

Oncoguía
Prevencción
del Cáncer
de Cuello
de Útero
2014

S
E
G
O

Guías
de práctica
clínica
en cáncer
ginecológico
y mamario

Documento de consenso



SeAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]



PARTICIPANTES

Sociedades Científicas

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Asociación Española de Patología Cervical
y Colposcopia (AEPCC)
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)
Sociedad Española de Citología (SEC)

Comité organizador y metodología

Aureli Torné Bladé (Coordinador)
Hospital Clínic (Barcelona)
Marta del Pino Saladrígues (Secretaria)
Hospital Clínic (Barcelona)
Maite Cusidó Gimferrer (Facilitadora)
Hospital Universitari Quirón-Dexeus (Barcelona)
Jordi Ponce Sebastià (Coordinador-Editor)
Presidente de Sección Ginecología Oncológica
y Patología Mamaria de la SEGO
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)

Asesores externos de la oncogüía

Josep M Laila Vicens (Presidente SEGO)
Hospital Universitario Sant Joan de Déu (Barcelona)
Rafael Comino Delgado (Presidente AEPCC)
Facultad de Medicina de Cádiz (Cádiz)
Julio Rodríguez Costa (Presidente de SEC)
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Miguel Angel Piris Pinilla (Presidente SEAP)
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)
Xavier Bosch José
Instituto Catalán de Oncología (Barcelona)

Consenso de expertos

Francesc Alameda Quitllet (Anatomía Patológica)
Hospital del Mar (Barcelona)
Daniel Andia Ortiz (Ginecología)
Hospital Universitario Basurto, UPV (Bilbao)
Xavier Castellsagué Piqué (Epidemiología)
Instituto Catalán de Oncología (Barcelona)
Javier Cortés Bordoy (Ginecología)
Palma de Mallorca
Rosario Granados Carreño (Anatomía Patológica)
Hospital Universitario de Getafe (Madrid)
Rosa María Guarch Troyas (Anatomía Patológica)
Hospital Virgen del Camino (Pamplona)
Belén Lloveras Rubio (Anatomía Patológica)
Hospital del Mar (Barcelona)
Amina Lubrano Rosales (Ginecología)
Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias,
(Las Palmas de Gran Canaria)
Juan Carlos Martínez-Escoriza (Ginecología)
Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
Jaume Ordi Majà (Anatomía Patológica)
Hospital Clínic (Barcelona)
Luis M. Puig-Tintoré (Ginecología)
Facultad de Medicina Universidad de Barcelona
(Barcelona)
Mar Ramírez Mena (Ginecología)
Hospital Clínic San Carlos (Madrid)
Silvia de Sanjosé Llongueras (Epidemiología)
Instituto Catalán de Oncología (Barcelona)
Rafael Torrejón Cardoso (Ginecología)
Hospitales Puerta del Mar y Puerto Real (Cádiz)

.....

Diseño Gráfico

Adriana Martínez Vila-Abadal

.....

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncogüía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

.....

CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible interconurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento.

Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncogüía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

“Oncogüía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.”

Oncogüías ISBN: 978-84-612-7418-2 - Vol. 9
Depósito Legal: M-29271-2014

ÍNDICE

PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO	
Introducción. Definición y valores	II
Proceso	II
Metodología. Estandarización de evidencia y consenso	III
PARTE II. Oncoguía SEGO: Prevención del Cáncer de Cuello de Útero 2014	
Introducción	1
Estandarización de la terminología	2
Concepto de cribado	3
Control de calidad	3
1. Recomendaciones de cribado	5
1.1. Cribado en mujeres entre 25 y 30 años	7
1.2. Cribado en mujeres entre los 30 y 65 años	7
1.3. Otras opciones en el cribado de mujeres entre los 30 y 65 años	8
1.4. Cribado en subgrupos especiales	8
2. Conducta ante resultados anormales de las pruebas de cribado	10
2.1. Citología negativa y prueba de VPH positiva	10
2.2. Citología no satisfactoria	12
2.3. Atipia en células escamosas de significado incierto (ASC-US)	13
2.4. Atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)	16
2.5. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)	17
2.6. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)	20
2.7. Citología de atipia de células glandulares (ACG)	23
2.8. Citología con presencia de células endometriales	24
3. Conducta ante resultados histológicos anormales:	25
3.1. Conducta ante el diagnóstico histológico de LSIL/CIN1	25
3.1.1. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente	26
3.1.2. Diagnóstico histológico LSIL-CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG	27
3.1.3. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical	28
3.1.4. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales	29
3.2. Conducta ante el diagnóstico histológico HSIL/CIN2-3	30
3.3. Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	32
4. Opciones terapéuticas en las lesiones premalignas	34
5. Seguimiento post-tratamiento	38
6. Vacunación VPH en pacientes tratadas por SIL/CIN	40
Referencias bibliográficas	41

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Recomendaciones de cribado	5
Algoritmo 2.1. Citología negativa y prueba de VPH positiva	10
Algoritmo 2.2. Citología no satisfactoria	12
Algoritmo 2.3. Citología ASC-US	13
Algoritmo 2.3.1. Citología ASC-US/LSIL en mujeres menores de 25 años	13
Algoritmo 2.4. Citología ASC-H	16
Algoritmo 2.5. Citología LSIL	17
Algoritmo 2.5.1. Citología LSIL en mujeres post-menopáusicas	17
Algoritmo 2.6. Citología HSIL	20
Algoritmo 2.6.1. Citología HSIL en mujeres menores de 25 años	20
Algoritmo 2.7. Citología de atipia de células glandulares (ACG)	23
Algoritmo 3.1.1. Biopsia LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente	26
Algoritmo 3.1.2. Biopsia LSIL-CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG	27
Algoritmo 3.1.3. Biopsia LSIL/CIN1 endocervical	28
Algoritmo 3.1.4. Biopsia LSIL/CIN1 en mujeres menores de 25 años	29
Algoritmo 3.2. Biopsia HSIL/CIN2-3	30
Algoritmo 3.3. Citología o biopsia de adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	32
Algoritmo 5. Seguimiento post-tratamiento	37

PARTE I

Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las **oncoguías** se conciben como la herramienta que utiliza la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los **valores fundamentales** que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

Equidad - Garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.

Protección - Facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

Fiabilidad - Estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.

Consenso - Elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.

Transparencia - Concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran **rasgos diferenciales y de innovación** respecto a otras iniciativas similares, la formalización explícita de **sistemas de implantación** y la inclusión de un sistema de **registro de datos** que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de **revisión y actualización de la oncoguía** (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, EFQM).

PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensuado.
6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo, protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

METODOLOGÍA:

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como

punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la **tabla I** pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La **tabla II** detalla dicha información.

Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la *Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)*. La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

Fuentes de información consultadas	Proceso de elaboración, implantación y revisión
<ul style="list-style-type: none"> Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/) Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/) National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/) National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/) National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines) AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003 Feb;12(1):18-23. www.gradeworkinggroup.org 	<ol style="list-style-type: none"> Designación de Facilitador, Coordinador, Secretario, comité de expertos y revisores externos. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso. Revisión y confección del documento final. Distribución a revisores externos y agentes a fines. Edición de versión final. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet. Registro básico de datos. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

Tabla I. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., de alto a bajo);
 ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
 *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

Tabla II. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.



PARTE 2

Oncoguía SEGO: Prevención del Cáncer de Cuello de Útero 2014



●● INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la tercera neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial. El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta un 80-90% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

En las dos últimas décadas se ha confirmado que el virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de la práctica totalidad de neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras. Sólo 2 genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), el 16 y 18, provocan aproximadamente el 70% de las lesiones cervicales invasivas y otros 10 tipos explican el 25-35% de los casos restantes. El modelo de carcinogénesis cervical se basa en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer. Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección y aclaramiento viral. Más del 90% de las infecciones en este grupo de mujeres son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Sin embargo, las mujeres mayores de 30 años presentan una menor prevalencia de infección VPH, pero con un mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad.

Las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años. En la última década la mayoría de Sociedades Científicas ha incorporado las pruebas VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino (cribado, selección de citologías anormales y seguimiento post-tratamiento). En España, en el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) incluyeron de forma opcional la prueba VPH en mujeres mayores de 35 años en el cribado primario (1).

Actualmente en España no existe una política común de cribado del cáncer de cérvix sino que existen estrategias de Salud Pública diferentes en cada una de las 17 Comunidades Autónomas. Mayoritariamente los programas de cribado de cáncer de cuello uterino (CCU) son oportunistas, con coberturas no óptimas y con déficits en la equidad y en la eficiencia. Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado. Establecer una política de cribado poblacional para el cáncer de cuello uterino, tanto en España como en el resto de países europeos, debería ser una prioridad tal como se expone en las "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening".

Los últimos avances en el conocimiento sobre las pruebas de cribado, su eficacia, pautas y criterios de aplicación y conducta ante resultados anormales, justifican la presente "Guía de Prevención del Cáncer de Cuello de Útero". La progresiva convergencia de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) que deberá seguir realizándose cribado del cáncer de cérvix (prevención secundaria) en los próximos años, obliga a incorporar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y aportar el máximo beneficio (coste-eficacia). En caso contrario, coberturas subóptimas tanto en la prevención primaria como en el cribado y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas pueden conducir a un incremento del coste sin una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en España (1).

Estos importantes cambios en las estrategias de prevención primaria y secundaria condicionan nuevos escenarios que obligan a plantear diferentes pautas de conducta en mujeres con pruebas de cribado anormales (por ejemplo en mujeres con prueba VPH positiva y citología negativa). También en los últimos años se han obtenido nuevas evidencias que permiten responder muchos de los interrogantes e individualizar la conducta clínica en las pacientes. Algunos de los cambios

más significativos se refieren a la selección de mujeres con alteraciones menores de las pruebas de cribado, el seguimiento sin tratamiento en lesiones con potencial de regresión, las indicaciones y técnicas elegidas para realizar el tratamiento de las lesiones con mayor riesgo de progresión, así como el seguimiento de las pacientes tratadas.

La presente Guía aborda de forma sistematizada cada situación clínica, incluyendo tanto la población general como diferentes poblaciones (mujeres jóvenes, inmunodeprimidas, gestantes o menopáusicas) con características determinadas que requieren un abordaje específico. En base a la evidencia científica y los conocimientos más actuales, para cada uno de los escenarios clínicos se describe la recomendación (especificando el grado y el nivel de evidencia), la justificación y la conducta clínica derivada en función de la pauta elegida.

ESTANDARIZACIÓN DE LA TERMINOLOGÍA

Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el VPH, son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-genital inferior, en ambos sexos (cuello uterino, vagina, vulva, "ano," región perianal y pene). El Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una nueva terminología histopatológica denominada LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), que incluye los conocimientos actuales sobre la infección VPH, incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales (2). Esta terminología ha sido recogida en la última clasificación de la O.M.S. para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014 (3).

La terminología LAST clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) histológicas asociadas al VPH en dos grados, lesiones de "bajo grado" (LSIL) y lesiones de "alto grado" (HSIL). La clasificación utiliza, por tanto, la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda y emplea criterios semejantes. Los criterios histopatológicos que las definen son (2):

LSIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epite-

lio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes sólo en la parte inferior del epitelio. Puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado. Bajo este término se incluyen las lesiones de CIN1 (neoplasia intraepitelial cervical de grado 1) de la clasificación de Richart/O.M.S. 2004.

HSIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica, acompañada de figuras de mitosis). Hay poca o nula diferenciación citoplásmica en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial. Bajo este término se incluyen las lesiones de CIN2 y CIN3 de la clasificación de Richart/O.M.S. 2004.

Se acepta que las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL/CIN1) son la expresión histológica de una infección productiva y autolimitada por VPH que comparte su misma historia natural y la mayoría de veces regresa espontáneamente. El seguimiento estricto de estas mujeres minimiza el riesgo que supone la falta de detección inicial de lesiones de alto grado. Por otro lado, las lesiones de alto grado (HSIL/CIN3) se consideran auténticas neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión y constituyen la lesión precursora necesaria del cáncer de cérvix. Contrariamente, el significado biológico de las lesiones de HSIL/CIN2 está mal definido ya que, en su evolución, tanto pueden regresar como progresar.

La determinación inmunohistoquímica de p16 permite una mejor categorización de las lesiones "frontera" entre bajo y alto grado, fundamentalmente clasificadas histológicamente hasta ahora como CIN2 mediante criterios exclusivamente morfológicos. Las lesiones CIN2 p16-positivas se incluyen en la categoría HSIL dado su mayor riesgo de progresión, y las CIN2 p16-negativas se re-clasifican como LSIL dado su comportamiento benigno y su bajo riesgo de progresión. La aplicación del marcador p16 para aclarar el significado de una CIN2 se ha estimado que sería necesario aplicarlo en menos del 10% de todas las biopsias (2).



La terminología LAST propone utilizar la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas al VPH independientemente de su localización en cérvix, vulva, vagina, ano, región perianal o pene. La información se complementa con la terminología clásica "neoplasia intraepitelial" (IN) y la sigla correspondiente a su localización (cérvix CIN, vagina VaIN, vulva VIN, ano AIN, área perianal PAIN y pene PeIN), acompañada de la gradación (-IN1, 2 o 3) (2).

CONCEPTO DE CRIBADO

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. Idealmente, el cribado debe identificar a las mujeres con infecciones por el VPH o lesiones cervicales precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor (máximo beneficio) y evitar la detección y tratamiento innecesario de lesiones intraepiteliales no progresivas o lesiones benignas asociadas a infecciones transitorias por VPH (daño potencial). Por todo ello, en la práctica la detección de CIN3, como lesión inmediatamente precursora de cáncer invasor, es la entidad que mejor permite valorar la eficacia del cribado. La prevención de todos los cánceres de cuello de útero es utópica. No hay ninguna prueba con sensibilidad del 100%, por lo que siempre existe un riesgo residual de cáncer tras una ronda de cribado o cáncer de intervalo (falsos negativos o neoplasias de progresión rápida).

Beneficios del cribado

Los principales beneficios del cribado son: 1) curación de mujeres tratadas tras la detección precoz que, en ausencia de cribado, habrían muerto por cáncer invasor; 2) mejora de la calidad de vida asociada a la posibilidad de realizar tratamientos menos mutilantes gracias a la detección precoz y 3) beneficio psicológico de saber que el resultado de la prueba de cribado es negativa (riesgo mínimo de ser portadora de un cáncer de cérvix o de una enfermedad precursora) (4).

Perjuicios potenciales del cribado

Para un subgrupo limitado de mujeres el cribado puede ser perjudicial. Los perjuicios potenciales del cribado son: 1) detección de una lesión intraepitelial no progresiva (sobrediagnóstico) que puede comportar tratamientos innecesarios; 2) resultado falsamente positivo que genera ansiedad, estudios diagnósticos adicionales y tratamientos innecesarios con su morbilidad asociada (posible impacto reproductivo); 3) resultado

falsamente negativo en una mujer con cáncer o lesión precursora progresiva que comporta una sensación falsa de seguridad y retrasa un posible diagnóstico y tratamiento.

Limitaciones del cribado

La principal limitación está en la dificultad de acceso al cribado por parte de un segmento de la población. En países con cribado oportunista, como en USA, del total de casos de cáncer de cérvix diagnosticados el grupo de mujeres sin cribado o con cribado inadecuado supone aproximadamente el 50% y 10% respectivamente (5). Estos datos que se reproducen en otros países industrializados refuerzan la necesidad de implementar programas de cribado poblacional (6;7).

CONTROL DE CALIDAD EN COLPOSCOPIA Y EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO

Se define control de calidad como la monitorización sistemática y evaluación de los diversos aspectos de un servicio para garantizar que se cumplan los estándares de calidad.

Importancia del control de calidad en colposcopia

El control de calidad en Colposcopia es un proceso que debe llevarse a cabo a tres niveles (individual, institucional y, externamente, a nivel regional o nacional) para, de esta forma, conseguir el más elevado nivel de calidad en la asistencia (8). La Federación Europea de Colposcopia (EFC) tiene como objetivo primordial promover un elevado nivel de calidad en colposcopia. Para ello, ha elaborado guías y establecido indicadores y estándares de calidad que apoyen una práctica colposcópica satisfactoria en todos los países miembros.

La EFC ofrece una formación uniforme y de alta calidad para que todas las Sociedades federadas ofrezcan programas de formación con objetivos comunes y una estructura similar con el fin de obtener colposcopistas preparados. Si bien en toda Europa la colposcopia puede realizarse en diferentes entornos y con indicaciones distintas, se pretende identificar un conjunto común de competencias, que constituya el objetivo de aprendizaje estableciendo así un programa formativo y la base del diseño del currículo.

En los últimos años se ha promovido un cambio y mejora en Patología del Tracto Genital Inferior (PTGI) dada la alta incidencia de esta patología y a la necesidad de formar especialistas en este campo. Por estos motivos se recomienda que la conducta diagnóstica y el control de estas pacientes sea realizada por colposcopistas bien entrenados en centros de referencia.

Además de una adecuada formación, el colposcopista debería someterse a un control interno con análisis de todas las facetas de la práctica colposcópica, manteniendo una permanente evaluación en cuanto a la correlación entre citología y colposcopia, citología e histología y colposcopia e histología. Además, el almacenamiento de imágenes es necesario para el adecuado seguimiento de los casos clínicos (9).

La progresiva introducción de las vacunas frente al VPH y de las pruebas VPH en el cribado conllevará una reducción de la incidencia de cáncer cervical y CIN3, lo que se traducirá en una disminución del valor predictivo positivo (VPP) de la colposcopia, en una mayor dificultad para su interpretación y en un riesgo asociado de infra- o sobre-tratamientos. Por ello, el control de calidad en este área es fundamental, asegurando una impecable formación en colposcopia, y la adhesión a los indicadores y estándares de calidad, consiguiendo de esta forma una monitorización sistemática y una evaluación continua a nivel estatal tanto del colposcopista como de las instituciones especializadas (10).

La necesidad de un alto grado de formación y especialización para una correcta práctica colposcópica, así como la importancia de mantener

adecuados controles de calidad hace altamente recomendable que este procedimiento sea realizado en clínicas colposcópicas especializadas.

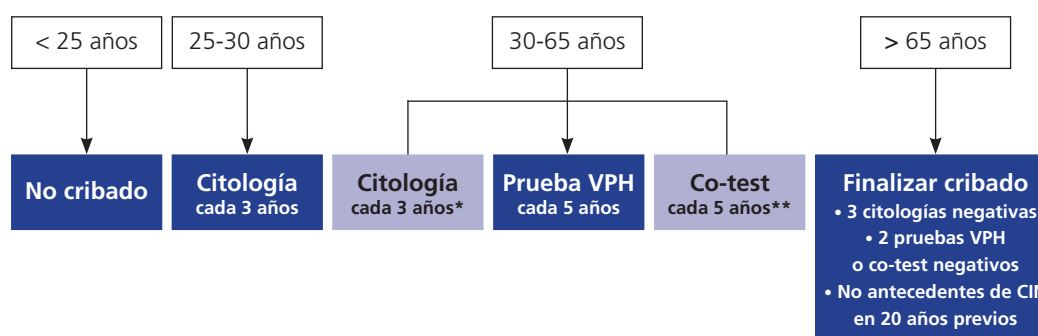
Importancia del control de calidad en histología

El diagnóstico final de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se fundamenta en el estudio histopatológico de las biopsias dirigidas y de las piezas quirúrgicas de exéresis. El diagnóstico histológico constituye el estándar de oro con el que se comparan tanto las técnicas de cribado (citología y/o técnicas moleculares de detección del VPH) como los resultados de la colposcopia. Por tanto, los programas de calidad de estas técnicas toman como referencia el diagnóstico histológico. Por último, el diagnóstico histológico representa la fuente principal de los diagnósticos que figuran en los registros de cáncer, y que se utilizan para la evaluación de los programas de cribado (11). Por tanto, garantizar la máxima calidad del diagnóstico de las biopsias y piezas quirúrgicas es de una gran relevancia para la prevención secundaria del CCU.

Los laboratorios de Anatomía Patológica deberían considerar las recomendaciones para la utilización de p16 indicados por el Colegio de Patólogos Americano (CAP): a) lesiones dudosas en las que el diagnóstico diferencial incluya lesión de alto grado (atrofia, metaplasia escamosa inmadura, etc.); b) discrepancias entre patólogos; c) diagnóstico diferencial entre LSIL y HSIL (CIN2 en nomenclatura de Richart); y 4 casos con citología de HSIL y biopsia <HSIL).

1. RECOMENDACIONES DE CRIBADO

Población diana y estrategia de cribado		Niveles de evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderado	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderado	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	Ninguna prueba de cribado	Moderado	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	Citología cervical cada 3 años	Alto	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	Prueba VPH cada 5 años. (opción preferente) Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años. (opción aceptable) Citología cada 3 años. (opción aceptable)	Alto Bajo Moderado	Fuerte a favor Débil a favor Débil a favor
A partir de los 65 años	Finalizar cribado Cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderado	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	Ninguna prueba de cribado	Alto	Fuerte a favor
Antecedentes de lesión \geq a HSIL/CIN2	Cribado al menos 20 años	Moderado	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	Citología a partir de los 21 años Co-test a partir de los 30 años	Bajo Bajo	Fuerte a favor Fuerte a favor
Obtención de muestras de cribado			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
Actuación ante una prueba de cribado anormal			
Prueba VPH	Citología "réflex" si medio líquido		Aceptable
Citología	Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		Aceptable



* Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

** Globalmente, prueba de VPH y citología (co-test) no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH.

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

Edad de inicio del cribado

• Recomendación

El cribado del cáncer de cuello uterino se debe iniciar a los 25 años.

No iniciar el cribado antes, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo (ver apartado cribado en subgrupos especiales).

• Justificación

La incidencia de cáncer de cérvix por debajo de 25 años es extremadamente baja y el cribado sistemático no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia (12;13). Por el contrario, el cribado en mujeres jóvenes comporta la detección de un elevado número de casos con alteraciones citológicas menores e infecciones por VPH transitorias cuyo estudio se traduce en un elevado coste económico y sobrediagnóstico y sobret ratamiento (14;15).

Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria del cáncer de cérvix, inculcando medidas de salud destinadas a la planificación familiar y prevención de otras enfermedades de transmisión sexual (15).

Edad de finalización del cribado

• Recomendación

El cribado del cáncer cervical debe finalizar a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- *Cribado previo adecuado y negativo durante los 10 años previos.*
- *No antecedente de CIN o cáncer de cérvix tratado durante los 20 años previos.*

Se considera cribado adecuado previo negativo si existen tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos pruebas VPH o dos co-test (prueba de VPH y citología) negativos, realizados en los diez años previos, con el último realizado dentro de los cinco últimos años. En estos casos la incidencia de lesiones \geq a HSIL/CIN2 es extremadamente baja (16).

Las mujeres de 65 años o mayores que no han cumplido adecuadamente con el cribado previo deben realizarse una prueba de co-test con el objetivo de excluir una posible lesión. Las mujeres con resultado negativo en el co-test no es necesario que realicen más pruebas de cribado. Una vez interrumpido el cribado no debería retomarse por ningún motivo (17;18).

• Justificación

El cribado más allá de los 65 años no es coste-efectivo. Se estima que el cribado de 1.000 mujeres entre 65 y 90 años conseguiría prevenir 1,6 CCU y evitar 0,5 muertes entre las 1.000 mujeres cribadas. (19).

El antecedente de CIN tratado representa una variable de alto riesgo asociado al desarrollo de cáncer de cérvix posterior (20).



1.1. CRIBADO EN MUJERES ENTRE 25 Y 30 AÑOS

• Recomendación

El cribado entre 25 y 30 años debe realizarse únicamente con citología y en caso de resultado negativo repetir la citología cada 3 años hasta los 30 años.

• Justificación

El intervalo de cribado óptimo es el periodo en el que es muy improbable que se desarrolle un cáncer de cérvix. El intervalo óptimo entre citologías se establece teniendo en cuenta el número de cánceres y mortalidad evitada y el número de colposcopias y coste asociado (20-23). En ausencia de cribado, en países industrializados, el número esperado de cánceres de cérvix por 1.000 mujeres a lo largo de la vida es de 31-33 casos. El número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años es de 3, 4-6 y 5-8 casos respectivamente y la mortalidad para estos mismos intervalos es de

0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1000 mujeres, respectivamente. El número estimado de colposcopias según se realice citología cada 1, 2 ó 3 años es de 2.000, 1.080 y 760 respectivamente (20;23). Por tanto, el intervalo más adecuado entre citologías es cada 3 años (mejor relación entre incidencia, mortalidad, costes y morbilidad asociados al número de colposcopias) (18).

Los antecedentes de la mujer y sus factores de riesgo no deben motivar modificaciones en el intervalo de cribado, excepto en mujeres inmunodeprimidas.

El cribado con prueba de VPH para mujeres menores de 30 años no está indicado ya que en este grupo de edad, aproximadamente una tercera parte de estas mujeres son portadoras de infecciones transitorias por VPH.

1.2. CRIBADO EN MUJERES ENTRE LOS 30 Y 65 AÑOS

• Recomendación

El cribado entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH clínicamente validada cada 5 años (opción preferente).

La toma de la muestra debería realizarse en un medio preferiblemente réflex, es decir, sobre el mismo material utilizado para la prueba VPH lo que posibilita el estudio diferido con citología o pruebas adicionales.

El cribado primario con prueba VPH debe realizarse dentro de un programa de cribado poblacional. El estudio de los casos VPH positivos (entre un 5-10% del total de mujeres cribadas) requiere unos circuitos de derivación a centros especializados bien establecidos, ágiles y con protocolos definidos (ver apartado correspondiente).

• Justificación

La prueba de VPH ha demostrado, una mayor sensibilidad que la citología (entre 23% y 43% en el caso de HC2) en función del umbral de detección elegido (\geq a CIN2 o \geq a CIN3) o del punto de corte de la citología (ASC-US o LSIL) (24). Por otra parte, la especificidad se reduce respecto a la citología (entre el 6-8% para HC2).

Las pruebas de VPH validadas han demostrado una mejor reproducibilidad respecto a la citología (menor variabilidad inter-laboratorio). (25;26) Además, poseen un elevado valor predictivo ne-

gativo (VPN), cercano al 99%, en mujeres mayores de 30 años, lo que significa que una determinación negativa se traduce en una muy baja probabilidad de tener una lesión \geq a HSIL/CIN2 actual y en los próximos 5-7 años (25;27). Tras un resultado negativo de la prueba VPH el riesgo de desarrollar \geq a HSIL/CIN3 en los siguientes 6 años es del 0,27%, valor similar al riesgo tras un resultado negativo de co-test de 0,28% (27). La estimación de riesgo para el mismo periodo tras una citología negativa es de 0,97%.

La mejor sensibilidad de la prueba VPH frente a la citología se confirma al observar una menor incidencia de cáncer de cérvix a los 5 años de una prueba VPH negativa que la incidencia a los 3 años de una citología negativa (27-29). Por último, la prueba de VPH incrementa sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y de sus lesiones precursoras. La incidencia de este subtipo de neoplasia no ha disminuido o incluso ha aumentado en algunos países en los que el cribado se basa exclusivamente en la citología (30-32).

Entre los múltiples métodos comercializados para la detección del VPH deben utilizarse aquellos clínicamente validados y fiables (33). Idealmente la prueba VPH no debe buscar la máxima capacidad de detección (sensibilidad analítica) si no la mejor detección de lesiones (HSIL o cáncer de cérvix) relacionadas con el VPH (sensibilidad clínica).

1.3. OTRAS OPCIONES EN EL CRIBADO DE MUJERES ENTRE LOS 30 Y 65 AÑOS

- **Recomendación 1**

Cribado con citología cada 3 años (opción aceptable).

- **Justificación 1:**

El cribado citológico exclusivo hasta los 65 años cada 3 años ha demostrado ser eficaz reduciendo la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. El cribado cada 1-2 años no ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad y aumenta considerablemente el número de colposcopias, los costes, el sobre-diagnóstico y el sobre-tratamiento. El cribado citológico con intervalo superior a 3 años no se recomienda **(18)**.

El cribado exclusivo con citología sólo debería justificarse por la falta de recursos e infraestructura que impida la implementación de la prueba de VPH. En tal caso, el cribado exclusivo con citología debería aplicarse de forma organizada (cribado poblacional) con tal de garantizar su eficacia, control de calidad, equidad y menores costes globales.

En los próximos 3-5 años los sistemas sanitarios basados en cribado citológico deberían ser capaces de adherirse a la opción preferente del cribado basado en la prueba VPH.

- **Recomendación 2**

Cribado conjunto con citología y prueba de VPH cada 5 años (co-test). (opción aceptable).

- **Justificación 2**

La realización de co-test cada 5 años confiere los beneficios de la prueba VPH antes referidos. El co-test no aporta mayor beneficio en la detección de lesiones (sensibilidad), ni aumenta el intervalo de cribado. Dado que algunas pruebas VPH no poseen un control para determinar si la prueba es inadecuada por ausencia o escaso material, el co-test aportaría la ventaja, en estos casos clínicamente excepcionales, de valorar la adecuación de la muestra mediante el estudio citológico simultáneo.

El principal argumento para proponer el co-test versus la prueba de VPH sin citología se justifica por la previsible baja adherencia entre los profesionales a la hora de incorporar un cambio tan profundo en un sistema de cribado oportunista con las consecuentes implicaciones sanitarias y económicas **(18)**. Sin embargo esta opción de cribado debe considerarse una opción transitoria, mientras no se establezca el cribado basado en la prueba VPH.



1.4. CRIBADO EN SUBGRUPOS ESPECIALES

Mujeres con histerectomía previa

• Recomendación

Las mujeres con histerectomía total por patología benigna deben finalizar el cribado tras la histerectomía (independientemente de la edad, la existencia o no de cribado previo adecuado negativo o de factores de riesgo sexual).

Las mujeres con histerectomía por lesión \geq a HSIL/CIN2, una vez se derivan al cribado rutinario, deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años.

• Justificación

El cribado después de una histerectomía total no indicada por CIN o cáncer de cérvix no está justificado ya que el cáncer primario de vagina es el menos frecuente del tracto genital (0,69 casos por 100.000) (34). Diversos estudios que han evaluado el rendimiento del cribado en este grupo de mujeres describen tras un seguimiento de hasta 20 años, una tasa de alteraciones citológicas inferior al 1% y ningún caso de cáncer de vagina (35-38).

Mujeres con antecedente de lesión \geq a HSIL/CIN2

• Recomendación

Las mujeres con antecedente de lesión \geq a HSIL/CIN2 que han sido tratadas, una vez se derivan al cribado rutinario, deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años.

• Justificación

El antecedente de lesión \geq a HSIL/CIN2 tratada o con resolución espontánea durante los últimos 2 años conlleva un riesgo de cáncer de cérvix entre 5 y 10 veces mayor que el de la población general (39;40). La prolongación del cribado rutinario entre estas mujeres hasta 20 años se debe mantener independientemente de que se alcance la edad de 65 años (18;41;42).

Mujeres inmunodeprimidas

• Recomendación

Citología anual a partir de los 21 años.

A los 30 años,

- Co-test trienal en mujeres con $CD4 > 200$ $cl/\mu L$ o con tratamiento anti-retroviral (TAR) activo.
- Co-test anual si los $CD4 < 200$ $cl/\mu L$ o no reciben TAR.

• Justificación

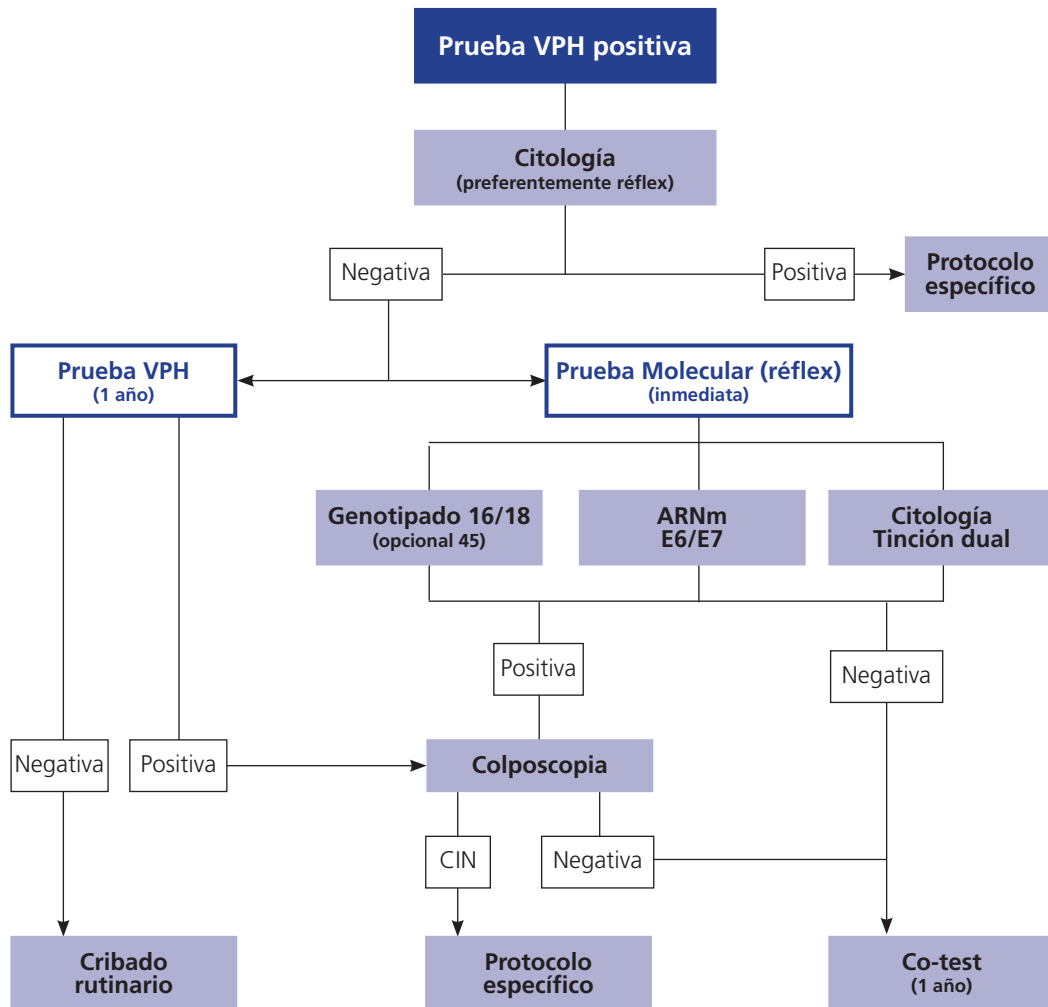
Las pacientes con inmunodepresión congénita o adquirida, o las pacientes con infección VIH son altamente susceptibles a la infección persistente por VPH y poseen mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras o cáncer de cérvix (43). La prevalencia de VPH en estas poblaciones suele superar el 30% y además se observa una elevada proporción de alteraciones citológicas (44;45). Sin embargo estudios recientes evidencian que el curso clínico de la infección VPH y el riesgo de CIN en mujeres VIH en tratamiento antirretroviral tiende a ser el mismo que el de las mujeres VIH negativas.

Las mujeres VIH positivas correctamente tratadas que tienen un co-test negativo a los 5 años presentan una tasa de lesiones cervicales premalignas similar a la observada en mujeres VIH negativas (46). El elevado VPN de la prueba VPH permite en mujeres inmunodeprimidas con co-test negativo prescindir con seguridad del control anual.

En pacientes VIH con recuento de $CD4 \leq 200$ $cel/\mu L$ el control debe ser más estricto (43). En un análisis multivariante, el recuento bajo de $CD4$ se comportó como el factor predictor independiente más potente de infección por VPH en este grupo poblacional. Además, las pacientes VIH con recuento bajo de células $CD4$, presentan mayor tasa de infección múltiple por VPH con mayor frecuencia de infección por tipos de alto riesgo y mayor riesgo de persistencia (47).

2.CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

Algoritmo 2.1. Citología negativa y prueba de VPH positiva



2.1. PRUEBA VPH POSITIVA

Remitir a todas las pacientes con prueba VPH positiva para estudio colposcópico inmediato comporta un coste elevado (económico y de sobre-diagnóstico/sobre-tratamiento). Las pacientes con prueba VPH positiva y citología negativa presentan un riesgo de \geq a HSIL/CIN2 a los 5 años del 5-10%. Es necesario establecer protocolos específicos para la selección de dichas pacientes.

• Recomendación

Ante una prueba VPH positiva, realizar una citología (preferentemente "réflex" utilizando el material de la misma toma si es en medio líquido).

- Prueba VPH positiva y citología \geq ASC-US: protocolo específico.

- Prueba VPH positiva y citología negativa: se admiten las siguientes estrategias:

- 1) Prueba VPH al año (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

- 2) Prueba molecular inmediata, preferentemente realizada en el material de la toma previa (medio líquido) (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

- Genotipado VPH 16/18 y opcional para el VPH 45.

- Prueba de ARNm E6/E7.

- Citología con tinción dual p16/Ki67.

• Justificación

No existe consenso sobre cuál es la mejor opción pero las estrategias presentadas son las que presentan mejores resultados. Realizar una prueba VPH a los 12 meses ha demostrado una sensibilidad para detectar lesiones \geq a HSIL/CIN2 comparable a la colposcopia inmediata con la gran ventaja de reducir sustancialmente el número de colposcopias (menor coste y sobre-diagnóstico/sobre-tratamiento). Las desventajas son: 1) retraso en el diagnóstico en un pequeño porcentaje de mujeres con \geq a HSIL/CIN2; 2) ansiedad asociada a la espera; 3) posible pérdida del seguimiento.

Respecto al estudio inmediato mediante técnicas moleculares existen varias opciones validas:

a) Genotipado VPH: los casos positivos para ADN/ARN de alguno de los tipos 16/18/45 entrañan un mayor riesgo de lesión cervical subyacente b) Prueba ARNm de E6 y E7: la detección de ARNm de E6 y E7 muestra una sensibilidad similar a la captura de híbridos con mejor especificidad en pacientes con LSIL y ASC-US (datos con APTIMA®, no extrapolables a todas las pruebas comercializadas). Por este motivo se propone su utilidad en pacientes con citología negativa y prueba VPH positiva, cuyo riesgo de progresión podría equipararse a las anteriores (48). c) Tinción dual p16/Ki67: la tinción dual es un marcador subrogado de la desregulación del ciclo celular secundaria a la infección transformante por VPH. En este método la prueba es positiva si al menos existe una célula con tinción citoplasmática para p16 (marrón) y tinción nuclear para Ki67 (roja).

• Conducta clínica

1) Según el resultado la prueba VPH al año:

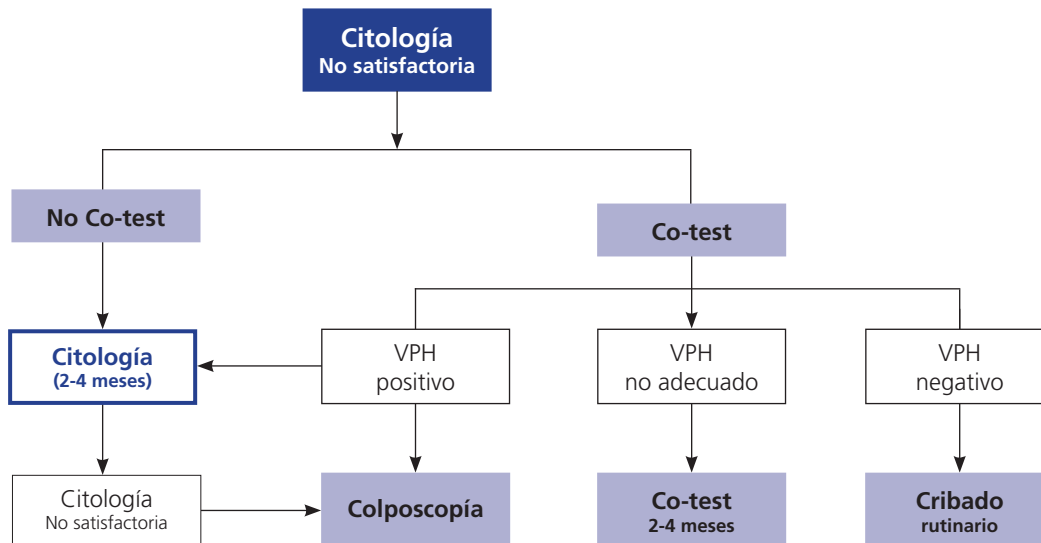
- Prueba VPH positiva: remitir a colposcopia.
- Prueba VPH negativa: remitir a cribado rutinario.

2) Según el resultado de la prueba molecular realizada "réflex" (genotipado, ARNm E6/E7 o citología con tinción dual):

- Positiva: remitir a colposcopia.
 - Colposcopia confirma lesión intraepitelial: protocolo específico.
 - Colposcopia negativa; co-test al año.
- Negativa: co-test al año.

2.2. CITOLOGÍA NO SATISFATORIA

Algoritmo 2.2. Citología no satisfactoria



La ausencia de elementos celulares representativos en estos casos, impide una valoración de la muestra. Representa menos del 1% de todas las citologías (49;50).

• Recomendación

Repetir la citología en los próximos 2-4 meses (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor). Si la citología se ha realizado conjuntamente con la determinación del VPH (co-test) la conducta dependerá del resultado de la prueba VPH.

- Prueba VPH adecuada y negativa: cribado rutinario.
- Prueba VPH no adecuada: repetir la toma en 2-4 meses.
- Prueba VPH positiva (en mujeres mayores de 30 años):
 - Repetir la citología a los 2-4 meses.
 - Colposcopia.

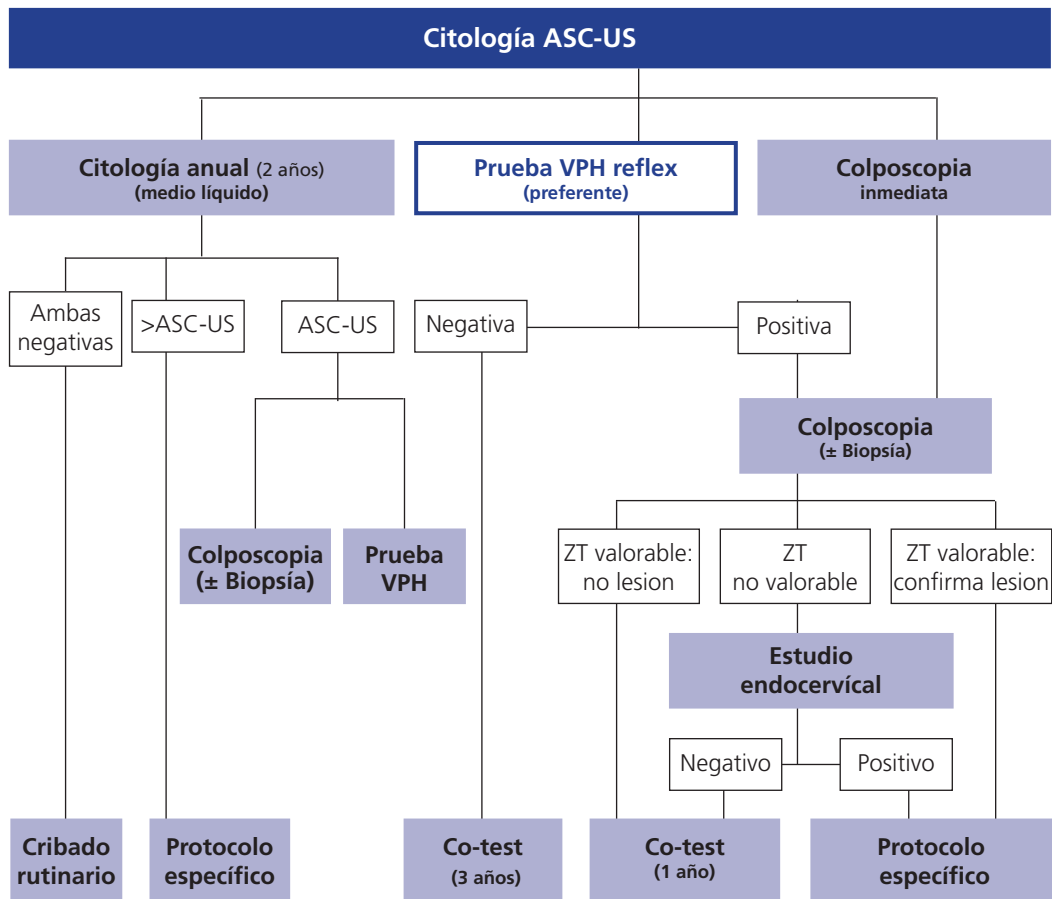
Ante dos citologías insatisfactorias consecutivas se recomienda la realización de colposcopia.

• Justificación

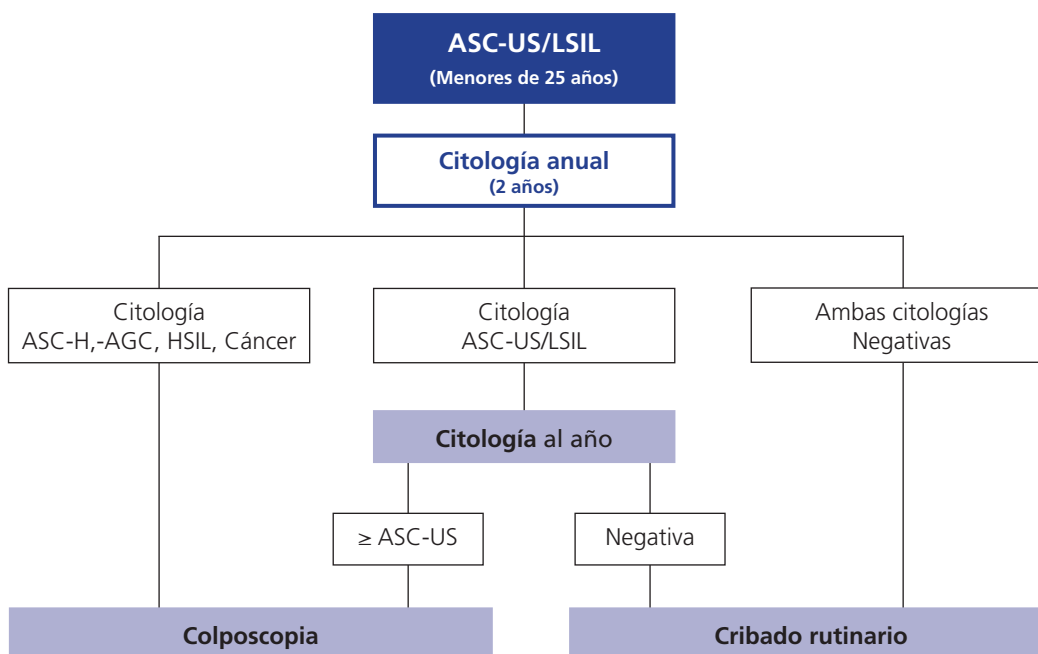
No se puede confiar en el resultado de una citología informada como insatisfactoria. Sin embargo, si ésta se ha realizado en el contexto de un cribado combinado mediante citología y prueba VPH, y esta última es negativa, la probabilidad de que exista una lesión de alto grado o mayor es extremadamente baja (51).

2.3. ATIPIA EN CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (ASC-US)

Algoritmo 2.3. Citología ASC-US



Algoritmo 2.3.1. Citología ASC-US/LSIL en mujeres menores de 25 años



ATIPIA EN CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (ASC-US)

La atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US, del inglés *atypical squamous cells of undetermined significance*) se diagnostica en el 2-5% de las citologías y representa la alteración citológica más común. En el programa de cribado de Cataluña sobre unas 70.000 citologías realizadas la citología ASC-US representó menos del 2%.

La prevalencia global de infección por VPH en mujeres con ASC-US oscila entre 33-51% (en mujeres menores de los 25 años alcanza el 70% y disminuye progresivamente con la edad). La presencia de lesiones \geq a HSIL/CIN2 en mujeres con citología de ASC-US oscila entre 5-12%, y la de cáncer de cérvix entre 0,1- 0,2 %.

• Recomendación

Ante una citología de ASC-US se admiten tres posibles estrategias (52):

- 1) Prueba VPH (opción preferente) (nivel evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- 2) Citología anual durante dos años (opción aceptable) (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor). Se aconseja toma en medio líquido.
- 3) Colposcopia inmediata (opción aceptable) (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).

• Justificación

Las tres recomendaciones son igualmente eficaces y seguras en el estudio de pacientes con citología ASC-US. La determinación del VPH es equivalente a la colposcopia inmediata en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, con la ventaja que permite reducir a la mitad el número de colposcopias. Una de las principales ventajas de la prueba VPH es que se puede realizar de manera diferida (réflex) en las muestras residuales de citología obtenidas en medio líquido sin necesidad de una nueva consulta. Datos recientes en mujeres mayores de 30 años con ASC-US estiman un riesgo aproximado del 3% de presentar lesiones \geq a HSIL/CIN3 a los 5 años, lo que justifica realizar el control citológico al año más que a los 6 meses. Las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa presentan un bajo riesgo de lesiones \geq a HSIL/CIN3, comparable al existente a los 3 años de citología negativa pero discretamente superior al existente a los 5 años de co-test negativo. Por este motivo, el primer control tras citología ASC-US y prueba VPH negativa debería realizarse a los 3 años (53).

• Conducta clínica

- 1) Según resultado de la prueba de VPH:
 - Prueba VPH positiva: remitir a colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Colposcopia valorable sin lesión visible:
 - Co-test al año.
 - Colposcopia no valorable:
 - Estudio endocervical y si negativo co-test al año.
 - Colposcopia y biopsia que confirma lesión: actuación según protocolo específico.
 - Prueba VPH negativa: co-test a los 3 años, si negativo cribado rutinario (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- 2) Según resultado de la citología:
 - Ambas citologías negativas: cribado rutinario (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Alguna citología ASC-US:
 - Test VPH (opción preferente): seguir según recomendaciones en apartado 1 (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Remitir a colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).
 - ASC-US: seguir protocolo específico.
- 3) Según resultado de la Colposcopia:
 - Colposcopia valorable sin lesión:
 - Co-test al año (nivel evidencia alto, recomendación débil a favor).
 - Colposcopia no valorable:
 - Estudio endocervical y si negativo co-test al año (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Colposcopia y biopsia que confirma lesión: actuación según protocolo específico.



Citología ASC-US en poblaciones especiales

Menores de 25 años.

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años.

• Recomendación

Citología anual durante 2 años (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

La elevada tasa de regresión del ASC-US en dicha población (91% a los 2 años) justifica el seguimiento citológico. Antes de los 25 años no se recomienda la determinación del VPH-AR en ninguna circunstancia. Esta afirmación se basa en la elevada prevalencia de infección VPH-AR en adolescentes y mujeres jóvenes (hasta un 88% entre 15 y 19 años y un 67% en entre 20 y 24 años). Dichas infecciones se adquieren tras el inicio de la vida sexual de forma secuencial y con la implicación de múltiples genotipos lo que condiciona que el resultado de la prueba VPH sea positiva en un gran número de jóvenes de forma repetida con escasa relevancia clínica. Por tanto, la determinación viral no es una opción eficiente para el manejo de ASC-US en esta población.

• Conducta clínica

Según el resultado de la citología de seguimiento:

- Citología al año ASC-H, HSIL, AGC o cáncer: remitir a colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Citología a los 2 años \geq ASC-US: remitir a colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Ambas citologías negativas: remitir a cribado rutinario (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

El algoritmo de actuación clínica en mujeres menores de 25 años con citología ASC-US es superponible al aplicable en mujeres menores de 25 años y citología LSIL (ver apartado específico).

Gestantes

• Recomendación

Conducta similar a la de las mujeres no gestantes con la diferencia de que el estudio colposcópico puede diferirse hasta 6 semanas post-parto (54;55).

• Justificación

La incidencia de cáncer de cérvix en embarazadas es similar a las mujeres de la misma edad no ges-

tantes y se estima en 5 casos/100.000 gestaciones. La única indicación del tratamiento de una gestante con diagnóstico de CIN es la sospecha de cáncer invasor (42;56). La biopsia dirigida por colposcopia sólo está indicada en los casos en que sea necesario descartar invasión. Los estudios con biopsia durante la gestación demuestran que los casos de CIN remiten o persisten de manera similar a las no gestantes siendo excepcional la progresión a cáncer (57).

La colposcopia en gestantes con alteraciones citológicas mínimas presenta una mayor complejidad y no ha demostrado tener claros beneficios. Por lo tanto, es aceptable diferir la colposcopia en embarazadas con bajo riesgo de cáncer. (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

• Conducta clínica

El legrado endocervical está contraindicado en las mujeres gestantes.

En casos en los que la citología, colposcopia y eventual biopsia no sugieran lesiones \geq a HSIL/CIN2 se recomienda seguimiento postparto (55).

Mujeres post-menopáusicas

En un porcentaje elevado de casos, la citología ASC-US en mujeres menopáusicas es reactiva a la atrofia y al déficit estrogénico. Por esto, la aplicación de estrógenos locales durante 6-8 semanas en mujeres postmenopáusicas con atrofia marcada y ASC-US antes de repetir la citología es una opción aceptable y permite mejorar el estudio citológico y colposcópico (58).

• Recomendación

Conducta similar a la población general.

• Justificación

La prevalencia del VPH en mujeres mayores de 40 años es menor del 20% (59). Por ello, la determinación del VPH para estratificar el riesgo de lesión histológica subyacente de HSIL o (lesión \geq a HSIL/CIN2) resulta más eficiente en este grupo de edad que en las mujeres más jóvenes, siendo menor el número de mujeres derivadas a colposcopia.

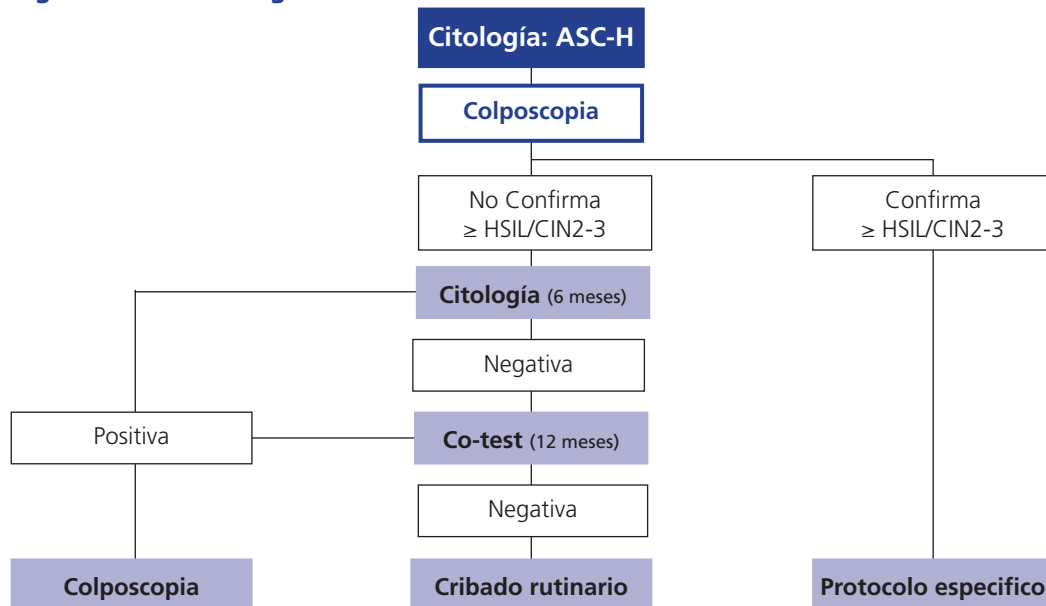
• Conducta clínica

En mujeres con edad \geq 65 años y citología ASC-US y VPH negativo se aconseja seguimiento antes de excluirlas del programa de cribado (55).

- Seguimiento con citología o co-test al año.
 - Negativo: finalizar el cribado.
 - Citología \geq ASC-US o VPH positivo: colposcopia.

2.4. ATIPIA EN CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PERMITE DESCARTAR LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (ASC-H)

Algoritmo 2.4. Citología ASC-H



El diagnóstico de la atipia escamosa incierta sin descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H, del inglés *atypical squamous cells cannot exclude HSIL*) es poco frecuente (entre el 0,27 y 0,6% de todas las citologías de cribado) lo que representa menos del 10% de todas las citologías con atipias. La citología ASC-H representa un mayor riesgo de lesiones \geq a HSIL/CIN3 a lo largo del tiempo que la citología ASC-US o LSIL y menor que la citología HSIL.

• Recomendación

Colposcopia inmediata (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

La prevalencia de HSIL/CIN2-3 en mujeres con ASC-H oscila entre el 26 y el 68%. La prevalencia media de VPH oscila entre el 60 y el 87%. Por este motivo, la selección de estas pacientes mediante la prueba VPH no es adecuada (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).

• Conducta clínica

- Ausencia de lesión histológica \geq HSIL/CIN2-3: repetir la citología a los 6 meses y co-test a los 12 meses:
 - Citologías de seguimiento \geq ASC-US o prueba VPH positiva: colposcopia.
 - Ambas citologías y prueba VPH negativas: remitir a cribado rutinario.
- Lesión histológica \geq HSIL/CIN2-3: ver protocolo específico.

Citología ASC-H en poblaciones especiales

Menores de 25 años, gestantes o mujeres menopáusicas

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años.

• Recomendación

Colposcopia (la misma pauta que en la población general) (nivel evidencia: moderado, recomendación fuerte a favor).

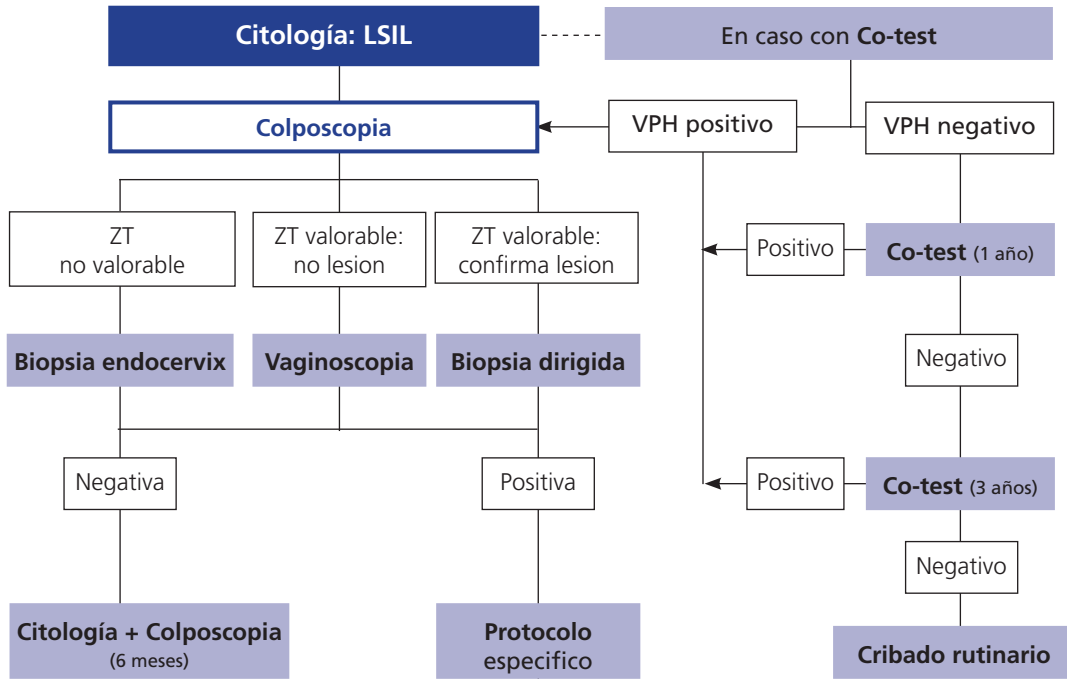
• Justificación

No existen diferencias significativas en el riesgo de lesión \geq HSIL/CIN3 a los 5 años de seguimiento en mujeres entre 21 y 24 años si las comparamos con aquellas entre 25 y 29 años o entre 30 y 64 años con citología ASC-H (16% vs. 24% vs. 18%). Por ello la conducta en mujeres entre 21 y 24 años con citología de ASC-H no difiere al descrito en mujeres mayores de 25 años.

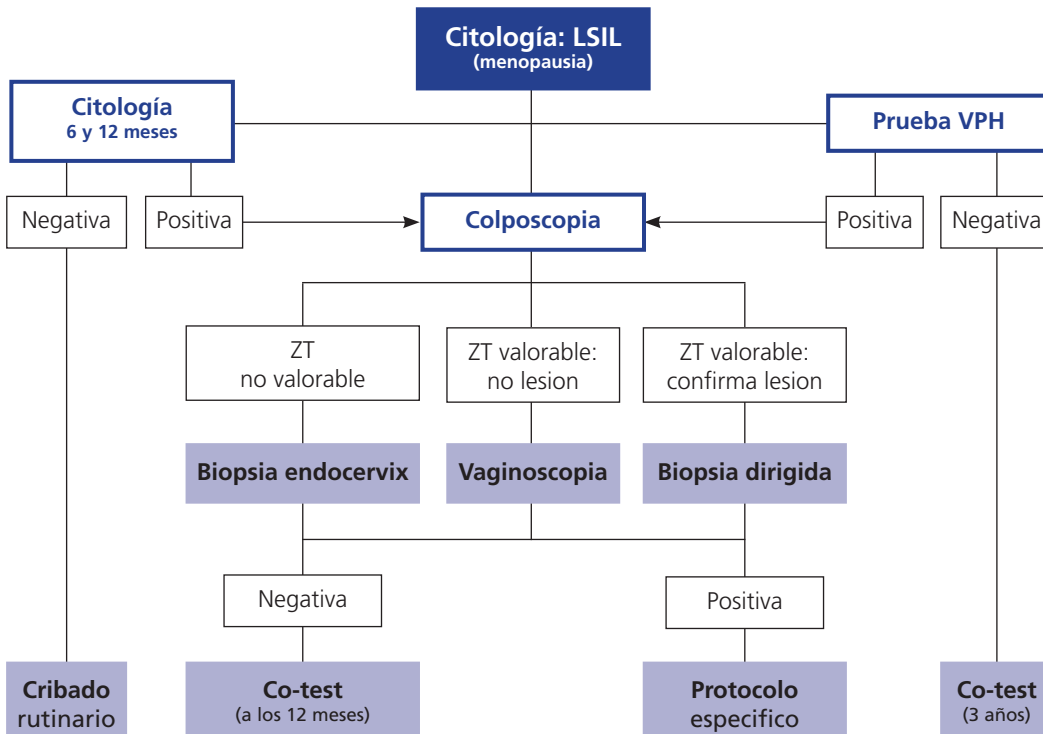
En mujeres gestantes y menopáusicas el riesgo de lesión \geq HSIL/CIN3 no difiere de la población general y por tanto no se requiere un protocolo diferenciado.

2.5. LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LSIL)

Algoritmo 2.5. Citología LSIL



Algoritmo 2.5.1. Citología LSIL en mujeres menopáusicas



LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LSIL)

La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL, del inglés *low grade squamous intraepithelial neoplasia*) representa el 2-3% de todas las citologías. Más del 70% de las mujeres con citología LSIL presentan una prueba VPH positiva y entre el 12-16% de ellas una lesión \geq a HSIL/CIN2 tras el estudio con colposcopia y biopsia. La historia natural de las mujeres con citología LSIL es muy similar a la de las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva.

• Recomendación

Colposcopia inmediata (nivel evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

En aquellos casos en los que se ha realizado co-test la conducta dependerá del resultado de la prueba VPH:

- Prueba VPH negativa: co-test al año (nivel evidencia baja, recomendación fuerte a favor).
- Prueba VPH positiva: Colposcopia (nivel evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

Más de dos tercios de las citologías de LSIL se asocian a infección VPH (60). Por ello no es útil la selección de estas pacientes mediante una prueba VPH. En aquellos casos en los que se realiza co-test se dispondrá del resultado de VPH lo que permitirá una actuación diferenciada acorde con el riesgo.

El riesgo de progresión a carcinoma invasivo de las lesiones identificadas como LSIL en la citología, es bajo. La siguiente tabla expresa el porcentaje de casos que a los 5 años desarrolla una lesión \geq a HSIL/CIN2, CIN3 o carcinoma según el resultado de la citología inicial (LSIL con prueba VPH positiva o negativa).

Si se analiza separadamente el subgrupo de mujeres menores de 30 años, el porcentaje de lesiones de alto grado suyacente es aún menor (3% de CIN3 en mujeres entre 21 y 24 años y 5% de CIN3 en mujeres entre 25 y 29 años), no encontrándose ningún caso de carcinomas invasivos.

RIESGO A 5 AÑOS (biopsia)			
Citología inicial	\geq a HSIL/CIN2	HSIL/CIN3	Carcinoma invasor
LSIL	16%	5,2%	0,16%
LSIL VPH negativo	5,1%	2%	-
LSIL VPH positivo	19%	6,1%	-

• Conducta clínica

1) Según el resultado de la colposcopia:

- Colposcopia adecuada sin evidencia de lesión:
 - Vaginoscopia.
 - a. Negativa: co-test al año.
 - b. Positiva: biopsia vaginal.
- Colposcopia adecuada con lesiones identificadas: biopsia dirigida, (no es imprescindible legrado endocervical).
 - Negativa: co-test al año.
 - CIN: actuación específica.
- Colposcopia no adecuada o ZT tipo 3:
 - Legrado endocervical + vaginoscopia.
 - a. Negativa: co-test al año.
 - b. CIN/VaIN: actuación específica.

2) Según el resultado del co-test al año:

- Co-test negativo: repetir ambas pruebas a los 3 años. Si en esta nueva determinación los resultados son negativos pasar a cribado rutinario.
- ASC-US o superior y/o prueba VPH positiva: colposcopia.

Citología LSIL en poblaciones especiales

Menores de 25 años

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años.

• Recomendación

Citología anual durante dos años (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Sin colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación débil en contra).

• Justificación

Se realiza la misma actuación que en las pacientes con ASC-US menores de 25 años ya que la historia natural de estas lesiones es similar.

• Conducta clínica

No se recomienda la utilización de la prueba VPH en el seguimiento de LSIL en mujeres de edad inferior a 25 años.

Se realiza la misma conducta clínica que en las mujeres con ASC-US menores de 25 años (ver apartado específico).

Gestantes

• Recomendación

Colposcopia (opción preferente, aunque no imperativa) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Diferir la realización de la colposcopia hasta 6 semanas después del parto es una opción aceptable (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor).

• Justificación

El riesgo de carcinoma oculto o lesión que progrese a carcinoma invasor en gestantes que presentan citología de LSIL es extremadamente bajo lo que justifica una actitud conservadora en el estudio y seguimiento durante la gestación.

• Conducta clínica

En casos en los que la citología, colposcopia y eventual biopsia no sugieren lesión \geq a HSIL/CIN2 es posible diferir el seguimiento hasta el postparto (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor).

El legrado endocervical está contraindicado en las mujeres gestantes.

La realización de controles citológicos o colposcópicos adicionales durante la gestación no se recomienda.

Mujeres post-menopáusicas

• Recomendación

No existe ninguna recomendación preferente, se aceptan tres posibles actuaciones (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor).

- Repetir citología a los 6 y 12 meses.
- Prueba VPH.
- Colposcopia.

• Justificación

En mujeres menopáusicas un porcentaje significativo de citologías con LSIL está relacionado con la atrofia y déficit estrogénico. Por tanto, existe un porcentaje menor de casos con infección VPH por lo que la prueba VPH puede ser útil en la selección de los casos (55).

• Conducta clínica

1) Según el resultado de la citología a los 6 y 12 meses:

- Dos resultados negativos: remitir a cribado rutinario ((nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Citología \geq ASC-US: Colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

2) Según el resultado de la prueba VPH:

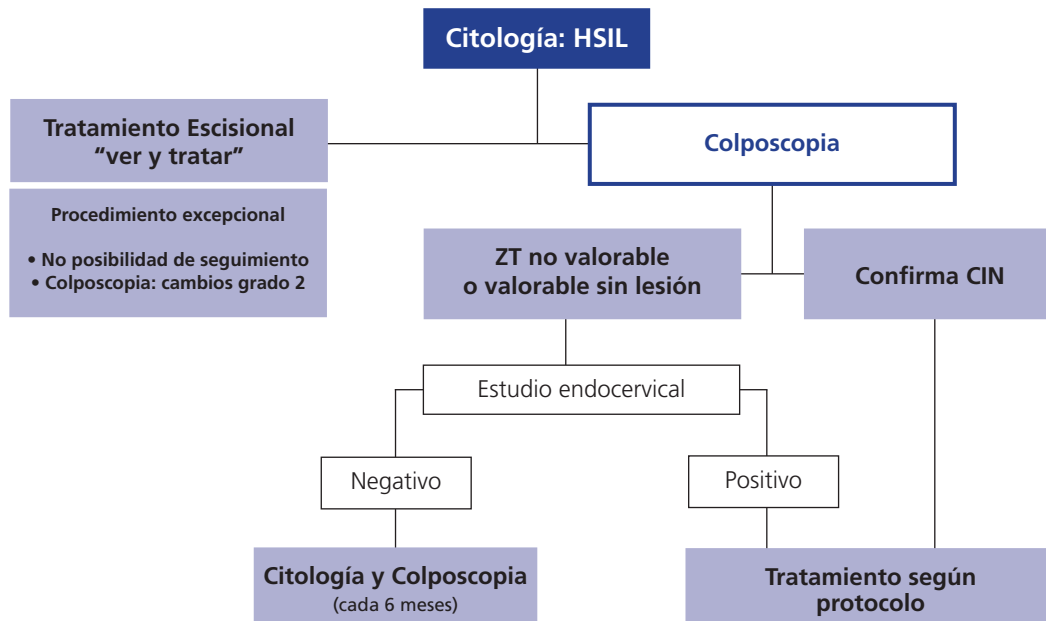
- Negativa: co-test a los 3 años.
- Positiva: colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

3) Según el resultado de la colposcopia:

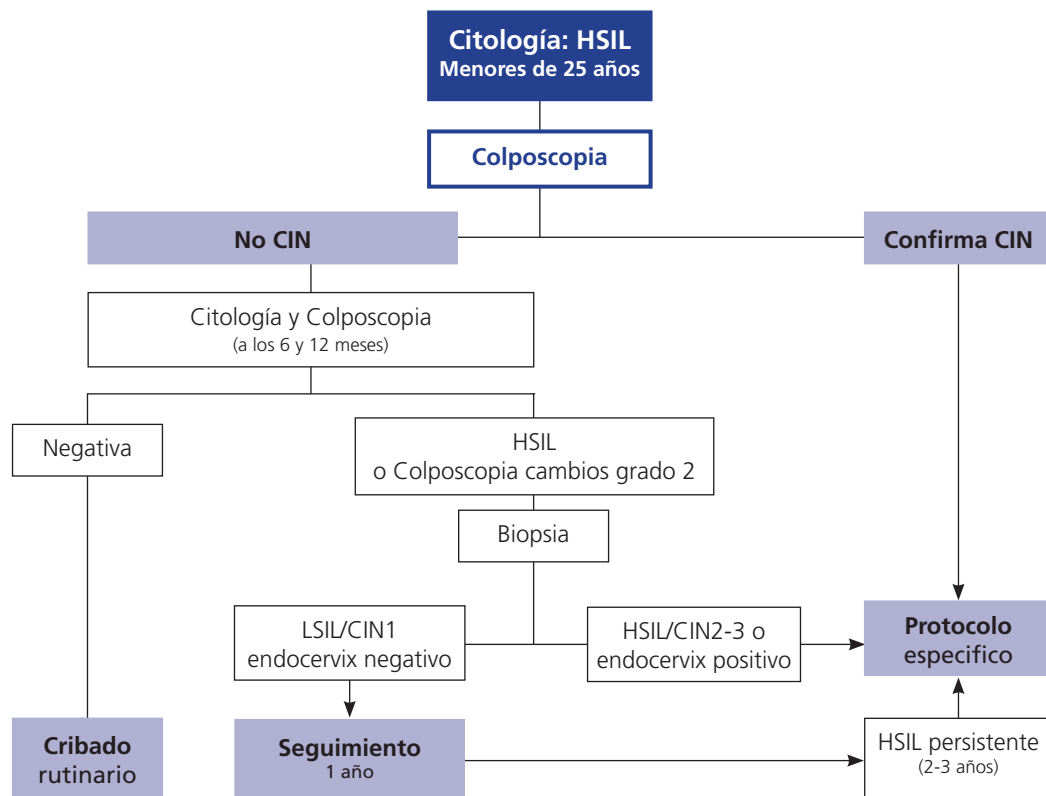
- Adecuada sin evidencia de lesión:
 - Vaginoscopia.
 - a. Negativa: seguimiento a los 12 meses (co-test).
 - b. Positiva: biopsia vaginal.
- No adecuada o ZT tipo 3: legrado endocervical + vaginoscopia.
 - Negativa: seguimiento a los 12 meses (co-test).
 - CIN/ValN: actuación específica.

2.6. LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (HSIL)

Algoritmo 2.6. Citología HSIL



Algoritmo 2.6.1 Citología HSIL en mujeres menores de 25 años



LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (HSIL)

La HSIL (del inglés *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) representa entre el 0,5 y 1% de todas las citologías de cribado. Su prevalencia es mayor entre los 20-29 años (0.6%) que entre los 40-49 años (0.2%) y entre los 50-59 años (0.1%).

• Recomendación

Ante una citología de HSIL se admiten dos posibles estrategias.

- 1) *Colposcopia (opción preferente) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).*
- 2) *Tratamiento directo mediante conización "ver y tratar" (escisión tipo 2 o 3). Debe considerarse un tratamiento excepcional y sólo aplicable a pacientes cuya colposcopia evidencie cambios grado 2 y en las que no sea posible el seguimiento (nivel evidencia moderado, recomendación débil en contra).*

• Justificación

Ante una citología de HSIL el diagnóstico histológico definitivo demuestra una lesión \geq a HSIL/CIN2 aproximadamente en el 60% y carcinoma invasor en el 2%. En mujeres mayores de 30 años el riesgo de cáncer invasor a los 5 años de seguimiento es del 8% (28;61). Estos datos justifican el estudio de estas pacientes.

• Conducta clínica

La selección de pacientes con citología HSIL mediante un prueba VPH realizada en un segundo tiempo "réflex" o mediante citologías repetidas no se consideran opciones aceptables (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

El tratamiento destructivo no es aceptable sin la realización previa de una colposcopia adecuada que permita en lo posible excluir la existencia de una lesión invasora. Tampoco es aceptable cuando se confirma la presencia de una lesión histológica endocervical (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

Según el resultado de colposcopia:

- Colposcopia adecuada:
 - Confirma lesión exocervical y/o endocervical (\geq HSIL/CIN2 o CIN indeterminado): ver protocolo específico.
 - Sin evidencia de lesión exocervical: evaluación endocervical.
 - Negativa: control citológico y colposcópico a los 6 meses.
 - Positiva: actuar según protocolo.
- Colposcopia no adecuada: evaluación endocervical.
 - Negativa: control citológico y colposcópico a los 6 meses.
 - Positiva: actuar según protocolo.

Citología HSIL en poblaciones especiales

Menores de 25 años:

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años.

En mujeres jóvenes (menores de 25 años), la citología de HSIL se asocia a un riesgo extremadamente bajo de carcinoma invasor (61).

• Recomendación

Colposcopia (opción preferente) (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

El tratamiento inmediato se considera una opción no aceptable (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

• Justificación

La colposcopia permite la biopsia dirigida y adecuar la conducta clínica al resultado histológico definitivo. Existe evidencia de que la tasa de regresión espontánea de HSIL en mujeres jóvenes es aproximadamente del 40% (y hasta el 65% en mujeres menores de 25 años) y que sólo el 5% de ellas tienen riesgo de progresión a lesión invasora a largo plazo. El tratamiento inmediato supone un sobretratamiento para un porcentaje significativo de mujeres de menos de 25 años.

• Conducta clínica

Ante una colposcopia y eventual biopsia dirigida la conducta depende del resultado de la misma:

- Colposcopia adecuada que confirma lesión exocervical y/o endocervical (\geq HSIL/CIN2 o CIN indeterminado): ver protocolo específico. (Ver apartado HSIL/CIN2-3 en pacientes menores 25 años).

- Colposcopia adecuada sin evidencia de lesión exocervical: control citológico y colposcópico a los 6 y 12 meses:

- Ambos controles negativos: cribado rutinario.

- Si a los 6 meses la colposcopia muestra alteraciones grado 2 o persiste la citología de HSIL: biopsia cervical y evaluación del endocérvix.

- Colposcopia no adecuada: evaluación endocervical:

- Negativa o CIN1 : control citológico y colposcópico a los 6 y 12 meses.

- Ambos controles negativos: cribado rutinario.

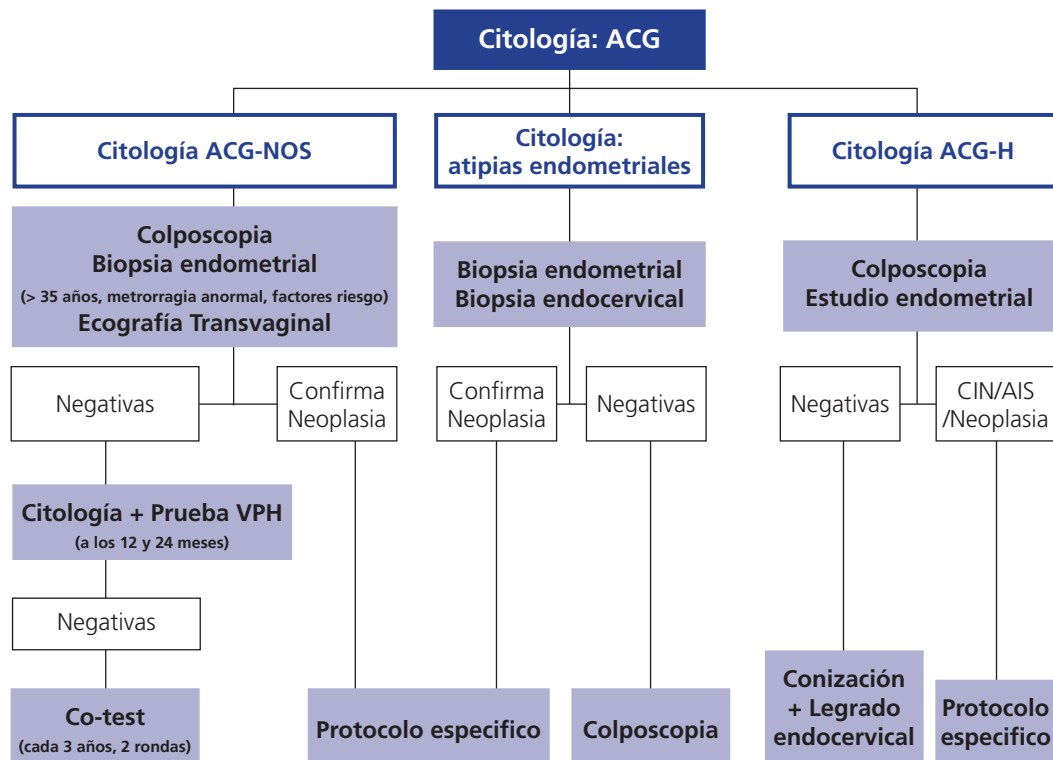
- Tras un año de seguimiento la colposcopia muestra alteraciones grado 2 o persiste la citología de HSIL: biopsia cervical y evaluación del endocérvix y se mantendrá la conducta expectante un año más siempre que no se confirme lesión histológica endocervical o esta lesión corresponda a CIN1.

- Citología HSIL persistente durante 3 años, sin otros hallazgos: realizar una escisión tipo 2. Se realizará un tratamiento escisional tipo 3 si la colposcopia no permite evaluar la unión escamo-columnar o se objetiva lesión endocervical \geq HSIL/CIN2 o CIN sin clasificar (78-80).

- \geq a HSIL/CIN2: actuar según protocolo específico (ver apartado HSIL/CIN2-3 en pacientes menores 25 años).

2.7. CITOLOGÍA DE ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES (ACG)

Algoritmo 2.7. Citología de atípia de células glandulares (ACG)



El resultado de ACG es muy infrecuente (aproximadamente el 0.4% de todas las citologías) y además presenta una baja reproducibilidad.

El sistema Bethesda estandariza la nomenclatura para diferenciar el origen de las atipias en células glandulares. El informe debe describir si las atipias en células glandulares son endometriales, endocervicales o no especificadas (ACG-NOS). El riesgo de neoplasia es mayor cuando informa de ACG-possible neoplasia (ACG-H).

• Recomendación

Todas las mujeres con citología de ACG deben estudiarse. El estudio será específico según el tipo de células atípicas:

- ACG-NOS/ACG-H: remitir a colposcopia y realizar biopsia de las zonas anómalas incluyendo una muestra endocervical independientemente del resultado la prueba de VPH (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Mujeres mayores de 35 años o menores de 35 años con criterios de riesgo de cáncer de endometrio (sangrado vaginal inexplicable o situaciones de anovulación crónica): biopsia de endometrio (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) y

evaluación de trompas y ovarios mediante ecografía ginecológica.

- Atípias de origen endometrial: realizar biopsia endometrial y endocervical.
 - Si ambas son negativas: realizar una colposcopia (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
 - Si alguna positiva: actuar según protocolo específico.

• Justificación

La citología de ACG se asocia tanto a patología benigna como maligna (pólipos, metaplasia, carcinoma escamoso, y adenocarcinoma de cérvix, endometrio, trompas de Falopio u ovario). La citología de ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones cervicales escamosas (CIN de cualquier grado) que a lesiones glandulares. La probabilidad de diagnosticar lesiones \geq a HSIL/CIN2 en caso de citología con ACG es elevada (9-54%). En general, ante citología ACG-H en mujeres jóvenes se hallará mayor prevalencia de lesiones \geq a HSIL/CIN2 mientras que en mujeres de más de 35 años se observará una mayor prevalencia de patología glandular.

Con frecuencia las lesiones glandulares y escamosas pueden coexistir (la mitad de casos con

diagnóstico de AIS también se diagnostican de CIN). Por tanto, ante una citología ACG el diagnóstico de CIN no permite excluir totalmente un AIS o un adenocarcinoma.

Por último, la ACG también puede asociarse a carcinomas no relacionados con el VPH. Por lo tanto, ante una citología con ACG, una prueba VPH negativa no excluye totalmente la posible existencia de una lesión invasora. En estos casos la prueba VPH negativa identifica a un subgrupo con mayor riesgo de neoplasia endometrial que cervical.

• **Conducta clínica**

Según el resultado del estudio de las mujeres con citología ACG deberá realizarse:

- Citología inicial AGC-NOS:
 - Evaluación colposcópica y biopsia dirigida descartan lesiones \geq a HSIL/CIN2, AIS o cáncer en cualquier localización: seguimiento mediante co-test cada 12 meses durante dos años.
 - Ambos controles negativos: realizar co-test cada 3 años (2 rondas).
 - Alguno de los controles muestra anomalías: reevaluar mediante Colposcopia.
 - Evaluación colposcópica y biopsia dirigida que confirma lesión histológica de \geq a HSIL/CIN2 sin neoplasia glandular: proceder según protocolo específico.
- Citología inicial AGC-H:
 - Evaluación colposcópica y endometrial no confirma enfermedad invasiva: realizar

una escisión diagnóstica (escisión cervical tipo 3) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) incluyendo una muestra de endocervix realizada después de la escisión (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

- Evaluación colposcópica y endometrial que confirma lesión histológica escamosa: proceder según protocolo específico.
- Biopsia confirmativa de AIS: proceder según protocolo específico.

Citología de ACG en poblaciones especiales

Menores de 25 años.

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años.

• **Recomendación**

Evaluación inicial y seguimiento igual que en las mujeres > de 25 años. (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Gestantes

• **Recomendación**

La evaluación inicial se realizará igual que en las mujeres no gestantes salvo que está contraindicado el legrado endocervical y la biopsia endometrial (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

2.8. CITOLOGÍA CON PRESENCIA DE CELULAS ENDOMETRIALES

La presencia de células endometriales y células del estroma o histiocitos rara vez está asociada a lesiones premalignas o cáncer en mujeres jóvenes. Sin embargo, en mujeres postmenopáusicas estos hallazgos se asocian en aproximadamente el 5% con el riesgo de patología que incluye el adenocarcinoma endometrial.

• **Recomendación**

La conducta ante una citología que muestre "presencia de células endometriales" dependerá según la población estudiada:

- *Mujeres premenopáusicas: si la paciente está asintomática, ante la presencia de células benignas endometriales, células estromales endometriales o histiocitos, no se recomienda ninguna evaluación* (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- *Mujeres postmenopáusicas: se recomienda descartar patología endometrial* (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- *Mujeres histerectomizadas: no se recomienda realizar ninguna evaluación* (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).



3. CONDUCTA ANTE RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES

La evaluación diagnóstica de las pacientes con pruebas de cribado anormales permite en algunos casos confirmar la existencia de una lesión histológica. La conducta ante un resultado histológico anormal dependerá del grado y características lesionales, edad de la paciente, resultado de la citología previa, etc. El tratamiento tiene por

objetivo reducir el riesgo de progresión a cáncer utilizando para ello los procedimientos más conservadores, con menos secuelas y menos consecuencias reproductivas. La observación sin tratamiento se basa en elevado potencial de regresión de algunas lesiones cuya monitorización estricta permite evitar tratamientos innecesarios.

3.1. CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE LSIL/CIN1

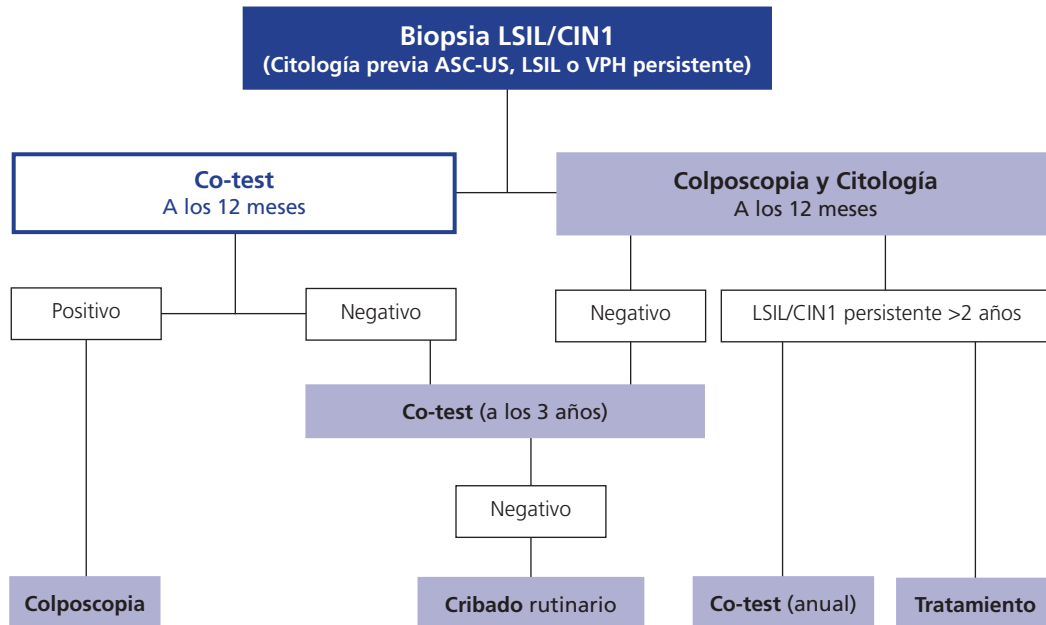
Las mujeres con biopsia LSIL/CIN1 tienen una baja probabilidad de tener o desarrollar un cáncer de cérvix. El objetivo del manejo en este grupo de pacientes es prevenir la posible progresión de la lesión, evitando la morbilidad asociada al sobretratamiento.

Las lesiones histológicas LSIL/CIN1 se relacionan tanto con VPH-AR como con VPH-BR (60). Independientemente del VPH causante de la lesión, alrededor de un 60-80% de las LSIL/CIN1 se resuelven espontáneamente sin necesidad de trata-

miento, y sólo un 5-10% progresan a HSIL/CIN3. La probabilidad de que una paciente con un diagnóstico histológico de LSIL/CIN1 tenga una lesión de HSIL/CIN2-3 subyacente, viene condicionado, en parte, por el resultado de la citología precedente. Cuando la citología previa es ASC-US o LSIL el riesgo de diagnosticar una lesión de HSIL/CIN2-3 en los 5 años siguientes es bajo. Sin embargo, este riesgo es sustancialmente mayor si la citología previa es ASC-H o HSIL. Por ello, la actitud ante un diagnóstico histológico de LSIL/CIN1 dependerá del resultado de la citología previa.

3.1.1. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente

Algoritmo 3.1.1. Biopsia LSIL/CIN1 y citología previa ASC-US, LSIL o VPH persistente



• Recomendación

- *Co-test a los 12 meses (preferente) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).*
- *Colposcopia y citología a los 12 meses. (aceptable) (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).*

• Justificación

La historia natural de estas pacientes con biopsia de LSIL/CIN1 es similar a las que presentan citología de LSIL en ausencia de CIN o a la de ASC-US con prueba VPH positiva.

Estas mujeres presentan un riesgo de tener una lesión HSIL/CIN2-3 subyacente o desarrollar una lesión de alto grado en los 6-24 meses posteriores similar tanto si la colposcopia-biopsia confirma LSIL/CIN1 como si la biopsia es negativa (53;62). Este riesgo oscila entre el 4-13% y no se han descrito carcinomas invasores en esta población (53;62-64). Concretamente estas pacientes presentan un riesgo de CIN3 positivo del 3,8% en el seguimiento a 5 años (65).

• Conducta clínica

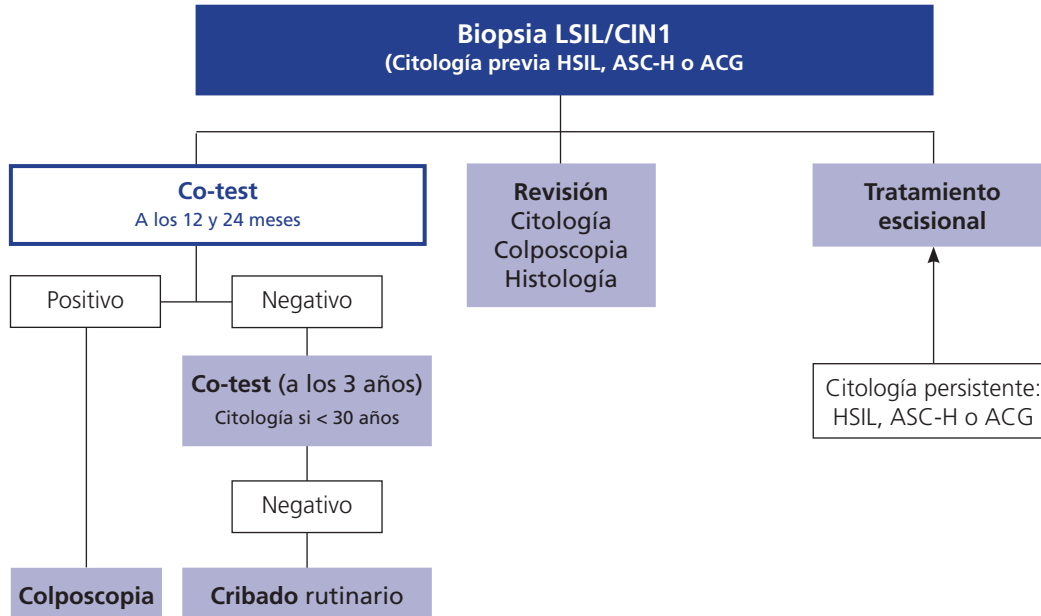
- *Co-test negativo: repetir a los 3 años (si mujer <30 años repetir sólo citología) y si el resultado es negativo remitir a cribado rutinario (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).*
- *En alguno de los controles, citología \geq ASC-US o VPH positivo: remitir a colposcopia.*
- *LSIL/CIN1 persistente al menos 2 años (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor): se aceptan dos posibles conductas:*
 - Seguimiento anual mediante co-test (64).
 - Tratamiento de la lesión. En este caso se requiere biopsia confirmativa de la persistencia de lesión histológica. El diagnóstico citológico exclusivo no se considera indicación de tratamiento. El tratamiento puede ser escisional o destructivo (ver criterios en apartado correspondiente).

La histerectomía como tratamiento inicial del CIN1 no se considera una opción aceptable (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra) (55).

En el seguimiento de estas pacientes, el co-test ha demostrado ser superior a la citología o VPH sólo. El riesgo de lesión \geq a CIN2 a los 5 años de un co-test negativo es del 1.1%, inferior al riesgo tras 5 años de una citología negativa (4.0%) o de una prueba de VPH negativa (1.8%) (53).

3.1.2. Diagnóstico histológico LSIL-CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG

Algoritmo 3.1.2. Biopsia LSIL/CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG



• Recomendación

- *Co-test a los 12 meses y 24 meses.* (opción preferente) (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- *Tratamiento escisional* (opción aceptable) (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- *Revisar los hallazgos citológicos, colposcópicos e histológicos.* (opción aceptable) (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor) (66).

• Justificación

En este grupo, el riesgo diagnosticar un CIN3 positivo en los 5 años posteriores es del 15% (53). Sin embargo, si la colposcopia previa a la biopsia de LSIL/CIN1 es adecuada y la toma endocervical es negativa se puede realizar seguimiento sin tratamiento durante un máximo de 2 años.

Realizar un tratamiento escisional es una opción recomendada si la colposcopia no es adecuada o si la toma endocervical presenta alguna alteración o no es valorable. Este procedimiento se fundamenta en el riesgo de infradetección de la lesión en la colposcopia y biopsia previas. Sin embargo la posible morbilidad asociada al tratamiento hace que esta estrategia se deba ponderar (valorar balance beneficio/riesgo).

La revisión de las pruebas diagnósticas se recomienda cuando los hallazgos son poco consistentes. Por ejemplo en aquellas pacientes con cribado previo normal.

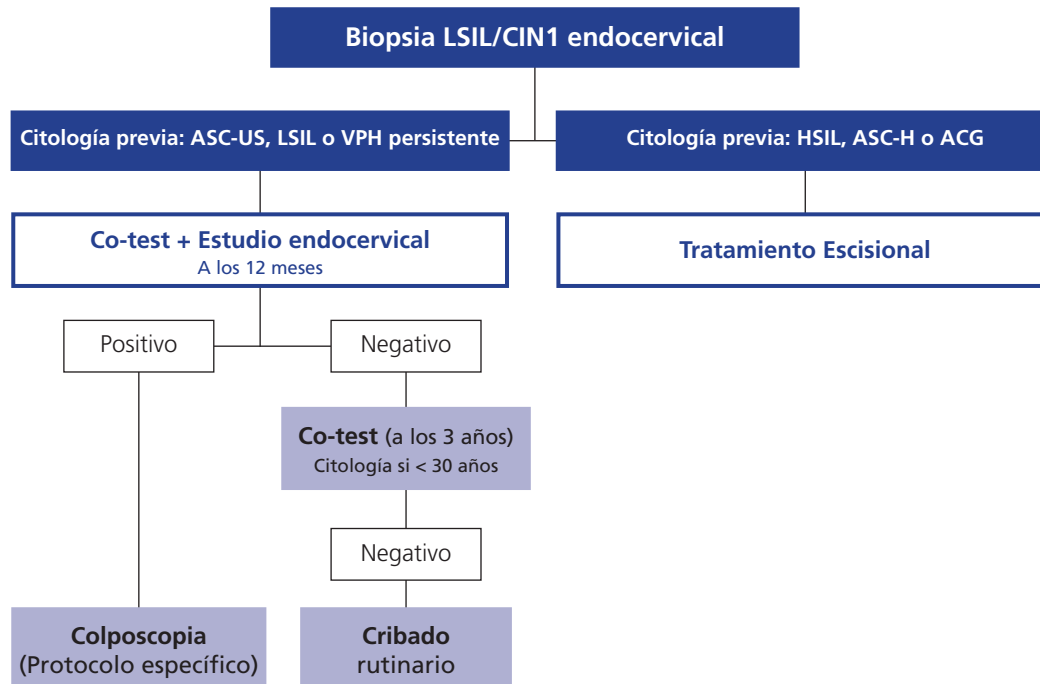
• Conducta clínica

Según el resultado del co-test:

- Ambos co-tests negativos: repetir co-test a los 3 años (si mujer <30 años repetir sólo citología) y si el resultado es negativo remitir a cribado rutinario.
- Si en alguno de los controles, citología de LSIL, ASC-US o VPH-AR positivo: remitir la paciente a colposcopia.
- Si en los controles persiste citología de HSIL o ASC-H: tratamiento mediante conización cervical.

3.1.3. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical

Algoritmo 3.1.3. Biopsia LSIL/CIN1 endocervical



Precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente

- **Recomendación**

Co-test positivo toma endocervical (mediante microlegra o cytobrush) a los 12 meses (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

- **Justificación**

Históricamente se había recomendado tratamiento escisional en mujeres con LSIL/CIN1 endocervical. Actualmente no mantiene esta recomendación dada la alta tasa de regresión espontánea de estas lesiones. El riesgo de HSIL/≥ HSIL/CIN2 en pacientes con LSIL/CIN1 endocervical es equiparable al de pacientes con una lesión de LSIL/CIN1 exocervical (67;68). Además, las muestras endocervicales pueden ser positivas por contaminación (falso positivo) por la presencia de una lesión exocervical (55).

- **Conducta clínica**

Co-test negativo: repetir co-test a los 3 años (si mujer <30 años repetir sólo citología) y si el resultado es negativo remitir a cribado rutinario (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG

- **Recomendación**

Tratamiento escisional mediante conización cervical (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (55).

- **Justificación**

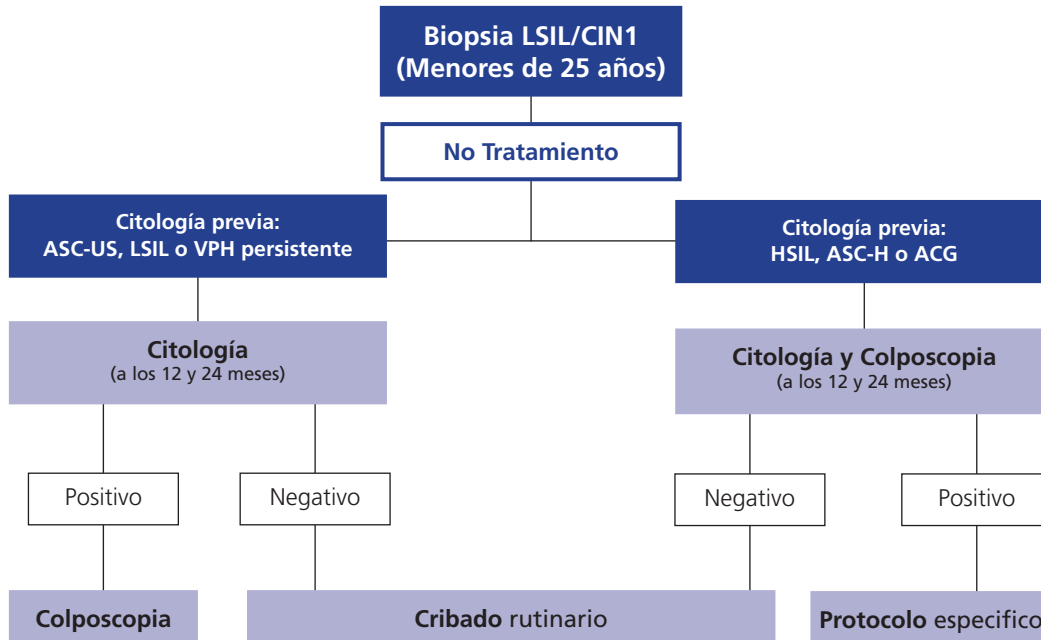
La posibilidad de que la lesión endocervical sea finalmente HSIL/CIN2-3 o mayor es elevada y el seguimiento sin tratamiento no está justificado.

- **Conducta clínica**

Tras la conización el seguimiento se adaptará al resultado de la pieza histológica (ver apartado específico).

3.1.4. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales

Algoritmo 3.1.4. Biopsia LSIL/CIN1 en mujeres menores de 25 años



Menores de 25 años.

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años. La actuación dependerá del resultado de la citología previa. No obstante, independientemente del antecedente citológico, el tratamiento de una mujer menor de 25 años con diagnóstico de LSIL/CIN1 no está recomendado (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

1) Con citología previa ASC-US o LSIL

• Recomendación

Repetir la citología en 12 y 24 meses. Realizar una prueba de VPH no es recomendable (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

• Conducta clínica

- Citología LSIL o ASC-US: repetir la citología a los 12 meses y si persiste la alteración, remitir la paciente a colposcopia.
- Citología ASC-H o HSIL: remitir la paciente a colposcopia.
- Citología negativa 2 años seguidos: remitir la paciente a cribado rutinario.

2) Con citología previa ASC-H o HSIL

• Recomendación

Colposcopia y citología a los 12 y 24 meses.

• Conducta clínica

Conducta según el resultado de la colposcopia

- Colposcopia valorable sin confirmación de lesión intraepitelial: seguimiento mediante citología y colposcopia cada 12 meses durante 2 años (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- Colposcopia valorable que confirma HSIL/≥ HSIL/CIN2: actuación según protocolo específico.
- Colposcopia no es valorable: legrado endocervical y actuar según resultado.

Conducta clínica según el resultado de la citología de seguimiento:

- Persiste citología HSIL 2 o más años: tratamiento escisional mediante conización (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Citología negativa y colposcopia normal 2 años: remitir la paciente a cribado rutinario.

Gestantes

• Recomendación

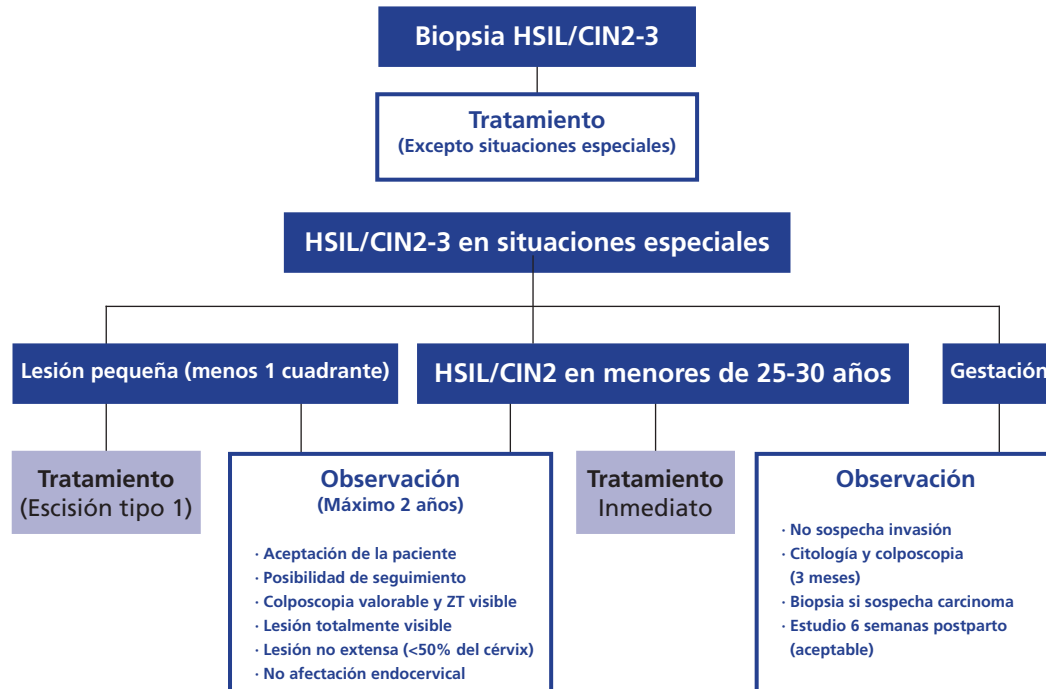
Seguimiento sin tratamiento (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

El tratamiento de una gestante con LSIL/CIN1 es inaceptable. Se recomienda control en el postparto con citología (si mujer <30 años) o co-test (si mujer ≥30 años).

3.2. CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO HSIL/CIN2-3

Algoritmo 3.2. Biopsia HSIL/CIN2-3



El tratamiento sistemático de todas las mujeres con HSIL/CIN2-3 se ha considerado una opción indiscutible en las Guías Clínicas de los últimos años. Por este motivo, el conocimiento sobre la historia natural de dichas lesiones es limitado ya que no se consideró ético realizar estudios que implicaban no tratar lesiones con riesgo de transformación a cáncer invasor.

Los cambios histológicos de HSIL/CIN2 se agrupan con los de HSIL/CIN3 en la categoría “lesiones de alto grado”. La distinción entre HSIL/CIN2 y HSIL/CIN3, en casos individuales, puede ser difícil. Estudios recientes muestran que hasta el 40-74% de las pacientes con diagnóstico histológico de HSIL/CIN2 pueden regresar espontáneamente en los 2 años siguientes al diagnóstico. Los factores más frecuentemente asociados a la regresión son: 1) edad inferior a 25 años, 2) lesiones poco extensas, 3) negativización del VPH, y 4) ausencia de infección por VPH 16 (69-71).

Las pacientes con HSIL/CIN3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a cáncer de cérvix a corto plazo del 30% y a largo plazo del 50% (72).

• Recomendación

Tratamiento de todas las pacientes con HSIL/CIN2-3 excepto en situaciones especiales (ver apartado específico) (nivel evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

Globalmente las lesiones HSIL/CIN2-3 presentan un mayor riesgo de persistencia o progresión que de regresión. Existe evidencia de que el tratamiento de dichas lesiones reduce la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (72-74).

El tipo de tratamiento elegido (escisional o destructivo) deberá individualizarse en función de la edad, resultados de la citología, colposcopia (grado, localización y extensión de la lesión), diagnóstico de la biopsia dirigida y resultado de la prueba VPH (Ver apartado específico).



Diagnóstico histológico HSIL/CIN2-3 en situaciones especiales

HSIL/CIN2-3 y lesión pequeña (menos de un cuadrante) y sin afectación endocervical

• Recomendación

Observación sin tratamiento (durante un periodo máximo de 2 años). En casos seleccionados que cumplan criterios estrictos (ver apartado tratamiento) (opción preferente) (nivel evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

Tratamiento específico (opción aceptable).

• Justificación

Existe una elevada tasa de regresión en pacientes con diagnóstico histológico de HSIL/CIN2-3 en los que el tamaño lesional es tan reducido que la propia biopsia resulta en la escisión de la mayor parte o la totalidad de la lesión. En estos casos la escisión lesional o la regresión asociada a la biopsia justifican la desaparición de la lesión en hasta el 20% de los casos (105). Este fenómeno explica, en parte, que entre el 15-20% de las conizaciones realizadas tras una biopsia HSIL/CIN2-3 no hallen lesión en la pieza histológica (conización blanca).

Mujeres menores de 25-30 años con diagnóstico de HSIL/CIN2

• Recomendación

Observación sin tratamiento (durante un periodo máximo de 2 años). En casos seleccionados que cumplan criterios estrictos (ver apartado tratamiento) (opción preferente) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Tratamiento tras el diagnóstico (opción aceptable).

• Justificación

Se ha evidenciado una tasa de regresión no despreciable en pacientes con diagnóstico histológico de HSIL/CIN2 que presentan menor edad, lesiones poco extensas y sin afectación endocervical. La negativización de la prueba VPH en el seguimiento se asocia a mayor probabilidad de regresión lesional. La persistencia del VPH (especialmente del VPH 16) se asocia a una mayor frecuencia de persistencia o progresión lesional.

• Conducta clínica

HSIL/CIN2 con observación sin tratamiento que presentan progresión (aumento del tamaño lesional o biopsia de HSIL/CIN3) o persistencia lesional a los 24 meses: tratamiento específico (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Gestación

• Recomendación

Observación sin tratamiento. (nivel evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

- *Seguimiento con citología y colposcopia en intervalos no inferiores a 12 semanas (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).*

- *Repetir biopsia sólo en casos que la citología sugiere cáncer o se agravan las características lesionales en la valoración colposcópica (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).*

- *Diferir el estudio hasta las 6 semanas post-parto es aceptable (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).*

Conización en casos excepcionales con signos de sospecha de invasión.

• Justificación

• El tratamiento de HSIL/CIN2-3 durante la gestación se asocia a una elevada tasa de complicaciones.

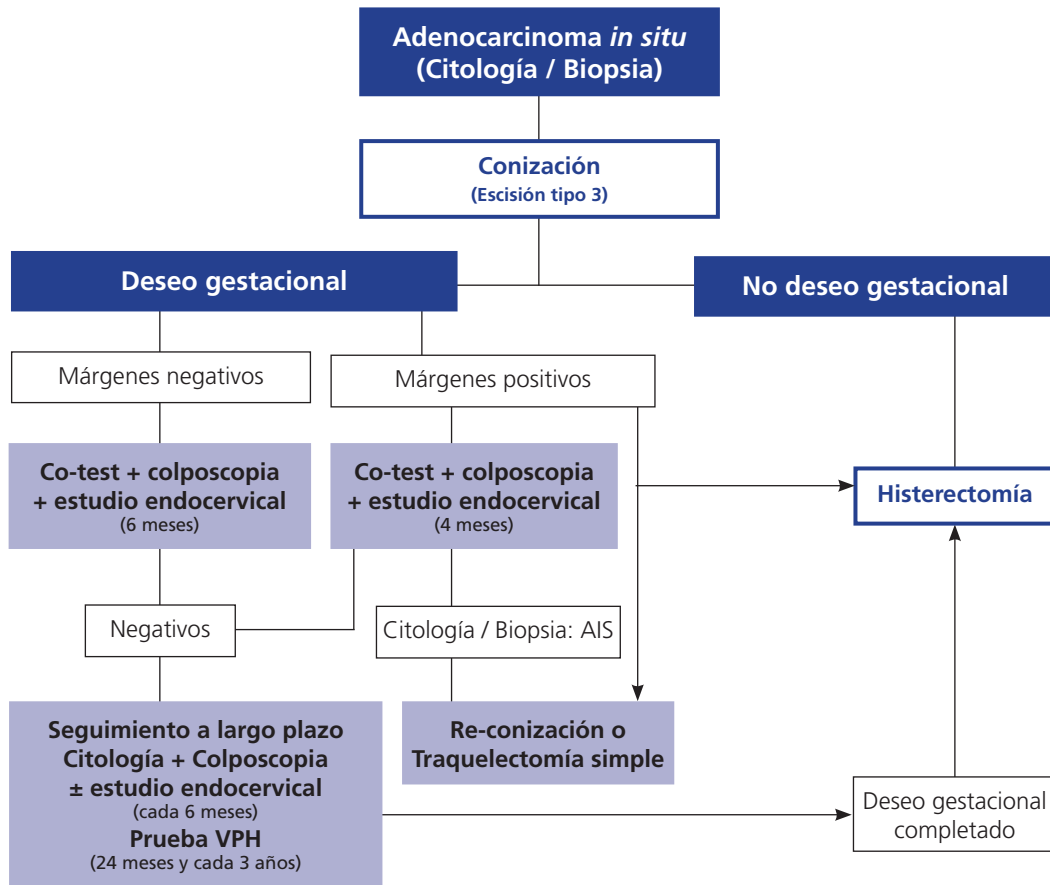
• La tasa de progresión a cáncer invasor a corto plazo es excepcional y no justifica tratar sistemáticamente a todas las gestantes.

• Aproximadamente el 20-30% de los casos pueden regresar durante la gestación.

• Ante la sospecha clínica-colposcópica o histológica de invasión que no ha podido confirmarse mediante la biopsia dirigida debe realizarse una conización diagnóstica.

3.3. CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA *IN SITU* (AIS)

Algoritmo 3.3. Citología o biopsia adenocarcinoma *in situ* (AIS)





CONDUCTA ANTE EL DIAGNOSTICO CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA *IN SITU* (AIS)

El diagnóstico de AIS por biopsia, bien sea dirigida por colposcopia o por legrado endocervical, es provisional. El diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* debe hacerse en una pieza de conización cervical. Es importante que la conización, independientemente de la técnica elegida, se realice obteniendo 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 realizarse una conización cervical con una escisión cervical tipo 3.

• Recomendación

Histerectomía simple: en casos sin deseo reproductivo y conización previa que descarte lesión invasiva (opción preferente) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Seguimiento estricto en pacientes con deseo gestacional (opción aceptable) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). Completada la descendencia valorar de forma individual realizar una histerectomía.

• Justificación

Los cambios colposcópicos asociados a AIS pueden ser mínimos, por lo que determinar la extensión de la lesión mediante colposcopia es difícil. Además el AIS con frecuencia se extiende cranealmente en el canal endocervical, es multifocal o afecta en profundidad las glándulas endocervicales. Por ello la escisión completa es difícil. Incluso ante una conización con márgenes negativos, no es posible asegurar que la escisión de la lesión ha sido completa.

Las pacientes con márgenes y/o legrado o citología por cepillado endocervical positivos, y/o presencia de sospecha histológica de invasión tienen un riesgo muy elevado de adenocarcinoma invasivo (76).

La conización es una opción aceptable en aquellas mujeres que quieren preservar la fertilidad. Conlleva un riesgo de < 10% de persistencia del AIS y un pequeño riesgo de cáncer subyacente aun cuando los márgenes de la pieza quirúrgica son valorables y negativos.

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 posttratamiento negativo presentan un riesgo muy bajo de AIS persistente o recurrente (77).

• Conducta clínica

- Márgenes de la pieza de conización libres: seguimiento con co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 6 meses. Si los resultados son negativos seguimiento a largo plazo (citología, colposcopia y eventual estudio endocervical cada 6 meses y prueba VPH a los 24 meses y cada 3 años).
- Márgenes de la pieza de conización afectos:
 - Histerectomía o valorar reconización o traquelectomía simple.
 - Seguimiento con co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 4 meses. En función del resultado:
 - Citología y/o biopsia AIS: reconización o traquelectomía simple.
 - Resultados negativos o prueba VPH positiva con citología y biopsia negativa: seguimiento a largo plazo (citología, colposcopia y eventual estudio endocervical cada 6 meses y prueba VPH a los 24 meses y cada 3 años).

4. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS LESIONES PREMALIGNAS

La elección de la mejor opción terapéutica para las pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino persigue erradicar las lesiones y prevenir el desarrollo un carcinoma invasor pero a la vez minimizar los efectos adversos y evitar el sobretratamiento.

Los resultados obtenidos con las diferentes técnicas son, en buena parte, dependientes de la experiencia del cirujano y la utilización de un equipo adecuado. Por este motivo, las pacientes con pruebas de cribado positivas que requieran un tratamiento específico deberían ser remitidas

a una Unidad de Colposcopia. De esta manera se garantiza la atención por personal especializado, con disponibilidad de todas las técnicas y suficiente volumen asistencial para acreditar que dichos tratamientos cumplen con los criterios de control de calidad exigibles (ver apartado específico).

El tratamiento fuera de estos criterios puede conducir a mayor porcentaje de fallo terapéutico y cáncer de cérvix, o mayor riesgo de complicaciones o sobretratamiento con las consiguientes consecuencias reproductivas.

TRATAMIENTOS ESCISIONALES

• Objetivo

Extirpar la totalidad de la lesión con el objetivo de que pueda ser evaluada histológicamente. Implica la escisión de toda la zona de transformación. En general, la escisión debe adaptarse al tamaño y características lesionales. Se distinguen 3 tipos de escisión según la presencia de componente endocervical de la lesión. Escisión tipo 1 (aplicable en casos con zona de transformación tipo 1, en los que el asa diatérmica no debe incluir canal endocervical ni superar los 8 mm de profundidad), escisión tipo 2 (indicada en zonas de transformación tipo 2, implica reseca una pequeña parte de canal endocervical visible mediante colposcopia) y escisión tipo 3 (indicada en zonas de transformación tipo 3, incluye parte de epitelio endocervical).

• Indicaciones

Se puede realizar en todos los casos que requieran tratamiento. Su indicación es obligatoria en los siguientes casos:

- Colposcopia no satisfactoria.
- Lesión endocervical.
- Lesión glandular.
- Antecedente de tratamiento por lesiones cervicales.
- Imposibilidad de seguimiento.

• Ventajas

permite confirmar la histología exacta y valorar los márgenes quirúrgicos (escisión incompleta) así como descartar invasión del estroma.

• Inconvenientes

Dificultad en la valoración histológica de los márgenes de resección en aquellas técnicas que producen daño térmico (láser y asa diatérmica).

• Técnicas

Existen diferentes métodos que permiten la escisión tisular bajo anestesia local, regional o general. Idealmente debería realizarse bajo visión colposcópica.

- **Exéresis con asa diatérmica.** Se utilizan diferentes acrónimos para designar el procedimiento como "loop electro-excision procedure" (LEEP) o "large loop excision of transformation zone" (LLETZ). Es una técnica sencilla, rápida de realizar y de bajo coste. Se pueden utilizar terminales con asas de diferente forma y tamaño. El asa elegida y el tipo de escisión deben adaptarse a las características lesionales. Se recomienda realizar escisiones en una sola pieza evitando la fragmentación. En lesiones con afectación profunda del endocérvix es preferible realizar una doble escisión exocervical y endocervical (en sombrero de copa). Actualmente el asa diatérmica es la técnica escisional más ampliamente utilizada.
- **Conización con láser:** es una técnica que requiere un equipo más complejo y caro. Su aplicación requiere mayor entrenamiento. En general provoca más artefacto térmico que el asa diatérmica. Actualmente su uso es excepcional.



- **Conización con bisturí:** permite la escisión de lesiones extensas y una óptima valoración de los márgenes de resección (importante en casos con sospecha de invasión o ante enfermedad glandular). Es un método menos conservador que con frecuencia provoca mayor escisión de tejido cervical y consecuentemente mayor distorsión anatómica. Desde hace años es una técnica prácticamente en desuso y sustituida por la conización con asa diatérmica.

- **Justificación**

- Se han descrito unas tasas de curación semejantes para los diferentes procedimientos escisionales (90-97%) (78).
- Tasas de CIN residual post-tratamiento semejantes para los diferentes procedimientos escisionales (conización con láser, conización con bisturí y exéresis con asa diatérmica) (78).
- La lesiones microinvasivas con frecuencia están infradiagnosticadas en la biopsia dirigida por colposcopia y se confirman en la pieza de escisión (79).

TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS

- **Objetivo**

Eliminación o destrucción completa de la lesión incluyendo la totalidad de la zona de transformación.

- **Indicaciones**

Se puede realizar en casos seleccionados que requieren tratamiento. Para ello se exigen los siguientes requisitos:

- Colposcopia satisfactoria, visualizando toda la zona de transformación.
- Sin evidencia de afectación endocervical (legrado endocervical negativo).
- Sin sospecha de micro-invasión o invasión.
- Sin sospecha de neoplasia glandular.
- Resultados concordantes (citología y biopsia) (80).
- Especial indicación en la extensión vaginal de la CIN (combinado con escisión).

- **Ventajas**

Procedimiento poco invasivo, aplicable incluso sin anestesia local. En caso de crioterapia ausencia de sangrado.

- **Inconvenientes**

- 1) imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión de HSIL/CIN2-3 lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvasión o invasión,
- 2) la crioterapia no permite controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido.

- **Técnicas**

- **Crioterapia:** técnica simple, económica y accesible en entornos con bajos recursos. Aunque existen sondas con diferente tamaño y forma es un tratamiento poco selectivo.
- **Vaporización con láser de CO2:** técnica compleja y cara que requiere mayor apredizaje. Su uso bajo control colposcópico permite una destrucción selectiva del tejido y un adecuado control de la profundidad del tejido destruido.

- **Justificación**

- Crioterapia: tasas de curación de HSIL/CIN3 del 77-93%, consideradas bajas en relación a otras técnicas (81;82). Actualmente es una alternativa válida para los casos LSIL/CIN1, o en entornos sanitarios con recursos limitados.
- Vaporización con láser de CO2: tasas de curación de HSIL/CIN3 del 95-98% (83;84). Técnica de elección en lesiones extensas y con extensión a los fondos vaginales. Permite obtener una excelente restitución anatómica.

TRATAMIENTO SIN BIOPSIA PREVIA “VER Y TRATAR”

• Objetivo

Exéresis con asa diatérmica en pacientes con citología HSIL y colposcopia con cambios mayores, sin biopsia previa.

• Ventajas

Se realiza el diagnóstico y el tratamiento definitivo en una sola visita, lo que impide la pérdida de pacientes que tras el diagnóstico no acuden para realizar el tratamiento. Evita el posible infra-diagnóstico de la biopsia dirigida, reduce el coste y su inmediatez permite reducir la ansiedad que comporta la espera del tratamiento.

• Inconvenientes

Se ha descrito un elevado porcentaje de conizaciones con histología negativa (superior al 40% en algunas series). En estos casos implica un sobre-tratamiento no justificado (85).

• Técnicas

- **Asa diatérmica:** técnica de elección dada su accesibilidad y simplicidad que permiten su realización en la propia consulta.

• Justificación

- La principal justificación son las pacientes con elevado riesgo de pérdida del seguimiento tras el diagnóstico de HSIL/CIN2-3.
- Este procedimiento debe realizarse por equipos con amplia experiencia y cuyos resultados confirman la presencia de CIN en más del 90% de los casos.(86) Para ello se requiere una citología de HSIL y una colposcopia con cambios mayores realizada por un colposcopista experto.

HISTERECTOMÍA

• Objetivo

Tratamiento escisional de HSIL/CIN2-3 en casos en los que no es posible técnicamente realizar otro procedimiento más conservador.

• Ventajas

Permite el tratamiento en casos en los que el resto de procedimientos conservadores no es aplicable.

• Inconvenientes

Procedimiento con mayor morbilidad y mayor riesgo de infra-tratamiento en aquellos casos infrecuentes en los que existe un carcinoma oculto.

• Técnicas

- **Histerectomía simple por vía vaginal o abdominal:** la extirpación por vía abdominal (mediante laparotomía o laparoscopia) se utiliza en casos con estenosis o distorsión anatómica vaginal y la vía vaginal siempre que este acceso sea posible o exista prolapso genital.

• Justificación

- La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la HSIL/CIN2-3. Sin embargo, puede justificarse en los casos que requieren un tratamiento escisional y no es posible una conización con cualquier técnica por estenosis vaginal, distorsión anatómica importante o conizaciones previas. También está justificado si coexiste una patología concomitante que indique la realización de la histerectomía.



OBSERVACIÓN SIN TRATAMIENTO

• Objetivo

Evitar el tratamiento en muchos casos de LSIL/CIN1 y algunos casos de HSIL/CIN2-3 con capacidad de regresión espontánea.

• Indicaciones

Excepto en el caso de mujeres embarazadas, antes de ofrecer como opción la observación sin tratamiento deberán cumplirse las siguientes condiciones:

- Aceptación de la paciente.
- Posibilidad de seguimiento.
- Colposcopia valorable y zona de transformación visible.
- Lesión totalmente visible.
- Lesión no extensa (menos del 50% de la superficie cervical).
- No afectación endocervical (citología por escobillado o legrado endocervical negativos).
- Criterios -Criterios no indispensables, cuya existencia se asocia a posible regresión: VPH de alto riesgo diferente de 16/18 (87). y baja carga viral (HC2 <10 URL) (88).

• Ventajas

Evitar el tratamiento innecesario, especialmente entre mujeres jóvenes. Indirectamente también evita la morbilidad de dichos tratamientos sobre la capacidad reproductiva y gestación de la paciente.

• Inconvenientes

Cualquier opción que supone control evolutivo entraña el riesgo de pérdida de seguimiento sin poder asegurara en estos casos la posible progresión lesional. Otro inconveniente es la posibilidad de demorar un tratamiento necesario, con los gastos asociados que supone.

• Metodología

La observación sin tratamiento supone realizar una estrecha monitorización de la paciente. Para ello se realizaran:

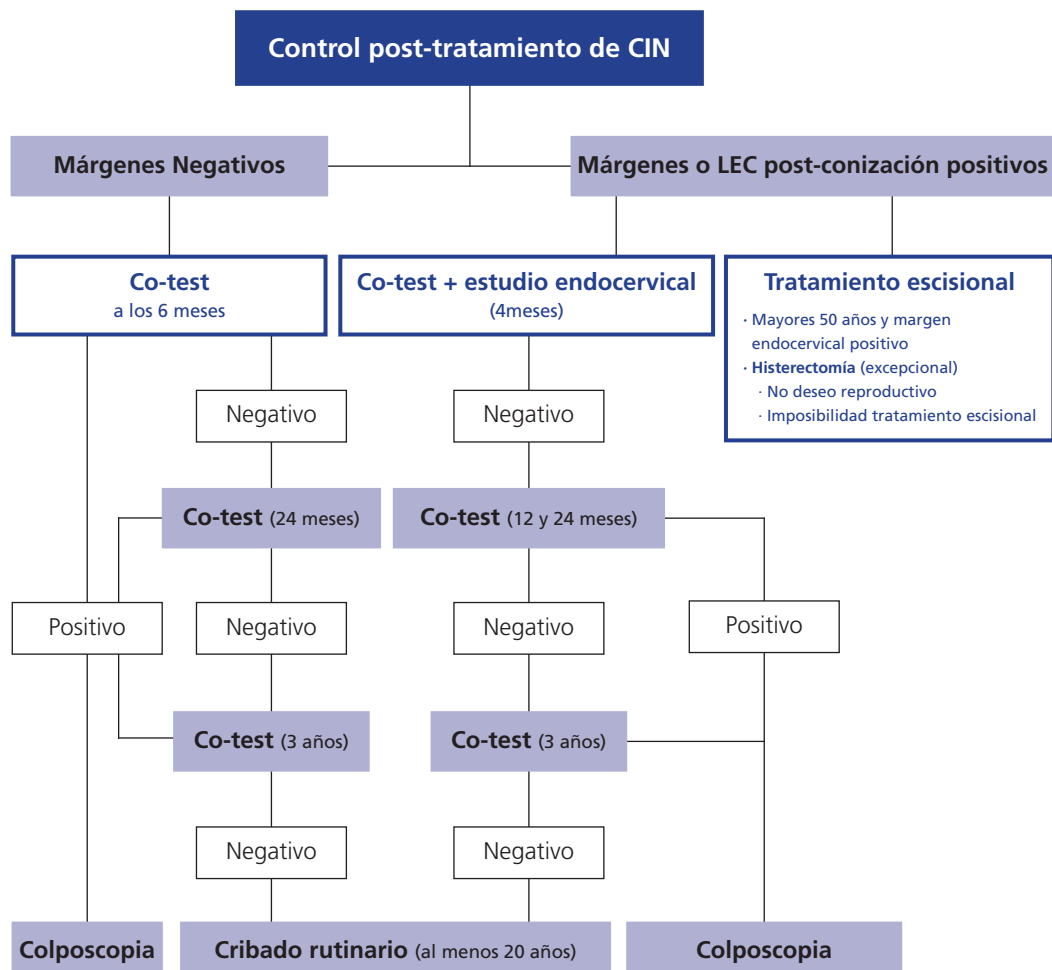
- Control citológico y colposcópico cada 6 meses, durante 2 años.
- Repetición de la prueba de VPH a los 12 meses.
- Si la citología, la prueba VPH y la colposcopia son negativas a los 12 meses se repetirán a los 3 años y si son negativas se pasará a cribado rutinario.
- Si la citología o el aspecto colposcópico de la lesión persisten al cabo de 1 año: repetir la biopsia.
- En casos con HSIL/CIN2-3 persistente (> 2 años) se aconseja realizar tratamiento.

• Justificación

- La prueba VPH ha demostrado ser útil en el seguimiento sin tratamiento de las LSIL/CIN1 ya que el pronóstico biológico está significativamente relacionado con la persistencia de la infección (necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la neoplasia intraepitelial) (89).
- Los tipos VPH16 y 18 muestran mayor tasa de persistencia y progresión neoplásica que el resto de tipos de VPH-AR (87).
- Una prueba VPH negativa o con baja carga viral, menor de 10 unidades relativas de luz (URL) en HC2 aumenta significativamente la posibilidad de ausencia de CIN en la pieza de exéresis en comparación con las pacientes con una alta carga viral. Estas pacientes podrían excluirse de una exéresis inmediata y considerarse para seguimiento expectante (46).

5. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO

Algoritmo 5. Seguimiento post-tratamiento



Aproximadamente el 15% (rango: 5-25%) de las mujeres tratadas se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial post-tratamiento en los siguientes 2 años (90). De forma arbitraria se designa lesión persistente a la lesión incompletamente escindida o tratada que se detecta en los controles del primer año. Se denomina lesión recurrente a la que se diagnostica en el seguimiento posterior al año. Debido al riesgo relativamente elevado de persistencia/recurrencia, todos los protocolos de prevención secundaria del cáncer de cérvix incluyen estrategias de seguimiento post-tratamiento que permitan la identificación y re-tratamiento de dichas lesiones.

Además, el riesgo de cáncer cervical entre las mujeres tratadas de CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años (39;40;91).

El objetivo del seguimiento post-tratamiento es diagnosticar precozmente la persistencia o recidiva lesional y evitar su progresión a cáncer.

• Recomendación y conducta clínica

Márgenes negativos: co-test a los 6 meses (nivel evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

- *Alguna prueba positiva:* examen colposcópico con biopsia dirigida y estudio endocervical

- *Negativo:* nuevo co-test a los 24 meses.

• *Alguna prueba positiva:* examen colposcópico con biopsia dirigida y estudio endocervical.

• *Negativo:* co-test a los 3 años y posterior cribado rutinario durante al menos 20 años, independientemente de la edad (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (55).

Márgenes afectos o legrado endocervical post-conización positivo:

- Control a los 4 meses mediante citología, colposcopia y estudio del endocérvix. (opción preferente) (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

- Alguna prueba positiva: tratamiento específico.

- Negativas: co-test a los 12 y 24 meses.

- Alguna prueba positiva: colposcopia.

- Ambos negativos: co-test a los 3 años y posterior cribado rutinario durante al menos 20 años, independientemente de la edad (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

- Repetir el tratamiento escisional. Opción aceptable en mujeres con HSIL/CIN2-3 persistente o recurrente (nivel evidencia bajo, recomendación débil a favor), especialmente si:

- Mayores de 50 años.

- Afectación del margen de resección endocervical.

- Afectación de más de un margen (exocervical, profundo, endocervical).

- La histerectomía es un procedimiento excepcional en mujeres con HSIL/CIN2-3 persistente o recurrente en los que se cumplen: (nivel evidencia moderado, recomendación débil a favor).

- Deseo reproductivo cumplido.

- Imposibilidad de realizar un nuevo procedimiento escisional.

El tratamiento con cualquier modalidad o la histerectomía por una prueba VPH persistentemente positiva es un procedimiento inaceptable (nivel evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

• Justificación

- La tasa de persistencia o recurrencia después de la conización independientemente de la modalidad terapéutica es del 3-10% (78).

- Las pacientes tratadas de HSIL/CIN presentan entre 5-10 veces más riesgo de cáncer que la población general. Dicho riesgo se mantiene durante los 20 años post-tratamiento (40;92).

- La afectación de los márgenes de resección es un factor asociado a la persistencia lesional. La afectación del margen endocervical supone

mayor riesgo de lesión residual que la afectación del margen exocervical. La afectación de 2 o 3 márgenes (exocervical, endocervical y profundo o lateral) presenta una elevada probabilidad de lesión residual (93).

- La existencia de márgenes afectados no es sinónimo de CIN residual. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentan CIN en el seguimiento posterior (94).

- Las mujeres con elevado riesgo de persistencia del VPH (mayores de 50 años con lesiones extensas y/o márgenes afectos o inmunosuprimidas) presentan un alto riesgo de recurrencia (95).

- Existe en la actualidad evidencia concluyente de que la infección por alguno de los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), no es solo necesaria para el desarrollo de lesiones de alto grado, sino también para el desarrollo de las segundas lesiones tras el tratamiento (95-98). Son numerosas además las evidencias de que un tratamiento efectivo elimina tanto la lesión pre-maligna como el VPH-AR causante (99;100). Por el contrario, en las mujeres que desarrollan lesión persistente/recurrente la infección por VPH-AR también persiste tras el tratamiento. (99;100) Por ello, en los últimos años, la prueba VPH-AR se ha introducido en los protocolos de control post-tratamiento, y actualmente se considera una prueba estándar.

- Una prueba de VPH-AR positiva a los 6-12 meses postratamiento, permite identificar con una elevada sensibilidad las pacientes con fallo del tratamiento. Por el contrario una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia (valor predictivo negativo próximo al 100%). La prueba VPH es más exacta que la citología en el seguimiento para predecir curación o persistencia/recurrencia lesional (sensibilidad mayor y especificidad discretamente menor) (96;101).

- La escisión total de la lesión consigue la negativización del VPH en aproximadamente el 70% de las pacientes demostrada en la determinación inmediata postconización o en el control de los 6-12 meses posteriores (100).

6. VACUNACIÓN VPH EN PACIENTES TRATADAS POR SIL/CIN

Hay evidencias de que la vacunación frente al VPH en mujeres sometidas a tratamiento de lesiones cervicales reduce el riesgo de segundas lesiones. Las mujeres con lesiones cervicales tratadas constituyen un grupo especialmente susceptible de desarrollar nuevas lesiones e incluso cáncer cervical. Los beneficios esperados de la vacunación en mujeres tratadas son:

1) si la lesión está producida por tipos no vacunales la vacuna protege frente a nuevas infecciones por tipos vacunales, así como protección cruzada frente a otros tipos no vacunales,

2) si la lesión esta producida por tipos vacunales y hay aclaramiento postratamiento la vacuna protege frente a la reinfección/reactivación por el mismo tipo vacunal.

• Recomendación

Administrar la vacuna frente al VPH a las pacientes tratadas por SIL/CIN (nivel evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

• Justificación

- En pacientes conizadas y con seguimiento negativo (citología y prueba VPH negativas a los 6, 12 y 24 meses) el riesgo de HSIL/CIN2-3 a los 5 y 10 años fue de 16,5% y 18,3% respectivamente **(90)**.
- El riesgo de cáncer a los 10-20 años después del tratamiento de HSIL/CIN2-3 es entre 5-10 veces mayor que en la población general **(40;92)**.
- La vacuna frente al cáncer de cérvix no ha demostrado beneficio terapéutico en las pacientes con lesiones intraepiteliales, especialmente en el subgrupo de mujeres con HSIL/CIN2-3. La administración de la vacuna antes del tratamiento, no implica ningún cambio en el potencial evolutivo de la lesión actual **(102)**.
- La prevención de la recidiva tiene, además, repercusión sobre el porvenir genésico de la paciente pues una segunda conización se asocia con un riesgo 2 veces mayor de parto prematuro **(103)**.
- La vacunas VPH administradas en mujeres sometidas a conización por HSIL/CIN2-3 permiten reducir la presencia de lesión \geq HSIL/CIN2 posterior en el 64-88% de los casos respecto a las pacientes no vacunadas **(104;105)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de San José S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;46(Supl 2):5-62.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, 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. *Arch Pathol Lab Med* 2012 Oct;136(10):1266-97.
3. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy A, Herrington S, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2014. p. 169-206.
4. Adriaensen WJ, Mathei C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol* 2013 Jun;66(6):639-47.
5. Freeman HP, Chu KC. Determinants of cancer disparities: barriers to cancer screening, diagnosis, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 2005 Oct;14(4):655-69, v.
6. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer* 2010 Jun 1;116(11):2531-42.
7. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007 Aug;45(2-3):93-106.
8. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Sep;170(1):255-8.
9. Leeson SC, Alibegashvili T, Arbyn M, Bergeron C, Carriero C, Mergui JL, et al. The Future Role for Colposcopy in Europe. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Jun;18(1):70-78.
10. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol* 2013 Feb;128(2):282-7.
11. Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol* 2011 Jun;50(5):611-20.
12. Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers AG, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG* 2010 Aug;117(9):1067-73.
13. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
14. Castellsague X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012 Jun;84(6):947-56.
15. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010 Jan;14(1):73-80.
16. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009 Jan;113(1):18-25.
17. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 21;103(18):1387-96.
18. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012 Apr;137(4):516-42.
19. Kulasingam S, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. *J Low Genit Tract Dis* 2011;17(2): 193-202.
20. 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* 2012;345:e6855.
21. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004 Aug 2;91(3):530-6.
22. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004 Apr;103(4):619-31.
23. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med* 2008 Sep 22;168(17):1881-9.
24. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-F99.
25. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005 May 9;92(9):1800-2.

26. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzio S, Cariaggi MP, Pontenani G, et al. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005 Feb 25;105(1):2-7.
27. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
28. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):663-72.
29. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
30. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Mar;14(3):677-86.
31. Castellsague X, Diaz M, de SS, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006 Mar 1;98(5):303-15.
32. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004 Mar 1;100(5):1035-44.
33. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009 Feb 1;124(3):516-20.
34. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer* 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2873-82.
35. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol* 1999 May;180(5):1104-9.
36. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med* 1996 Nov 21;335(21):1559-62.
37. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Aug;173(2):424-30.
38. Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, Sehgal R, Lane JM, Goodenough G. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated? *J Am Board Fam Pract* 2000 Jul;13(4):233-8.
39. 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 May 20;101(10):721-8.
40. Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006 May;113(5):511-4.
41. National Health Service (NHS). Colposcopy and programme management: guidelines for NHS cervical screening program. 2nd edition. 2nd ed. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2010.
42. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):201-22.
43. Pantanowitz L, Michelow P. Review of human immunodeficiency virus (HIV) and squamous lesions of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2011 Jan;39(1):65-72.
44. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006 Nov 28;20(18):2337-44.
45. Videla S, Darwich L, Canadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, et al. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Feb 1;50(2):168-75.
46. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207.
47. Denny LA, Franceschi S, de SS, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F168-F174.
48. del Pino M., Torne A, Alonso I, Mula R, Massoller N, Fuste V, et al. Colposcopy prediction of progression in human papillomavirus infections with minor cervical lesions. *Obstet Gynecol* 2010 Dec;116(6):1324-31.
49. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. *Diagn Cytopathol* 2013 Mar;41(3):257-78.
50. Moriarty AT, Clayton AC, Zaleski S, Henry MR, Schwartz MR, Eversole GM, et al. Unsatisfactory reporting rates: 2006 practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Dec;133(12):1912-6.
51. Zhao C, Austin RM. High-risk human papillomavirus DNA test results are useful for disease risk stratification in women with unsatisfactory liquid-based cytology pap test results. *J Low Genit Tract Dis* 2009 Apr;13(2):79-84.



52. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun;188(6):1383-92.
53. **Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al.** Five-year risks of CIN 3 positivo and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S36-S42.
54. **Fleury AC, Birsner ML, Fader AN.** Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. *Minerva Ginecol* 2012 Apr;64(2):137-48.
55. **Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al.** 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
56. **ACOG Practice Bulletin No. 99:** management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008 Dec;112(6):1419-44.
57. **Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al.** Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Aug;203(2):113-6.
58. **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 Oct;140(2):269-74.
59. **Sherman ME, Schiffman M, Cox JT.** Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002 Jan 16;94(2):102-7.
60. **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 Jun 1;121(3):510-3.
61. **Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al.** Five-year risk of CIN 3 positivo to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S64-S68.
62. **Cox JT, Schiffman M, Solomon D.** Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun;188(6):1406-12.
63. **Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M.** The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol* 2011 Dec;118(6):1222-9.
64. **Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, et al.** Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer* 2011 Apr 1;117(7):1438-45.
65. **Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al.** Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2 positivo after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S69-S77.
66. **Goff B, Barbieri RL, Falk R.** Cervical intraepithelial neoplasia: management of low-grade and high-grade lesions. UpToDate. 2013 Sep.
67. **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 Apr;17(2):137-41.
68. **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 Oct;52(10):917-21.
69. **Discacciati MG, de Souza CA, d'Otavianno MG, ngelo-Andrade LA, Westin MC, Rabelo-Santos SH, et al.** Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Apr;155(2):204-8.
70. **Ho GY, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, et al.** Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis* 2011 Oct;15(4):268-75.
71. **McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK.** Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011 Nov;205(5):478-7.
72. **McCredie MR, 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 May;9(5):425-34.
73. **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 Nov;32(7):516-23.
74. **Nuovo GJ.** The role of human papillomavirus in gynecological diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000 Jun;37(3):183-215.
75. **Carrigg A, Teschendorf C, Amaro D, Weidner N, Tipps A, Shabaik A, et al.** Examination of sources of diagnostic error leading to cervical cone biopsies with no evidence of dysplasia. *Am J Clin Pathol* 2013 Apr;139(4):422-7.
76. **ElMasri WM, Walts AE, Chiang A, Walsh CS.** Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma *in situ*. *Gynecol Oncol* 2012 Jun;125(3):589-93.
77. **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 Mar;124(3):490-5.
78. **Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL.** Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001318.

79. Anderson MC. Should conization by hot loop or laser replace cervical biopsy? *Pro. J Gynecol Surg* 1991;7(3):191-4.
80. Taylor NP, Goff B, Falk SJ. Cervical intraepithelial neoplasia: Ablative therapies. *UpToDate*. 2013 Sep.
81. Hatch KD, Shingleton HM, Austin JM, Jr., Soong SJ, Bradley DH. Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981 Jun;57(6):692-8.
82. Ostergard DR. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980 Aug;56(2):231-3.
83. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1992 Jan;79(1):105-10.
84. Jordan JA, Woodman CB, Mylotte MJ, Emens JM, Williams DR, MacAlary M, et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 Apr;92(4):394-8.
85. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996 Mar;87(3):332-7.
86. Flannelly G, Langhan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 Jun;104(6):718-22.
87. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de SS, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K1-16.
88. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M., Fuste P, Torne A, Ordi J. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol* 2013 Feb;128(2):271-6.
89. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995 Sep 20;87(18):1365-71.
90. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012 May;125(2):500-7.
91. Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007 Apr;8(4):311-6.
92. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* 2007 Apr;105(1):228-33.
93. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Ratchusiri K. Clinicopathologic predictors of incomplete excision after loop electrosurgical excision for cervical preneoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Oct;6(4):481-4.
94. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Dec;99(12):990-3.
95. Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitsis N, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):541-3.
96. 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. *Gynecol Oncol* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S7-11.
97. Chan PK, Ho WC, Wong MC, Chang AR, Chor JS, Yu MY. Epidemiologic risk profile of infection with different groups of human papillomaviruses. *J Med Virol* 2009 Sep;81(9):1635-44.
98. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008 May 15;122(10):2294-300.
99. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001 Mar 23;84(6):796-801.
100. Torne A, Fuste P, Rodriguez-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* 2013 Mar;120(4):392-9.
101. 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. *Gynecol Oncol* 2006 Nov;103(2):631-6.
102. Torné A., Bayas JM, Castellsague X, Castro M, García E, Martínez-Escoriza JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Progresos* 2012;55(Supl. 1):10-31.
103. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):504-10.
104. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med* 2011 Oct;53 Suppl 1:S29-S35.
105. 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.

