografías en la detección del cáncer.

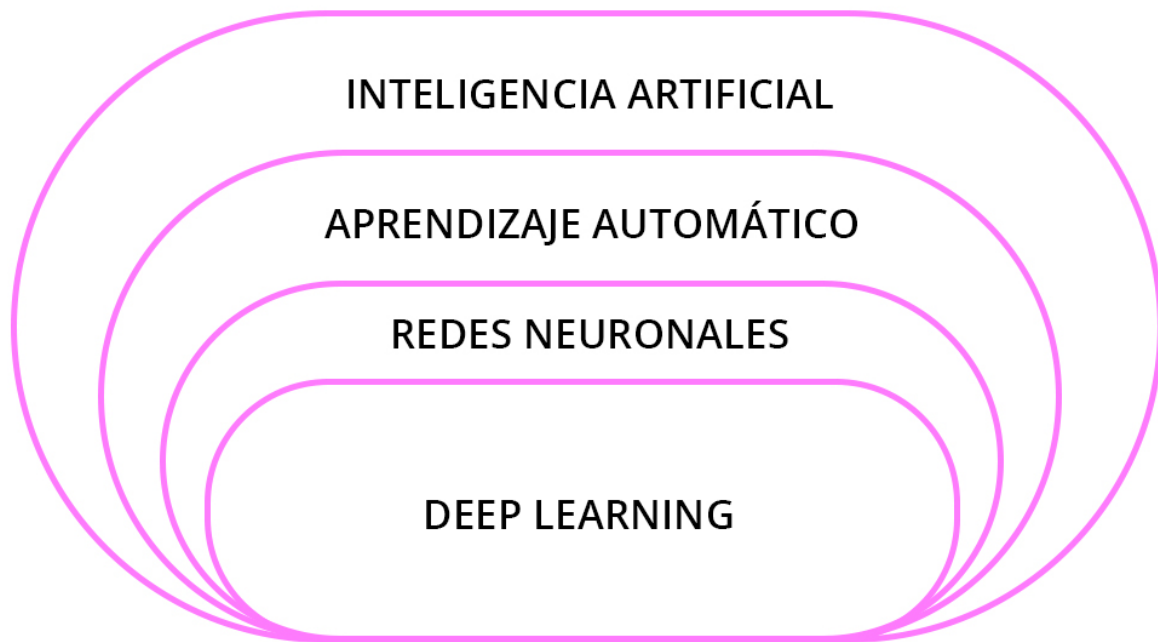
En la prevención del cáncer de cuello uterino, la IA ha sido aplicada para la evaluación visual automatizada de imágenes del cuello uterino, la citología de cuello uterino y la citología de cuello uterino mejorada por biomarcadores [80],[81].

En esta sección, exploraremos brevemente algunos ejemplos, así como los elementos clave en la construcción de un método automatizado que podría ayudar a la visualización del cuello uterino para el cribado del cáncer de cuello uterino y reducir la subjetividad inherente a la interpretación de la citología de cuello uterino o la inspección visual.

¿QUÉ ES LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

La inteligencia artificial (IA) se refiere a los sistemas informáticos que pueden realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, como la percepción visual, el reconocimiento de voz, la toma de decisiones y la traducción de idiomas. La IA abarca métodos analíticos específicos (**FIGURA 4**).

FIGURA 4 LA AMPLIA CATEGORÍA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) INCLUYE EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO, QUE A SU VEZ INCLUYE LAS REDES NEURONALES. EL DEEP LEARNING ES UN TIPO DE IA QUE UTILIZA REDES NEURONALES. [82]



¿QUÉ ES EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO?

El aprendizaje automático es un tipo de inteligencia artificial que usa máquinas (ordenadores) para detectar patrones de datos que pueden ser usados para predecir resultados con un alto grado de precisión.

¿QUÉ ES EL DEEP LEARNING?

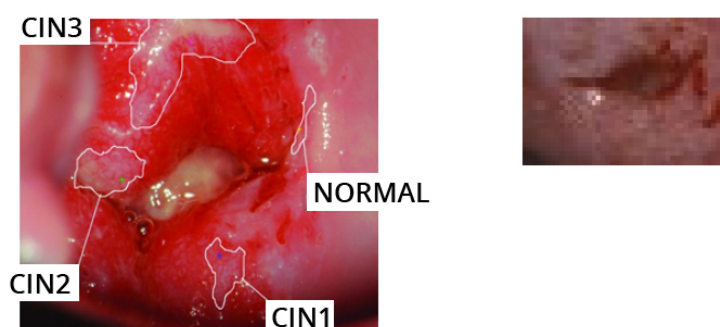
El Deep Learning está inspirado en la red neuronal del cerebro humano. Es un tipo específico de método de aprendizaje automático que utiliza muchas capas de operaciones aritméticas [83]. Es un tipo de tecnología de inteligencia artificial que puede identificar y clasificar objetos, personas, tipos de escritura e incluso determinadas acciones en imágenes fijas o en movimiento. Por lo general, el reconocimiento de imágenes está impulsado por grandes redes neuronales, y se utiliza en sistemas de identificación de huellas dactilares, aplicaciones móviles para el depósito de cheques, análisis de imágenes y videos médicos o automóviles con conducción automática entre muchas otras más aplicaciones.

En un modelo de Deep Learning para el análisis de imágenes, cada píxel de una imagen proporciona información recopilada a través de diferentes capas de diversas características como textura, bordes, curvas, etc. Estos elementos se analizan mediante big data y recursos computacionales avanzados para proporcionar un diagnóstico (resultado) preciso.

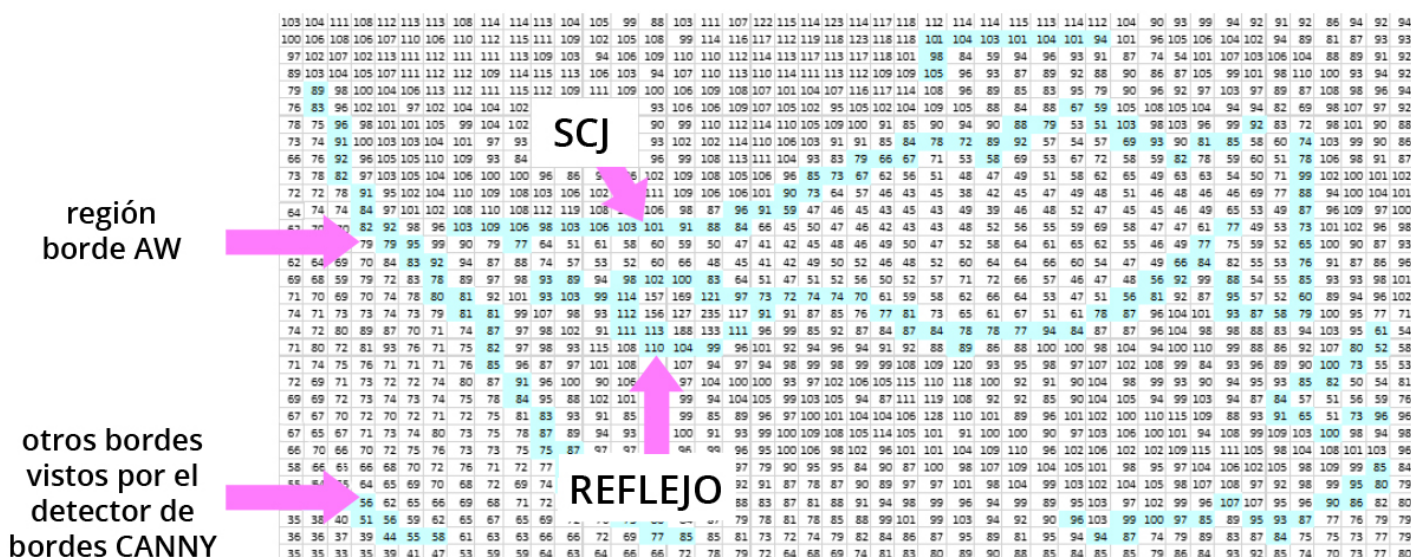
FIGURA 5 VISION HUMANA FRENTE A VISION COMPUTACIONAL.

La clasificación humana experta es subjetiva. ¿Por qué es más probable que esta tarea sea más precisa cuando la realiza un ordenador? En lugar de tonos de acetoblanqueo, un ordenador "ve" una matriz de números que representan píxeles. La visión por ordenador generalmente implica calcular la presencia de patrones numéricos en esta matriz para posteriormente aplicar algoritmos de aprendizaje automático para distinguir imágenes en base a estos patrones. [82],[84]

LO QUE VE EL COLPOSCOPISTA



LO QUE VE EL ORDENADOR



TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 4

DEEP LEARNING / INTELIGENCIA ARTIFICIAL

4.2 Desarrollo de un algoritmo de aprendizaje automático

El desarrollo de un algoritmo de aprendizaje automático es un proceso experimental iterativo mediante el cual los modelos (o algoritmos) deben ser entrenados (se le enseña al modelo a identificar el resultado de interés en función del estándar de referencia utilizado, como por ejemplo un diagnóstico histológico) y ajustados en función del contexto y los datos en cuestión. Una vez entrenado, el algoritmo debe ser probado con datos ciegos para garantizar que los datos originales no estaban sesgados. Se debe tener cuidado para evitar modelos que sean demasiado específicos para un conjunto de datos dado (sobreajuste), ya que este hecho afectaría la universalidad del modelo [85],[86].

TÉCNICAS VISUALES

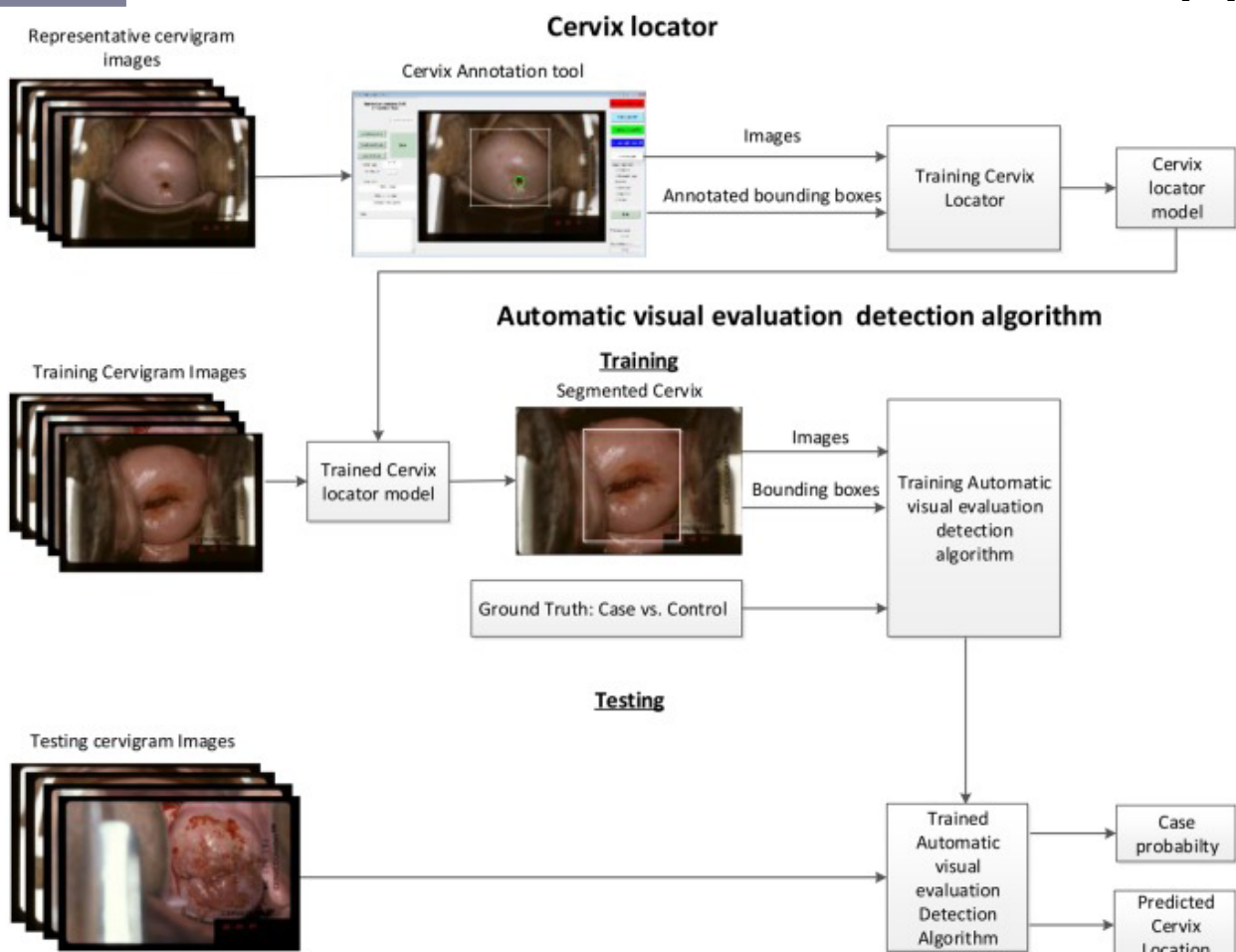
UNIDAD 4

DEEP LEARNING / INTELIGENCIA ARTIFICIAL

4.3 Ejemplo práctico de aprendizaje automático en el diagnóstico de imágenes de cuello uterino

En un gran estudio sobre la historia natural de la carcinogénesis cervical en Guanacaste, Costa Rica, se analizaron imágenes de cuello uterino (cervigramas) mediante una técnica de Deep Learning llamada evaluación visual automatizada (EVA) [87]. La **FIGURA 6** describe el proceso mediante el cual un algoritmo de aprendizaje automático supervisado fue entrenado y supervisado.

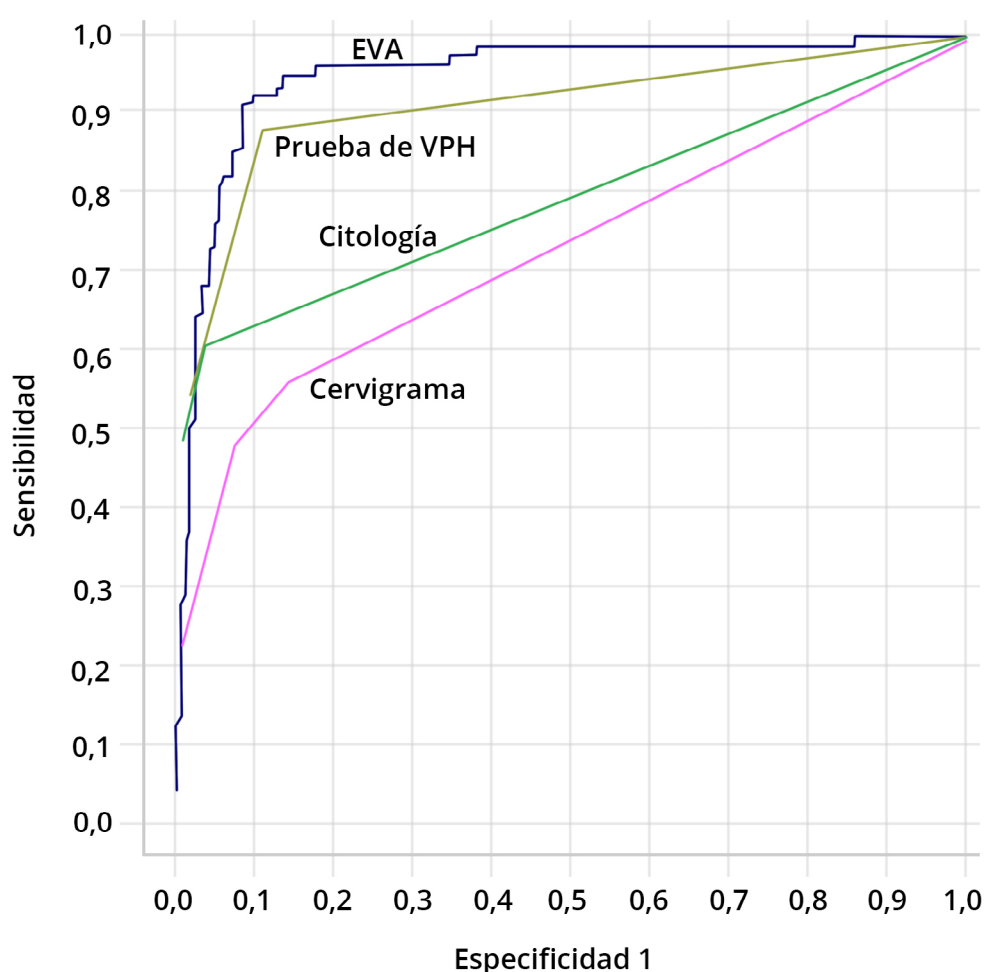
FIGURA 6 ENTRENAMIENTO DE UN MODELO DE DEEP LEARNING SUPERVISADO. [87]



En resumen, el modelo se entrenó utilizando el 70% de las imágenes del estudio, utilizando como datos de referencia la evaluación histológica de cada caso. Cada caso definido como CIN2+ se emparejó con un control ($< \text{CIN2}$). Posteriormente, el algoritmo resultante se probó en el 30% restante de imágenes para verificar su rendimiento. Para cada imagen, había una puntuación (que variaba de 0,0 a 1,0) que predecía la probabilidad de que la imagen fuera CIN2+.

El rendimiento del algoritmo se evaluó comparando la sensibilidad y la 1-especificidad de las mediciones y se trazó como el área bajo la curva (AUC) (**FIGURA 7**). En comparación con otros enfoques como la prueba del VPH, la citología o la lectura de cervigramas por expertos, EVA fue el mejor método para predecir las lesiones precancerosas.

FIGURA 7 AUC PARA PREDECIR LESIONES PRECANCEROSAS MEDIANTE EVA EN COMPARACIÓN CON OTROS MÉTODOS. [87]



Investigaciones en curso tienen como objetivo obtener el nivel de validez diagnóstica notificado por Hu et al. cuando se utilizan dispositivos distintos a los cervigramas de la colposcopia [88], incluyendo opciones de menor coste, como el uso de imágenes obtenidas mediante cámaras digitales o teléfonos inteligentes (smartphones) [89].

TÉCNICAS VISUALES

UNIDAD 4

DEEP LEARNING / INTELIGENCIA ARTIFICIAL

4.4 Consideraciones prácticas en la aplicación de la IA para el diagnóstico por imagen de cuello uterino

A pesar del prometedor potencial de la IA, es importante verificar cualquier estudio sobre el aprendizaje automático en la detección del cáncer de cuello uterino antes de su uso para el manejo de lesiones en práctica clínica (**CUADRO 1**).

CUADRO 1 LISTA DE VERIFICACIÓN PARA EVALUAR ESTUDIOS SOBRE ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO BASADOS EN IA PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

PRECISIÓN DE LAS PREDICCIONES

¿El algoritmo es capaz de distinguir de forma satisfactoria las lesiones normales de las precancerosas? ¿Ha conseguido demostrar que su uso mejora la gestión de los resultados clínicos? ¿Se ha especificado claramente la indicación clínica del algoritmo? Un algoritmo con excelentes resultados en una clínica de cribado puede que no sea capaz de mejorar los resultados clínicos en la población de colposcopia, ya que esta última puede que no incluya suficientes cuellos uterinos "normales" (es decir, las imágenes de control tienden a parecerse a los casos reales, lo cual dificulta la diferenciación).

¿QUÉ ESTÁNDAR DE REFERENCIA DE LESIONES PRECANCEROSAS SE HA UTILIZADO PARA ENTRENAR EL ALGORITMO?

La histología es superior a la revisión por expertos o la citología. Los algoritmos entrenados mediante exploraciones visuales como dato de referencia estarán limitados por el rendimiento inherente de la IVAA o la impresión colposcópica.

**¿SE HA VALIDADO EL MODELO EN POBLACIONES GRANDES Y HETEROGÉNEAS?
¿EL ESTUDIO SE BASÓ EN LA POBLACIÓN CON VIH?**

Un algoritmo basado en mujeres sin VIH puede que no sea transferible automáticamente a mujeres VIH positivas, ya que las mujeres VIH positivas tienen lesiones más graves. ¿Incluyó el estudio poblaciones con alta prevalencia de cervicitis y esquistosomiasis? La presencia de estas lesiones en el cuello uterino puede confundir el algoritmo.

¿CÓMO SE EVALUÓ EL ALGORITMO?

Lo ideal es que los resultados se prueben en ensayos clínicos aleatorios en práctica clínica real. El algoritmo también debe ser al menos no inferior al método de detección comparativo (p. ej., IVAA).

¿SE HA EVALUADO EL ALGORITMO UTILIZANDO IMÁGENES CAPTURADAS MEDIANTE UN DISPOSITIVO DE CÁMARA ESPECÍFICO?

Un algoritmo entrenado para un tipo de imagen de cámara digital (p. ej., cervigramas) puede que no sea transferible a otro tipo de imagen cervical (p. ej., teléfono inteligente).

¿FUE EL ALGORITMO EVALUADO PARA SU USO COMO HERRAMIENTA INDEPENDIENTE O COMO TECNOLOGÍA PARA ASISTIR EL PROFESIONAL SANITARIO?

¿EXISTE UN CRITERIO BIEN ESTABLECIDO PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LA IMAGEN? ¿EL ALGORITMO ACEPTA IMÁGENES BORROSAS Y DESENFOCADAS?

Para concluir esta introducción extremadamente breve a la IA, el profesional sanitario debe considerar si el uso de la IA proporciona alguna predicción razonable comparable a la realizada por el mejor experto en el campo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

UNIDAD 5

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS / BIOPSIA

4.4 Consideraciones prácticas en la aplicación de la IA para el diagnóstico por imagen de cuello uterino

La clasificación de los tumores relacionados con el VPH ha evolucionado durante la última década debido a los nuevos y claves descubrimientos moleculares que han influido en la clasificación de varias de estas neoplasias. La evolución de la clasificación morfológica hacia una clasificación morfológico-molecular integrada tendrá un impacto en el diagnóstico y el tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recientemente la quinta edición de la Clasificación de tumores genitales femeninos [90], que contiene algunas revisiones importantes sobre las lesiones relacionadas con el VPH.

El VPH ha cambiado drásticamente el enfoque de los tumores epiteliales del tracto genital femenino inferior. Los adenocarcinomas de cuello uterino ahora se dividen en adenocarcinomas asociados o independientes al VPH, con implicaciones posteriores para el pronóstico. Más importante aún, estudios recientes han presentado un sustituto histológico reproducible para la infección por VPH (inmunotinción p16), lo cual permite realizar dicha clasificación sin análisis del VPH.

Los tumores escamosos del tracto genital femenino inferior también se dividen en asociados o independientes al VPH, dadas las importantes diferencias de pronóstico [91],[92]. En esta nueva clasificación, las lesiones precursoras escamosas se clasifican principalmente de acuerdo con el Consenso de nomenclatura histológica para lesiones intraepiteliales del tracto anogenital inferior, proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) de dos niveles, aunque todavía se puede utilizar la clasificación de neoplasias intraepiteliales de tres niveles [93].

LSIL y HSIL son los términos preferidos para las muestras de tejido y citología del cuello uterino [94] debido a la reproducibilidad y la relevancia biológica mejorada del sistema LSIL/HSIL de dos niveles en comparación con el sistema previo CIN1/2/3 de tres niveles,

y la claridad de la terminología independiente del tejido (tissue-agnostic en inglés) dada la patogénesis compartida del SIL asociado al VPH en las localizaciones anatómicas anogenitales. [94] HSIL puede subdividirse en HSIL (CIN2) y HSIL (CIN3) porque hay evidencia de que el primero muestra unas tasas de regresión significativamente mayores, en particular en mujeres jóvenes (< 30 años) [95].

La proteína supresora de tumores p16 está sobreexpresada en casi todas las HSIL y algunas LSIL como resultado de una regulación positiva compensatoria asociada a la interferencia de la oncoproteína E7 del VPH de alto riesgo con pRb [39]. El proyecto de estandarización LAST recomienda la aplicación de inmunotinción p16 en tres contextos específicos:

- 1 Para ayudar a distinguir HSIL de lesiones que remedan lesiones precancerosas (metaplasia inmadura, atrofia, cambios reparadores o seccionamiento tangencial).
- 2 Para complementar la evaluación morfológica de las muestras de biopsia interpretadas como \leq LSIL con un alto riesgo de pasar por alto una enfermedad de alto grado según las pruebas anteriores, como la prueba de Papanicolaou o la prueba del VPH.
- 3 Notificar el diagnóstico de HSIL (CIN2) frente a LSIL (CIN1) en casos morfológicamente equívocos en los que la positividad del bloque apoyaría HSIL (CIN2) [94].

Sin embargo, se debe enfatizar que no se aconseja la sobreaplicación de p16 en muestras de biopsia con un diagnóstico claro de HSIL (CIN3) o LSIL. De hecho, una proporción significativa de LSIL morfológicamente inequívoca muestra una tinción p16 positiva que no debería merecer la reclasificación como HSIL (CIN2) y que no implica un riesgo significativamente mayor [96],[97].

La prueba del VPH también puede tener valor en determinados casos seleccionados, particularmente en aquellos con un diagnóstico diferencial de LSIL frente a un diagnóstico negativo/reactivo dado que p16 ha mostrado poco valor en este contexto. En tales casos, la hibridación in situ del ARN del VPH puede prevenir el sobrediagnóstico de LSIL en casos morfológicamente equívocos, aunque su uso debe limitarse a lesiones morfológicamente problemáticas para evitar costes innecesarios [98].

En la **TABLA 5** se muestran los criterios esenciales y deseables para el diagnóstico.

TABLA 5 CRITERIOS ESENCIALES Y DESEABLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE SIL (CIN). [93]

LSIL (CONDILOMA/CIN1)

Criterios esenciales

Atipia de espesor total con citoplasma de moderado a abundante en las células de los dos tercios superiores del epitelio; la morfología basaloide y la actividad mitótica significativa deben restringirse al tercio inferior del epitelio.

Criterios deseables

Atipia koilocítica en células superficiales o intermedias (muy deseable).

HSIL (CIN2)

Criterios esenciales

Atipia de espesor total caracterizada por células basaloideas y actividad mitótica extendiéndose en la mitad superior hasta los dos tercios superiores del epitelio, pero con cambio coilocítico retenido en la superficie.

HSIL (CIN3)

Criterios esenciales

Atipia de espesor total en la que la base de la lesión es a menudo indistinguible de la superficie; la actividad mitótica puede identificarse en todo el epitelio; las porciones superiores del epitelio muestran una relación Núcleo/Citoplasma (NC) significativamente más alta que en LSIL y HSIL (CIN2).

RESUMEN

Al realizar una prueba de colposcopia, es importante realizar un examen de bajo y gran aumento de la ZT mediante la anotación de las características relevantes de la imagen.

Algunos patrones de colposcopia específicos, como punteado grosero, mosaico grosero o acetoblanqueamiento denso, así como el signo del borde interno y de cresta, han demostrado un valor predictivo adecuado para lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado/neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 2-3 (HSIL/CIN2-3).

El riesgo de HSIL/CIN 2-3 histológico subyacente se puede estimar evaluando la información proporcionada por la prueba de cribado (citología y/o resultados de pruebas moleculares tales como pruebas de VPH y genotipado) junto con la valoración de colposcopia.

La colposcopia requiere una formación y experiencia adecuadas para lograr la destreza requerida y garantizar la calidad durante todo el procedimiento.

Otras técnicas visuales como la inspección visual con ácido acético (IVAA) o yodo de Lugol (IVIL) y la inspección visual mejorada por cámara se utilizan principalmente en entornos con recursos limitados para el diagnóstico y tratamiento de lesiones de cuello uterino.

BIBLIOGRAFÍA

01. J. Jordan, «Colposcopy in the diagnosis of cervical cancer and precancer.», *Clin Obstet Gynaecol*, vol. 12, núm. 1, p. 67-76, 1985.
02. W. P. Soutter, *A practical guide to Colposcopy*. New York: Oxford University Press, 1993.
03. T. J. Colgan i G. M. Lickrish, «The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia», *Gynecologic Oncology*, 1990, doi: 10.1016/0090-8258(90)90182-K.
04. L. A. Bappa i L. A. Yakasai, «Colposcopy: The scientific basis», *Annals of African Medicine*, vol. 12, núm. 2, p. 86-89, 2013, doi: 10.4103/1596-3519.112396.
05. W. Prendiville i R. Sankaranarayanan, *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*, vol. 45, núm. 45. IARC Technical Publications; 45, 2017.
06. J. Bornstein et al., «2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy», *Obstetrics and Gynecology*, vol. 120, p. 66-172, 2012, doi: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c.
07. A. Torné et al., *Colposcopy guidelines. standards of quality*. Publicaciones AEPCC. 2018, 2018.
08. ASCCP, E. Mayeaux, i J. Cox, *Colposcopia. Texto y atlas*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2013.
09. R. Reid i M. Campion, «Lesiones del cuello uterino relacionadas con papilomavirus humano: biología y características colposcópica», *Clin Obstet Ginecol*, vol. 1, p. 151-173, 1989.
10. A. Stafl, «New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on terminology.», *Obstetrics & Gynecology*, vol. 48, núm. 1, p. 123-124., 1976.
11. A. Stafl i G. Wilbanks, «An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy», *Obstetrics & Gynecology*, vol. 77, núm. 2, p. 313-314, 1991.
12. P. Walker et al., «International Terminology of Colposcopy: An Updated Report From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy», *Obstetrics & Gynecology*, vol. 101, núm. 1, p. 175-177, 2003, doi: 10.1097/00006250-200301000-00032.
13. J. Bornstein, M. Sideri, S. Tatti, P. Walker, W. Prendiville, i H. K. Haefner, «2011 terminology of the vulva of the international federation for cervical pathology and colposcopy», *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 16, núm. 3, p. 290-295, 2012, doi: 10.1097/LGT.0b013e31825934c7.
14. D. G. Ferris i M. Litaker, «Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial», 2005. doi: 10.1097/00128360-200501000-00007.
15. G. F. Vercellino et al., «Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia», *Obstetrics and Gynecology*, vol. 121, núm. 3, p. 624-631, 2013, doi: 10.1097/AOG.0b013e3182835831.

16. D. A. Beyer, A. Rody, C. Cirkel, N. Schmidt, i K. Neumann, «Mandatory colposcopic findings of severe cervical dysplasia. Are there key-signs that need our special attention?», *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, vol. 46, núm. 8, p. 643-646, 2017, doi: 10.1016/j.jogoh.2017.07.002.
17. Y. Li et al., «Closer to a Uniform Language in Colposcopy: Study on the Potential Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in Clinical Practice», *BioMed Research International*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/8984516.
18. E. Mayeaux i J. Cox, *Colposcopia. Texto y atlas*, 3rd editio. 2013.
19. M. J. Khan et al., «ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice», *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 21, núm. 4, p. 223-229, 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000338.
21. R. Reid i P. Scalzi, «Genital warts and cervical cancer: VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillo aepithelial neoplasia», *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 153, núm. 6, p. 611-618, 1985, doi: 10.1016/S0002-9378(85)80244-1.
21. M. Alan, I. Gunyeli, M. Gultekin, M. Sancl, i K. Yuce, «Correlation of Swede score colposcopy scoring system and histopathological results in patients with high-risk HPV infection other than HPV16 and 18», *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 30, núm. 1, p. 35-50, 2020, doi: 10.1136/ijgc-2019-000932.
22. R. Ranga et al., «A Comparison of the Strength of Association of Reid Colposcopic Index and Swede Score with Cervical Histology», *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 21, núm. 1, p. 55-58, 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000278.
23. M. F. Mitchell, D. Schottenfeld, G. Tortolero-Luna, S. B. Cantor, i R. Richards-Kortum, «Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis», *Obstetrics and Gynecology*, vol. 91, núm. 4, p. 626-631, 1998, doi: 10.1016/S0029-7844(98)00006-4.
24. O. B. Olaniyan, «Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia--a review.», *African journal of reproductive health*, 2002, doi: 10.2307/3583258.
25. R. A. Mustafa et al., «Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy», *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 132, núm. 3, p. 259-265, 2016, doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024.
26. B. H. Brown i J. A. Tidy, «The diagnostic accuracy of colposcopy – A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance», *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 240, p. 182-186, 2019, doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.003.
27. S. D. Walter, «Estimation of test sensitivity and specificity when disease confirmation is limited to positive results», *Epidemiology*, 1999, doi: 10.1097/00001648-199901000-00012.
28. M. Underwood et al., «Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: A systematic review and meta-analysis», *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03444.x.
29. S. I. Kim, S. J. Kim, D. H. Suh, K. Kim, J. H. No, i Y. B. Kim, «Pathologic discrepancies between colposcopy-directed biopsy and loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix in women with cytologic high-grade squamous intraepithelial lesions», *J Gynecol Oncol*, vol. 31, núm. 2, p. e13, març 2020, doi: 10.3802/jgo.2020.31.e13.
30. I. Kahramanoglu et al., «The use of colposcopic punch biopsy in the management of abnormal cervical cytology: a 5-year retrospective audit», *J Obstet Gynaecol*, vol. 39, núm. 1, p. 110-114, gen. 2019, doi: 10.1080/01443615.2018.1468740.
31. P. Naucner et al., «HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up:

- a population-based prospective study.», *British journal of cancer*, vol. 97, núm. 1, p. 129-132, jul. 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603843.
32. R. Sankaranarayanan et al., «HPV screening for cervical cancer in rural India.», *The New England journal of medicine*, vol. 360, núm. 14, p. 1385-94, 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0808516.
 33. M. Arbyn et al., «Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer», *Vaccine*, vol. 30, núm. SUPPL.5, p. F88-F99, 2012, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
 34. G. Ronco et al., «Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials», *Lancet*, vol. 383, núm. 9916, p. 524-532, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
 35. A. C. Chrysostomou, D. C. Stylianou, A. Constantinidou, i L. G. Kostrikis, «Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing», *Viruses*. 2018. doi: 10.3390/v10120729.
 36. N. J. Polman, P. J. F. Snijders, G. G. Kenter, J. Berkhof, i C. J. L. M. Meijer, «HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme», *Preventive Medicine*. 2019. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.12.021.
 37. A. C. Rodriguez et al., «Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Critical role of duration of infection», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, núm. 5, p. 315-324, 2010, doi: 10.1093/jnci/djq001.
 38. S. K. Kjær, K. Frederiksen, C. Munk, i T. Iftner, «Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: Role of persistence», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, núm. 19, p. 1478-1488, 2010, doi: 10.1093/jnci/djq356.
 39. R. D. M. Steenbergen, P. J. F. Snijders, D. a M. Heideman, i C. J. L. M. Meijer, «Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions.», *Nature reviews. Cancer*, vol. 14, núm. 6, p. 395-405, 2014, doi: 10.1038/nrc3728.
 40. C. Porras et al., «Implications for Colposcopy», vol. 130, núm. 8, p. 1879-1887, 2013, doi: 10.1002/ijc.26194.Switch.
 41. J. T. Cox, P. E. Castle, C. M. Behrens, A. Sharma, T. C. Wright, i J. Cuzick, «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», *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 208, núm. 3, 2013, doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.020.
 42. M. C. Bratti et al., «Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10 000 women in Guanacaste, Costa Rica», *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 2004, doi: 10.1590/S1020-49892004000200002.
 43. N. Wentzensen et al., «ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice», *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 21, núm. 4, p. 230-234, 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000334.
 44. R. B. Perkins et al., «2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors», vol. 24, núm. 2, p. 102-131, 2020, doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
 45. N. Wentzensen et al., «A prospective study of risk-based colposcopy demonstrates improved detection of cervical precancers», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 218, núm. 6, p. 604.e1-604.e8, juny 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.009.
 46. J. Dillner et al., «Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study.», *BMJ (Clinical research ed.)*, 2008, doi: 10.1136/bmj.a1754.

47. M. Schiffman et al., «A study of HPV typing for the management of HPV-positive ASC-US cervical cytologic results», *Gynecologic Oncology*, 2015, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.040.
48. P. E. Castle, S. Aslam, i C. Behrens, «Cervical precancer and cancer risk by human papillomavirus status and cytologic interpretation: Implications for risk-based management», *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 25, núm. 12, p. 1595-1599, 2016, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0330.
49. S. de Sanjosé, V. Rodríguez-Salés, X. F. Bosch, R. Ibañez, i L. Bruni, «Population-based e-records to evaluate HPV triage of screen-detected atypical squamous cervical lesions in Catalonia, Spain, 2010–15», *PLoS ONE*, vol. 13, núm. 11, p. 1-9, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0207812.
50. D. Egemen et al., «Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines», vol. 24, núm. 2, p. 132-143, 2020, doi: 10.1097/LGT.0000000000000529.
51. M. I. Silver et al., «Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Worse by Cytology, Human Papillomavirus 16/18, and Colposcopy Impression: A Systematic Review and Meta-analysis», *Obstet Gynecol*, vol. 132, núm. 3, p. 725-735, 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002812.
52. N. Wentzensen i M. A. Clarke, «From clinical epidemiology to practice recommendations: Knowledge gaps and uncertainty in the management of anal precancers», *Cancer*, vol. 123, núm. 23, p. 4530-4534, 2017. doi: 10.1002/cncr.31033.
53. R. G. Pretorius et al., «Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, núm. 2, p. 430-434, ago. 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.065.
54. R. L. Bekkers, H. P. van de Nieuwenhof, D. E. Neesham, J. H. Hendriks, J. Tan, i M. A. Quinn, «Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities?», *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.07.007.
55. J. van der Marel et al., «The impact of human papillomavirus genotype on colposcopic appearance: a cross-sectional analysis», *BJOG*, vol. 121, núm. 9, p. 1117-1126, ago. 2014, doi: 10.1111/1471-0528.12668.
56. N. Wentzensen et al., «Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy», *J Clin Oncol*, vol. 33, núm. 1, p. 83-89, gen. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.55.9948.
57. R. S. Kelly, P. Walker, H. Kitchener, i S. M. Moss, «Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities», *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 119, núm. 1, p. 20-25, 2012, doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02970.x.
58. M. E. Cruickshank et al., «Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination?», *BJOG*, vol. 122, núm. 3, p. 380-386, feb. 2015, doi: 10.1111/1471-0528.12932.
59. M. Munmany, A. Torne, R. Nonell, E. Barnadas, N. Luqui, i M. Del Pino, «Colposcopy Evaluation at the Time of Loop Electrosurgical Excision Procedure May Avoid Unnecessary Treatment.», *J Low Genit Tract Dis.*, vol. 22, núm. 4, p. 367-374., oct. 2018, doi: 10.1097/lgt.0000000000000410.
60. A. G. Waxman et al., «ASCCP Colposcopy Standards: How Do We Perform Colposcopy? Implications for Establishing Standards», *J Low Genit Tract Dis*, vol. 21, núm. 4, p. 235-241, oct. 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000336.
61. M. O'Connor et al., «Physical after-effects of colposcopy and related procedures,

and their inter-relationship with psychological distress: a longitudinal survey», *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14671.

62. K. Galaal, A. Bryant, K. H. O. Deane, M. Al-Khaduri, i A. D. Lopes, «Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy», *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. doi: 10.1002/14651858.CD006013.pub3.
63. L. Sharp et al., «Long-term psychosocial impact of alternative management policies in women with low-grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: A randomised controlled trial», *British Journal of Cancer*, vol. 104, núm. 2, p. 255-264, 2011, doi: 10.1038/sj.bjc.6606042.
64. L. Sharp et al., «Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: A prospective study within the Trial of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears (TOMBOLA)», *Psycho-Oncology*, vol. 22, núm. 2, p. 368-380, 2013, doi: 10.1002/pon.2097.
65. U. Indraccolo, K. Palombino, i P. Greco, «Anaphylactic-like reaction to lugol solution during colposcopy», *Southern Medical Journal*, 2009, doi: 10.1097/SMJ.0b013e31818894f4.
66. F. A. Stuebs et al., «Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study», *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 299, núm. 2, p. 525-532, 2019, doi: 10.1007/s00404-018-4953-8.
67. G. P. Parham et al., «Population-level scale-up of cervical cancer prevention services in a low-resource setting: Development, implementation, and evaluation of the cervical cancer prevention program in Zambia», *PLoS ONE*, vol. 10, núm. 4, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0122169.
68. A. Goldstein et al., «Assessing the feasibility of a rapid, high-volume cervical cancer screening programme using HPV self-sampling and digital colposcopy in rural regions of Yunnan, China», *BMJ Open*, vol. 10, núm. 3, 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-035153.
69. Training of health staff in VIA, HPV detection test and cryotherapy. A Trainees Handbook. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017.
70. R. Sankaranarayanan i R. Wealey, «A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia», *IARC Technical Publication No. 41*, núm. 41, 2003.
71. M. Almonte et al., «Visual Inspection after Acetic Acid (VIA) is highly heterogeneous in primary cervical screening in Amazonian Peru», *PLoS ONE*, vol. 10, núm. 1, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0115355.
72. S. S. Shastri et al., «Effect of VIA screening by primary health workers: Randomized controlled study in Mumbai, India», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, núm. 3, 2014, doi: 10.1093/jnci/dju009.
73. M. J. Huchko et al., «Accuracy of visual inspection with acetic acid to detect cervical cancer precursors among HIV-infected women in Kenya», *International Journal of Cancer*, vol. 136, núm. 2, p. 392-398, 2015, doi: 10.1002/ijc.28996.
74. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019.
75. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
76. M. Arbyn et al., «Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India», *International Journal of Cancer*, vol. 123, núm. 1, p. 153-160, 2008, doi: 10.1002/ijc.23489.
77. R. Catarino, S. Schäfer, P. Vassilakos, P. Petignat, i M. Arbyn, «Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: a meta-analysis», *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 125, núm. 5, p. 545-553, 2018. doi: 10.1111/1471-0528.14783.
78. J. Fokom-Domgue et al., «Performance of alternative strategies for primary cervical

- cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies», *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 351, p. h3084, 2015, doi: 10.1136/bmj.h3084 [doi].
79. V. Gulshan et al., «Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs», *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 316, núm. 22, p. 2402-2410, des. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.17216.
 80. M. Schiffman et al., «Proof-of-principle study of a novel cervical screening and triage strategy: Computer-analyzed cytology to decide which HPV-positive women are likely to have \geq CIN2», *International Journal of Cancer*, vol. 140, núm. 3, p. 718-725, feb. 2017, doi: 10.1002/ijc.30456.
 81. N. Wentzensen et al., «Accuracy and Efficiency of Deep-Learning-Based Automation of Dual Stain Cytology in Cervical Cancer Screening», *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 113, núm. November 2019, p. 1-8, 2020, doi: 10.1093/jnci/djaa066.
 82. L. R. Long, «Introduction to Neural Networks and Deep Learning», 2021.
 83. Y. Liu, P. H. C. Chen, J. Krause, i L. Peng, «How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature», *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 322, núm. 18. American Medical Association, p. 1806-1816, nov. 12, 2019. doi: 10.1001/jama.2019.16489.
 84. G. Chartrand et al., «Deep learning: A primer for radiologists», *Radiographics*, vol. 37, núm. 7. Radiological Society of North America Inc., p. 2113-2131, nov. 01, 2017. doi: 10.1148/rg.2017170077.
 85. K. Nevala, «Primer The a SAS Best Practices e-book LEARNING MACHINE».
 86. F. Doshi-Velez i R. H. Perlis, «Evaluating Machine Learning Articles», *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 322, núm. 18. American Medical Association, p. 1777-1779, nov. 12, 2019. doi: 10.1001/jama.2019.17304.
 87. L. Hu et al., «An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 11, núm. 9, p. 923-932, gen. 2019, doi: 10.1093/jnci/djy225.
 88. Z. Xue et al., «A demonstration of automated visual evaluation (AVE) of cervical images taken with a smartphone camera», *International Journal of Cancer*, p. ijc.33029, abr. 2020, doi: 10.1002/ijc.33029.
 89. K. T. Desai et al., «Design and feasibility of a novel program of cervical screening in Nigeria: self-sampled HPV testing paired with visual triage», *Infectious Agents and Cancer* (submitted), 2020.
 90. International Agency for Research of Cancer (IARC), Ed., *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours*, 5th ed. Lyon, france, 2020.
 91. L. Rodríguez-Carunchio et al., «HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: A distinct type of cervical cancer with poor prognosis», *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 122, núm. 1, p. 119-127, 2015, doi: 10.1111/1471-0528.13071.
 92. I. Nicolás et al., «HPV-negative tumors of the uterine cervix», *Modern Pathology*, vol. 32, núm. 8, p. 1189-1196, 2019, doi: 10.1038/s41379-019-0249-1.
 93. Mills A, Carrilho C, Focci G, et al, Squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. In: *WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours.*, 5th ed., vol. 4. WHO. Consulta: març 15, 2021. [En línia] .
 94. T. M. Darragh et al., «The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology», *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 136, núm. 10, p. 1266-1297, 2012, doi: 10.5858/arpa.LGT200570.
 95. K. Tainio et al., «Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2

under active surveillance: Systematic review and meta-analysis», BMJ (Online), vol. 360. 2018. doi: 10.1136/bmj.k499.

96. A. Sagasta et al., «P16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix», *Modern Pathology*, vol. 29, núm. 1, p. 51-59, 2016, doi: 10.1038/modpathol.2015.126.
97. A. M. Mills, C. Paquette, P. E. Castle, i M. H. Stoler, «Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: A retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials», *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 39, núm. 5, p. 611-617, 2015, doi: 10.1097/PAS.0000000000000374.
98. A. M. Mills, D. C. Dirks, M. D. Poulter, S. E. Mills, i M. H. Stoler, «HR-HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization. Validation against PCR, DNA in situ hybridization, and p16 immunohistochemistry in 102 samples of cervical, vulvar, anal, and head and neck neoplasia», *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 41, núm. 5, p. 607-615, maig 2017, doi: 10.1097/PAS.0000000000000800.