

# **GUÍA CLÍNICA DE LA PATOLOGÍA CERVICAL**

**Fundación  
Instituto Valenciano de Oncología**

**Enero, 2008**

**COORDINACIÓN:** ENRIQUE GARCÍA

**EQUIPO DE TRABAJO**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA	JOSE MANUEL BOSCH AMPARO COVISA DOLORES ATERO
SERVICIO DE RADIOTERAPIA	JOSE LUIS GUINOT
SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA	ANDRÉS POVEDA
SERVICIO DE LABORATORIO	BLANCA ORTIZ
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	CARMEN ILLUECA VICTOR TRAVES
SERVICIO DE PSICOLOGIA	ROCIO ROMERO
	FERNANDO ORTEGA
SERVICIO DE RADIOLOGÍA	TERESA LABRADOR JAVIER MORALES

**FECHA DE INICIO:** JUNIO 2007

**FECHA FINALIZACIÓN:** DICIEMBRE 2007

<b>INDICE</b>	Página
<b><u>1. INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGÍA</u></b>	<b><u>4 – 6</u></b>
1.1. Introducción	
1.2. Incidencia	
1.3. Mortalidad	
1.4. Factores de riesgo	
1.4.1. Infección por VPH	
<b><u>2. PATOLOGÍA CERVICAL</u></b>	<b><u>7 – 11</u></b>
<b>2.1. CRIBADO</b>	<b><u>7</u></b>
2.1.1. Tests de cribado	
2.1.1.1. citología	
2.1.1.2. detección de VPH	
2.1.1.3. nuevos marcadores moleculares	
2.1.2. Algoritmo del cribado:	8
2.1.2.1. edad de inicio y fin del cribado	
2.1.2.2. intervalo del cribado	
2.1.2.3. cribado oportunista en centro de control de salud	
<b>2.2. UNIDAD DE PATOLOGÍA CERVICAL</b>	<b>12 - 29</b>
2.2.1. Colposcopia	12
2.2.1.1. Eficacia	
2.2.1.2. Indicaciones	
2.2.1.3. Clasificación de los hallazgos colposcópicos	13
2.2.2. Indicaciones para el estudio histológico	14
2.2.3. Terminología histológica de lesiones escamosas preinvasivas	15
2.2.4. Citopatología de las lesiones escamosas	
2.2.4.1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado	
2.2.4.2. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado	
2.2.4.3. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)	
2.2.4.4. Carcinoma escamoso	
2.2.4.5. Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS)	
2.2.4.6. Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)	17
2.2.5. Histología de la neoplasia intraepitelial cervical/lesión escamosa intraepitelial	
2.2.5.1. LSIL (CIN I, displasia leve)	
2.2.5.2. HSIL (CIN 2, CIN 3, displasia moderada y severa, y carcinoma in situ)	
2.2.6. El informe anatómico patológico de una biopsia cervical debe incluir	19
2.2.7. Métodos auxiliares en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales	19
2.2.8. Conducta clínica ante una citología anormal	20
2.2.9. Tratamiento de las lesiones intraepiteliales	21
2.2.9.1. Observación sin tratamiento	
2.2.9.2. Tipos de tratamiento	
2.2.10. Control de curación postratamiento de la CIN	25
2.2.11. Situaciones especiales	27
<b><u>3. BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b><u>29</u></b>

## **1.- INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CERVIX**

### **1.1.- INTRODUCCIÓN.**

El cáncer de cervix es uno de los procesos tumorales mejor estudiados y conocidos, quizá debido a su relativamente fácil identificación y abordaje terapéutico desde hace más de medio siglo. No obstante, sigue siendo el segundo cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial <sup>(1)</sup> .

Cada año se diagnostican aproximadamente unos 500.000 nuevos casos en el mundo. No obstante la distribución es bastante irregular, siendo mucho más frecuente en los países poco desarrollados (África sub-Sahariana, Melanesia, Latinoamérica, Caribe, Asia Central y Sudeste Asiático) en donde se dan el 83% de los casos. Este modelo de distribución es relativamente reciente, ya que antes de la introducción de los programas de screening en la década de los 60 y 70, la incidencia en la mayor parte de Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda eran similares a las que tienen ahora los países en desarrollo <sup>(2)</sup> . Sin embargo la tendencia a la disminución de la mortalidad, no ha seguido su marcha en las últimas décadas; de todos modos en los países desarrollados, casi la mitad de los casos nuevos corresponden a mujeres que no se han hecho nunca una citología o no lo hicieron en los últimos cinco años <sup>(3)</sup> .

### **1.2.- INCIDENCIA**

La incidencia del cáncer cervical en España (8,5 nuevos casos anuales por 100.00 mujeres) es una de las más bajas del mundo y la menor registrada en los países de la Unión Europea <sup>(4)</sup> ; a pesar de que no hay un sistema de información que permita establecer este dato con precisión, se estima que alrededor de 1.408 mujeres cada año, sufrieron cáncer invasivo en España en el periodo 1993-1996 <sup>(5)</sup> . Las principales fuentes de información sobre incidencia y mortalidad por este tipo de cáncer, proceden de registros específicos que operan en algunas provincias o Comunidades Autónomas, como son los de Granada, Murcia, Navarra, Tarragona, Zaragoza y País Vasco. A partir de estas fuentes, se calcula que las tasas de incidencia ajustada por edad, entre 1983 y 1987, oscilan entre la cifra más baja de 4,8/100.000 casos, en el registro de Zaragoza, y la más alta de 8,7/100.000 casos en el de Navarra. A modo de comparación, las tasas registradas en el mismo periodo en algunos países vecinos como Francia (7,7 a 15,6/100.000), Italia (7,2 a 11,3/100.000) o Reino Unido (11,9 a 16,5/100.000) son marcadamente superiores <sup>(6)</sup> .

### **1.3.- MORTALIDAD**

La tasa de mortalidad es mucho más baja que la incidencia, y supone aproximadamente la mitad. La supervivencia en las regiones con bajo riesgo varía entre 74% en EEUU y el 63% en los registros europeos, incluso en los países en vías de desarrollo en los que hay más casos de enfermedad más avanzada, las tasas de supervivencia son aceptables (Figura 1). En España está entre las más bajas de Europa y del mundo (1,5 fallecimientos por cáncer de cervix por 100.000 mujeres), aunque la distancia con otros países no parece tan señalada como lo que podría esperarse de su menor incidencia (Francia, 1,9 fallecimientos) e incluso resulta superior a la de otros países con mayor incidencia de cáncer (Italia, 0,9 fallecimientos). El análisis de la mortalidad tiene limitaciones, ya que en bastantes de los boletines estadísticos de defunción de pacientes que mueren por cáncer de cervix, la causa de muerte se codifica como "cáncer de útero no especificado"; es por ello que en España a menudo no se analiza la tendencia de la mortalidad del cuello y cuerpo uterinos por separado y se estudia como única localización útero <sup>(7)</sup> .

## **1.4.- FACTORES DE RIESGO**

Actualmente el cáncer de cervix se considera una consecuencia tardía de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) <sup>(8)</sup>. Los estudios clínicos o epidemiológicos que han incorporado las técnicas de biología molecular, han detectado la presencia de VPH de alto riesgo en casi el 100% de los cánceres de cervix, cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad, llegando a descartarse la existencia de cáncer de cervix no asociado al VPH. Así mismo el VPH se detecta en un número importante (70-90%) de las HSIL <sup>(9)</sup> y en menor proporción (50-70%) en las LSIL <sup>(10)</sup>: éstas tienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, por lo que difícilmente progresarán.

Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cervix están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consenso creciente en considerar la infección, como causa necesaria aunque insuficiente del cáncer cervical. Esta relación causal entre cáncer de cervix e infección por VPH, ha hecho cambiar muchos planteamientos, sobre todo en el terreno de la prevención.

Para poder realizar una prevención secundaria del cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo que incluye el cribado, el diagnóstico de las lesiones precursoras, el tratamiento y el control de curación tanto de la CIN (II y III) como del cáncer microinvasivo.

### **1.4.1.- Infección por VPH**

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea (más del 90% de los casos).

La prevalencia del VPH se asocia a la edad, siendo más alta al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento de sexual de la comunidad; así en las poblaciones en las que son varios los compañeros sexuales y el número de ocasionales es elevado, la prevalencia puede llegar al 30-40% en mujeres menores de 25 años <sup>(11)</sup>; tras este pico, hay una disminución marcada hasta valores entre 3-10%. En algunas poblaciones, se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres post menopáusicas cuya interpretación está siendo objeto de estudio. La prevalencia de VPH de alto riesgo (AR) en la población general se correlaciona muy bien con las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino en el mundo.

Se conocen más de 150 tipos de VPH, de los cuales más de 40 infectan el área genital y anal. De estos, unos 15 son oncogénicos, siendo el paradigma de los de alto riesgo los tipos 16 y 18. La mayoría de las infecciones por virus de alto riesgo son subclínicas y tienden a establecer infecciones persistentes, ocasionando cambios detectables en la citología o la colposcopia. Otras veces, la infección queda latente siendo detectable únicamente por análisis del ADN viral. Sólo un 1% de los adultos sexualmente activos presentan lesiones clínicas en forma de condilomas acuminados.

La transmisión de la infección por VPH es por contacto sexual, posiblemente a través de erosiones mínimas, a veces imperceptibles, de piel y mucosas. Aunque el coito es la vía más frecuente de contagio del cervix, en las mujeres con relaciones homosexuales <sup>(12)</sup> se han presentado infecciones del área ano-genital y una extensión a partir de ésta, por autoinoculación a otra localización del epitelio del tracto genital, como el cuello uterino. Este es muy vulnerable, posiblemente por el epitelio metaplásico en la unión escamoso cilíndrica. También se admite que el virus puede permanecer latente en las células basales del epitelio. Ocasionalmente, las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido, ocasionando infecciones del tracto respiratorio superior, lo que se conoce como papilomatosis laríngea.

También se relaciona el riesgo con el comportamiento sexual de la mujer: edad del primer coito, número de compañeros, compañeros promiscuos. Hay que señalar el factor protector que supone la circuncisión <sup>(13)</sup>. El papel del preservativo como profiláctico del VPH es controvertido.

La duración media de la infección VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años <sup>(14)</sup>. En general es mayor en los virus de alto riesgo (AR) que en los de bajo riesgo (BR). La resolución espontánea de la infección ofrece cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.

La persistencia viral es mucho menos frecuente que el aclaramiento del organismo hacia el virus. Se considera persistencia, a la detección del mismo tipo viral en 2 ó más ocasiones durante un periodo de uno a dos años.

La infección por VPH-AR se considera una causa necesaria, pero no suficiente, de cáncer cervical. Se ha podido establecer el riesgo de progresión de CIN 2-3 a partir de VPH-AR estableciéndose en el 4% a los 3 años para CIN 3 y 7% a los 10 años.

Las características de la actividad sexual, se vinculan con la probabilidad de contraer la infección, pero no se consideran relacionadas con la progresión a cáncer. Los cofactores relacionados con la persistencia - progresión, son:

- **a)** Cofactores virales: Genotipo viral, los tipos 16-18 tienen el mayor riesgo de progresión. Variaciones del VPH. Carga viral. Integración y coinfección.
- **b)** Cofactores del huésped.
- **c)** Cofactores medio ambientales: paridad, anticonceptivos hormonales, tabaco, inmunosupresión, infecciones asociadas (Chlamydia Tracomatis o el herpes simple tipo 2) <sup>(15)</sup>.

## **2.- PATOLOGIA CERVICAL**

### **2.1. CRIBADO**

El objetivo del cribado del cáncer de cervix, es la detección de las lesiones escamosas de alto grado (CINII-III), el cáncer microinvasivo y el adenocarcinoma in situ (AIS). No así las lesiones de bajo grado, ya que la mayoría desaparecen.

Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica. El test ideal debe ser: fiable, sencillo, reproducible, cómodo y barato. Par conseguir disminución de la mortalidad debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población.

Se pueden distinguir varios tipos de cribado:

- ❖ Poblacional. El objetivo es modificar la mortalidad por una enfermedad prevalente mediante la aplicación de una técnica de despistaje validada. Es una tarea de Salud Pública. En España no existe cribado poblacional para cáncer de cervix excepto en Castilla y León, con datos de cobertura no muy satisfactorios.
- ❖ Oportunista. Cubre de la demanda solicitada por una persona, obteniéndose un beneficio individual. Estas características hacen que la cobertura que se consigue es muy irregular.
- ❖ Mixto. Sería el ideal para enfermedades de baja incidencia, como es el caso del cáncer de cervix en España. Se trata de un cribado oportunista en el que se utilizan sistemas de captación (16).

El test que se ha utilizado para el cribado hasta ahora ha sido la citología cervico vaginal, aunque desde hace unos años se está introduciendo el análisis del ADN del VPH

#### **2.1.1. -Tests de cribado**

##### **2.1.1.1-Citología**

La citología cervico vaginal es un test aceptado para cribado poblacional, que ha demostrado ser capaz de reducir la tasa de cáncer de cervix escamoso, cuando se ha aplicado de forma programada, sistemática y continuada, hasta un 75% (17). En los adenocarcinomas de cervix no se ha podido demostrar esa disminución.

Gran parte del éxito o fracaso de la citología es atribuible a la técnica: la toma exocervical ha de realizarse con la espátula de madera y la toma endocervical con el cepillo, aunque últimamente, la toma única con un cepillo de amplia base está demostrando ser efectivo.

La mayor causa de falsos negativos citológicos (2/3 aprox.) se atribuyen a la mala realización de la toma de la muestra en la zona de transformación. Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de reducir la incidencia de cáncer, es intentar subsanar los errores relativos a la recogida y mejorar la interpretación de los resultados.

Hay un intento generalizado de intentar unificar la terminología a utilizar, aconsejándose utilizar la Clasificación de Bethesda 2001 (Anexo 1)

##### **2.1.1.2.- Detección del HPV.-**

Las nuevas tecnologías genéticas para la detección del HPV son útiles en el cribado de pacientes con resultados de células atípicas en la citología, así como en la determinación de la

regresión de la infección por el HPV después del tratamiento. Las técnicas de detección del HPV disponibles incluyen la *Captura de Híbridos 2 (Hybrid Capture 2- HC2)*, la *hibridación in situ (HIS)*, la *tecnología Invader* y la *Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)*. Estas tecnologías se comentarán en el apartado de Laboratorio.

Actualmente, se aceptan una serie de aplicaciones para estas técnicas en las que se ha demostrado su efectividad:

- Test de cribado primario, junto con la citología o único, utilizando la citología en los casos de VPH positivos.
- Selección de mujeres con citología de ASC-US con el fin de seleccionar a las que hay que precisan colposcopia.
- Mujeres postmenopáusicas con LSIL.
- Seguimiento de pacientes con CIN I.
- Control de curación tras su tratamiento de CIN

### **2.1.1.3.-Nuevos marcadores moleculares**

Tanto la citología como el análisis de ADN-VPH detectan un exceso de mujeres con resultado de ASCUS , LSIL o infección por VPH transitorias carentes de significación clínica. Se trata pues de pruebas muy sensibles pero poco específicas. La determinación de VPH no aporta criterios capaces de predecir en cada caso la persistencia por lo que se requiere la repetición de las pruebas a los 6-12 meses. Por lo que se están investigando nuevos marcadores moleculares capaces de detectar las células en proceso de transformación neoplásica.

#### **2.1.1.3.1.-ARN mensajero de E6-E7**

Su detección es un indicador de la integración viral y de la expresión de estos genes y permite identificar células neoplásicas en el que siempre está presente. Los resultados de los estudios realizados hacen concluir que la determinación del ARNm E6-E7 permite una mejor selección de las mujeres con citología de ASCUS o LSIL que tienen riesgo de progresión <sup>(18)</sup>. Existe una variante a esta técnica que utiliza citometría de flujo para identificar las células ARNm E6-E7

## **2.1.2.- Algoritmo del cribado**

### **2.1.2.1.- Edad de inicio y fin del cribado**

El screening cervical es poco beneficioso para las mujeres sin relaciones sexuales, ya que el riesgo de infección por VPH también es bajo; no obstante, averiguar la historia sexual de las mujeres es complicado. Determinar la edad óptima para iniciar el screening es importante por varias razones. La infección por VPH es más frecuente tras el inicio de las relaciones sexuales y la mayoría de infecciones se solucionan en el plazo de 24 meses. Estas infecciones pueden producir alteraciones citológicas, la mayoría de las cuales no se asocia a lesiones de alto grado <sup>(19)</sup>

A pesar de que no existen estudios a gran escala los tratamientos sobre el cervix uterino, tanto los destructivos locales como los escisionales, pueden afectar a la futura fertilidad y al embarazo. Además, los falsos positivos pueden producir ansiedad innecesaria así como preocupación. La historia natural de la infección por VPH, el largo periodo de fase preinvasiva y el potencial daño que puede provocar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento son

argumentos en contra de iniciar el screening tan pronto como la mujer inicia las relaciones; serían necesarios estudios para evaluar la reducción de riesgo de cáncer frente al daño que resulta de iniciar precozmente el screening. En muchos países europeos con baja incidencia de cáncer de cervix, no se realiza screening a mujeres jóvenes ni a adolescentes sexualmente activas <sup>(20)</sup> . Por ejemplo, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido recomienda que el screening comience a los 21 años y la Finnish Cancer Organization recomienda iniciarlo a los 30 años.

Aunque el mayor número de casos y muertes por cáncer de cervix se dan en mujeres mayores de 50 años, la mayoría de estas no han sido chequeadas adecuadamente. La baja incidencia de nuevos casos en mujeres mayores en las que no hay evidencia de enfermedad y que han sido revisadas reciente y regularmente, van en contra del screening continuado en éste grupo de población. Además, en edad avanzada y en presencia de otros problemas coexistentes, el posible beneficio del screening se contrarresta con la posibilidad de que la mujer muera por otras causas o que sufra innecesariamente la consecuencia de un falso resultado positivo. Las mujeres que han sido sometidas a histerectomía total por enfermedades distintas a la neoplasia cervical, no deben entrar en screening.

#### **2.1.2.2.- Intervalo del cribado**

La repetición de la citología tras una normal permite detectar los falsos negativos anteriores, así como anomalías de nueva aparición. La frecuencia del screening deberá depender de la sensibilidad del test y de la proporción de progresión de la enfermedad preinvasora. Los factores de riesgo individuales de la mujer deben tener poco efecto sobre la frecuencia del screening a no ser que esos factores estén asociados a la baja sensibilidad, como puede ser el caso de una mujer con un solo test negativo o en los casos de progresión acelerada cuando hay una inmunodepresión <sup>(21)</sup>.

A pesar de que el riesgo absoluto de desarrollar un cáncer escamoso invasivo como consecuencia de un test falso negativo es pequeño (5 mujeres por 100.000 por año) el screening anual ha sido una práctica habitual en Estados Unidos durante muchos años. Pero existe poca evidencia de que los resultados sean mejores con el screening anual que con el bianual o trianual. Aunque una sola citología convencional puede tener una sensibilidad relativamente baja, la sensibilidad acumulada por varias citologías realizadas en un espacio de tiempo será alta. Son necesarios estudios para determinar el número óptimo de resultados normales para poder espaciar posteriormente las citologías.

Dado que el estado de preinvasión de la enfermedad puede ser corto, en mujeres inmunocomprometidas, las mujeres que reciben terapias inmunosupresivas o que están infectadas por HIV, el intervalo de screening debe ser más frecuente. En los casos de HIV positivas, una citología anual tras dos negativas realizadas semestralmente, parece ser una buena estrategia.

Existen distintas recomendaciones en cuanto al número y periodicidad de las citologías a realizar a las mujeres para obtener una buena cobertura. Algunos programas, siguiendo las directrices de la Unión Europea, incluyen mujeres de 25 a 69 años, mientras que otros se centran en el grupo de 25 a 59 años <sup>(22)</sup> . La Comisión de evaluación de las actividades preventivas del cáncer de cuello uterino de la IARC en su informe del 2005 concluyó que hay evidencia suficiente de que el cribado del cáncer de cervix con citología repetida cada 3-5 años en las mujeres de edades comprendidas entre 35-64 años en programas de alta calidad reduce la incidencia en un 80% en la población cribada. En las mujeres de 25-34 años, el cribado con intervalos de 3 años o menos tiene un impacto inferior <sup>(23)</sup>

#### **2.1.2.3.- Algoritmo del cribado citológico**

**Inicio:** Primera citología a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales o a partir de los 25 años, si la mujer es sexualmente activa.

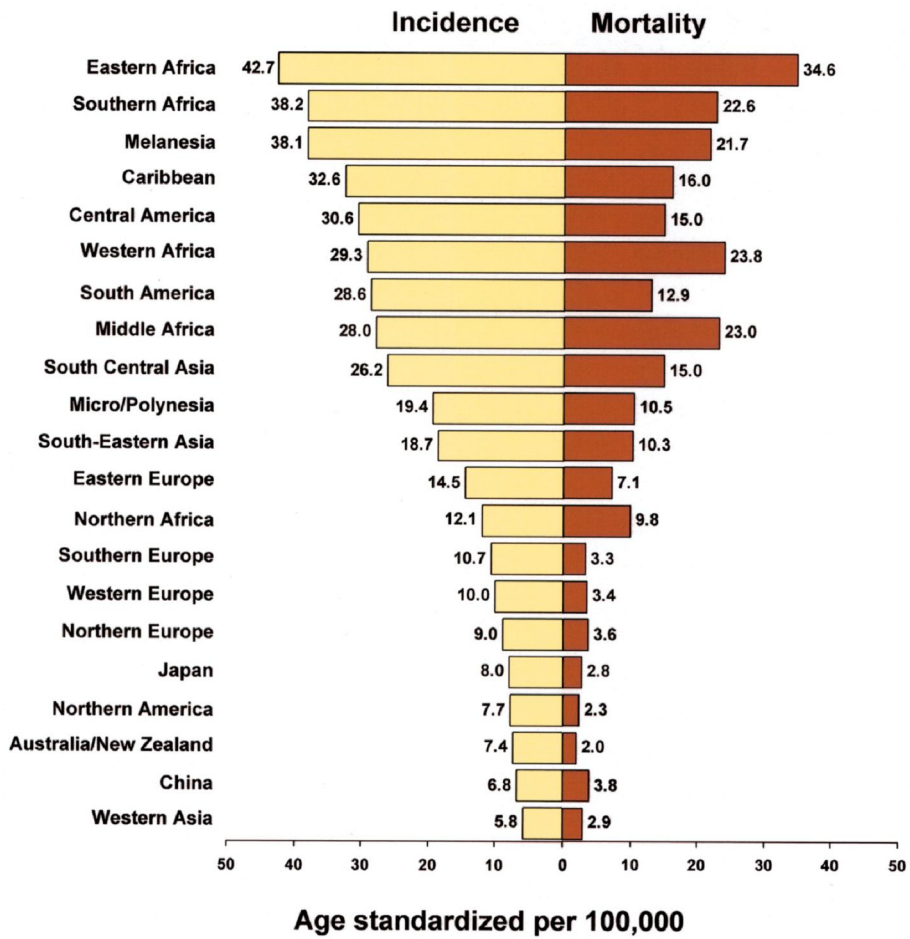
**Intervalo:** Anual los 2 primeros años. Si son valorables y negativas cada 3 años. En mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas, citología anual.

**Finalización del cribado:** Si se ha cumplido adecuadamente el programa, el cribado finalizará a los 65 años.

No se debe realizar el cribado después de una histerectomía total por patología benigna. En los casos de histerectomía por CIN se deben realizar controles citológicos posteriores. Datos muy recientes aconsejan mantener el cribado anual durante unos 10 años <sup>(24)</sup>

Se contempla la posibilidad de introducir la determinación de VPH en mujeres mayores de 35 años **(ANEXO 2)**

Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de cervix ( Parkin M et al, 2005)



## **2.2 – UNIDAD DE PATOLOGÍA CERVICAL**

### **2.2.1.- Colposcopia**

La colposcopia junto con la biopsia dirigida colposcópicamente, es el primer método de evaluación de las mujeres con citología anormal.

Consiste en la exploración magnificada de los epitelios del cervix uterino, la vagina y la vulva, con el objetivo fundamental de diagnosticar lesiones invasivas o precursoras de cáncer. Como ocurre con la mayoría de las técnicas de imagen, su rendimiento varía en función del grado de entrenamiento y experiencia.

Durante el examen colposcópico. se procede a la pincelación del cervix con una solución de ácido acético (3-5%). La coloración inducida por el acético y la observación de la vascularización permite localizar el área más sospechosa para obtener una biopsia directa, excluye la invasión y determina la extensión de la lesión preinvasiva.

Si la unión escamo-cilíndrica se visualiza en su totalidad, el examen es considerado satisfactorio y la biopsia endocervical innecesaria.

Si la colposcopia es insatisfactoria, es importante descartar lesiones de localización endocervical.

**Test de Schiller:** Consiste en pincelar el cervix uterino con una solución yodo-yodurada de lugol al 1-2%, de manera que obtendremos imágenes yodo negativas (no fijan el lugol), yodo positivas o yodo débiles (fijan el lugol). El fundamento es que únicamente fijan el yodo los tejidos maduros, - provistos de glucógeno -, razón por la que el epitelio maligno o atípico es yodo negativo.

Aunque algunos autores consideran innecesario realizar el test de Schiller durante el examen colposcópico por su poca especificidad, ciertas lesiones colposcópicamente mudas se revelan gracias a él. La realización del test al final del examen colposcópico, hace que la objeción de alterar determinadas imágenes colposcópicas carezca de valor, resaltando, sin embargo, los límites de la lesión, o visualizando zonas que podrían pasar inadvertidas.

#### **2.2.1.1. - Eficacia**

La colposcopia tiene como objetivo en el cribado de cáncer de cervix a demanda aumentar la sensibilidad de la citología. El empleo conjunto de ambas técnicas tiene un VPN prácticamente del 100% para detectar CIN 2-3 o cáncer invasor <sup>(25)</sup> <sup>(26)</sup>. La elevada sensibilidad de esta técnica requiere una buena preparación y experiencia, para evitar el riesgo de un sobrediagnóstico y/o sobretratamiento.

La reciente revisión Cochrane, <sup>(27)</sup> basada en la evidencia actualmente disponible sobre el empleo de la colposcopia, concluye que es un método excelente para el estudio de mujeres con citología anormal, pero sin utilidad como test de cribado primario ni como sustituto de la evaluación histológica.

Confirma su eficacia en establecer la topografía de las lesiones cervicales y localizar las áreas más sospechosas para dirigir la biopsia, lo que mejora la exactitud de la histología. Se confirma, asimismo, su eficacia en la planificación individual de la terapia más efectiva.

### **2.2.1.2. - Indicaciones**

Las indicaciones para realizar una colposcopia pueden derivar de los hallazgos citológicos o clínicos. No existe ninguna indicación como método de cribado poblacional.

a).- indicaciones citológicas:

- ◆ citología ASC-US repetido
- ◆ citología ASC-US con test HPV positivo
- ◆ citología LSIL, repetida 2 veces en mujeres menores de 25 a.
- ◆ citología LSIL en mujeres mayores de 25 a., ASC-H, HSIL o cáncer
- ◆ citología AGC, AGC-N, AIS o adenocarcinoma
- ◆ citología repetidamente inflamatoria

b).- indicaciones clínicas: **ANEXO 3.**

### **2.2.1.3. - Clasificación de los hallazgos colposcópicos**

En el Congreso de Barcelona de 2002 de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC), el Comité de Nomenclatura ratifica la terminología vigente <sup>(28)</sup> **ANEXO 4**

En el apartado de hallazgos colposcópicos anormales, las imágenes catalogadas como cambios menores suelen correlacionarse con metaplasia o LSIL- CIN 1 y las catalogadas como cambios mayores con HSIL-CIN 2-3 o cáncer.

La digitalización sistemática de las colposcopias realizadas en el estudio ALTS ha permitido disponer de una extensa base de imágenes que actualmente está en estudio para conocer la topografía y evolución de las lesiones intraepiteliales. Los primeros resultados confirman la diferente distribución de las lesiones cervicales según su grado histológico. El 41% de las biopsias se localizan en el labio anterior (12 h), el 28 % en el labio posterior(6h) y el 16 y 19% en ambas comisuras. <sup>(29)</sup>

<b><u>2.2.2. - Indicaciones para el estudio histológico:</u></b>
--

Ante el resultado de una citología anormal debe establecerse un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico del tejido en el que se originan las células anormales.

- **Biopsia dirigida del exocérnix:**
  - Colposcopia anormal con cambios mayores.
  - Colposcopia anormal y valorable con cambios menores (con citología >LSIL)
- **Estudio endocervical:**
  - Imagen colposcópica anormal que penetra en el canal de la cervical.

- Citología anormal con colposcopia no satisfactoria.
- Citología con lesiones glandulares: AGC, AIS, adenocarcinoma.
- Antes de practicar un tratamiento destructivo.

- **Estudio endometrial:**

- Biopsia por legrado o aspiración o Histeroscopia.
- Citología con lesiones glandulares, en mujeres > 40 años:
  - AGC
  - AIS
  - adenocarcinoma.

- **Conización:**

- Diagnóstico de CIN2 y CIN3.
- Estudio endocervical diagnóstico de SIL-CIN, AIS.
- Citología > HSIL confirmada tras la revisión, con cervix y vagina normales a la colposcopia.
- Citología > HSIL confirmada tras la revisión, y biopsia negativa o LSIL.
- Biopsia con microinvasión.
- Citología AGC, AIS o adenocarcinoma, con estudio endocervical negativo.

En estas dos últimas indicaciones es aconsejable la utilización de bisturí frente al ASA , ya que es conveniente realizar una conización amplia y profunda seguida de un legrado endocervical. En los casos con discordancia entre la citología y el resultado de la colposcopia - biopsia, se deben revisar ambas técnicas, para lo cual es imprescindible una buena comunicación entre el clínico, el citólogo y el patólogo.

### **2.2.3.-Terminología histológica de lesiones escamosas preinvasivas**

Desde hace décadas las lesiones precursoras del cáncer de cervix, han recibido denominaciones descriptivas como atipia, hiperplasia atípica, hiperplasia de células basales, etc. En 1950 se propuso el término Displasia para describir las lesiones precancerosas cervicales. Este término se ha usado para indicar lesiones epiteliales cervicales con una progresión alterada y que muestran atipia nuclear y proliferación anormal de células escamosas basaloides con aumento de la relación núcleo:citoplasma y dispolaridad.

La Displasia fue subdividida en leve, moderada y severa según la extensión de los cambios dentro del epitelio.

Más tarde Richart propone reemplazar los términos existentes y unificarlos bajo el concepto histológico de lesiones precancerosas intraepiteliales cervicales bajo la denominación de **Neoplasia intraepitelial cervical (CIN)** que fue posteriormente subdividida en **CIN 1** (correspondiente a displasia leve), **CIN 2** (displasia moderada) y **CIN 3** (displasia severa/carcinoma in situ). Displasia severa y carcinoma in situ se incluyen en la misma categoría ya que son dos lesiones que no pueden distinguirse histológicamente.

El concepto de CIN presupone que todas las lesiones dentro de este espectro representan varios estadios de una enfermedad. Con el aumento de conocimientos sobre la patogénesis del cáncer cervical, parece claro que el espectro histológico de la displasia cervical no representa una sola enfermedad, sino que hay dos procesos distintos causados por distintos tipos de HPV. Por una parte, lesiones causadas por HPV de bajo riesgo: estas lesiones habitualmente regresan espontáneamente, e histológicamente muestran evidencia de infección viral activa con pronunciados cambios víricos citopáticos y evidencia de replicación viral. Ejemplos de tales lesiones y la terminología usada para designarlas son: **condiloma, displasia escamosa leve, LSIL y CIN 1.**

Por otra parte hay verdaderas lesiones precancerosas escamosas conocidas como **displasia moderada o severa, carcinoma in situ, CIN 2 y 3, HSIL** y una minoría de LSIL. Estas lesiones están causadas por tipos de HPV de alto riesgo y pueden progresar a carcinoma invasivo si no se tratan.

El riesgo de desarrollar cáncer cervical varía desde 10.3 para infecciones por HPV en general, 5,4 para infecciones con genotipos HPV de bajo riesgo, 24.0 para genotipos HPV de alto riesgo y 104.8 para HPV tipo 16.

#### **2.2.4. Citopatología de las lesiones escamosas**

##### **2.2.4.1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado**

Desde 1988 en la conferencia de consenso de Bethesda, los términos Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LSIL) y Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (HSIL) fueron propuestos para abarcar las lesiones escamosas preinvasivas vistas en muestras citológicas.

Tanto LSIL y HSIL abarcan el espectro de precursores escamosos que conducen al carcinoma de cervix. A diferencia de la clasificación CIN y la de displasia, las cuales mantienen los cambios coilocíticos o del HPV como una categoría diagnóstica separada, LSIL incorpora los cambios de HPV. *Así LSIL incluye cambios definitivos de HPV, así como las categorías de CIN 1 y displasia leve.* Esto está apoyado por la evidencia de que la mayoría de mujeres con diagnóstico citológico de LSIL están infectadas por el HPV <sup>(30)</sup> <sup>(31)</sup> <sup>(32)</sup> .

**LSIL** se caracteriza por frotis cervicales conteniendo células con citoplasma maduro y claras anomalías nucleares (displasia leve) o los cambios citopáticos del efecto del HPV. La categoría consiste en los viejos diagnósticos de displasia leve y CIN 1, así como los términos previamente utilizados de infección por HPV. En células con características de displasia leve, LSIL se caracteriza por células escamosas maduras con grandes núcleos, 4-6 veces el tamaño de los núcleos de células intermedias normales. De hecho los núcleos más grandes vistos en procesos displásicos son aquellos de LSIL. Junto con este aumento de tamaño el núcleo muestra hiper cromatismo, membranas nucleares irregulares y frecuente binucleación. La cromatina es típicamente granular fina y uniformemente distribuida. Nucleolos son raros. Las células son generalmente aisladas pero pueden verse en grupos. Alternativamente las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por HPV, el llamado efecto citopático del HPV. El marco de este cambio es el halo perinuclear citoplasmático (coilocitosis). Un coilocito diagnóstico tiene un halo perinuclear claro ópticamente bien definido, con un ribete periférico de citoplasma denso y al menos algún grado de anomalía nuclear. Los cambios nucleares vistos pueden consistir en agrandamiento nuclear, membrana nuclear arrugada, hiper cromasia, bi y multinucleación y cambios degenerativos como cromatina "manchada" (smudging) o picnosis resultando en cambios a menudo descritos como "en pasa".

Debe tenerse especial cuidado para distinguir los verdaderos cambios coilocíticos de los halos perinucleares inespecíficos asociados con la glucogenización de las células, los cambios benignos inflamatorios o los debidos a infección como Tricomonas. Las células glucogenizadas intermedias pueden parecerse estrechamente a los coilocitos pero sin anomalías nucleares y muestran un ligero color amarillento sin la clara cavidad perinuclear. Más frecuentemente, laminillas con LSIL demostrarán una combinación de las características ya mencionadas con displasia leve asociada a cambios citopáticos.

En aquellos casos con lesión diagnosticada de SIL, pero que no puede ser clasificada fácilmente como LSIL o HSIL, podemos utilizar un diagnóstico de LSIL comentando que algunas células ocasionales sugieren la posibilidad de HSIL.

#### **2.2.4.2 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado:**

**HSIL** se caracteriza citológicamente por células con citoplasma inmaduro, núcleos de características anormales y aumento de la relación núcleo:citoplasma. Las dos diferencias más importantes entre LSIL y HSIL es la inmadurez del citoplasma y la elevada relación núcleo:citoplasma. La categoría de HSIL comprende las viejas categorías de displasia moderada y severa, CIN II y Carcinoma in situ.

Las células se presentan aisladamente o en grupos o incluso en agregados sincitiales. Los núcleos de las células de HSIL son a menudo más pequeños que los de LSIL. El tamaño nuclear de las células de HSIL es de dos a cinco veces el del núcleo de una célula intermedia. Los núcleos de HSIL son hipercromáticos con cromatina granular gruesa, las membranas nucleares tiene aspecto arrugado y hay anisonucleosis. Las células presentan un estrecho ribete citoplasmático alrededor del núcleo hipercromático.

La *displasia queratinizante* es una variante de HSIL. A diferencia de las células inmaduras del clásico HSIL, en esta variante hay células con citoplasma queratinizado hipermaduro y a menudo forma de renacuajo.

#### **2.2.4.3. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US):**

**ASCUS** debe ser considerado siempre un diagnóstico de exclusión y no debe ser utilizado si puede hacerse algún otro diagnóstico con más significado. Se define como "*Cambios citológicos sugestivos de LSIL que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para un diagnóstico definitivo*" <sup>(33)</sup> .

La entidad "*Células escamosas atípicas sugestivas de HSIL*" (**ASC-H**), se observa más a menudo como cambios en células escamosas de metaplasia inmadura o en células de reserva que aparecen dentro de un espectro que va desde los cambios celulares benignos a un auténtico HSIL.

Estas células tienen citoplasma inmaduro y núcleo más grande que las células metaplásicas normales. Hay aumento de la relación núcleo:citoplasma con anisonucleosis, irregularidad de la membrana nuclear y leve hipercromatismo, pero con cambios insuficientes para un diagnóstico de HSIL.

Otra variante de ASC-H son grupos celulares con características tanto reparativas como de auténtica anormalidad epitelial, que incluso pueden sugerir carcinoma.

Estas células en cuestión son típicamente células escamosas inmaduras o células glandulares con nucleolo prominente y pueden representar cambios benignos reparativos o procesos reparativos atípicos que incluyen el carcinoma invasivo como diagnóstico diferencial por lo que deben ser incluidas en la categoría de ASC-H para adecuado seguimiento clínico.

#### **2.2.4.4. Carcinoma escamoso:**

Hay dos variantes morfológicas, queratinizante y no queratinizante. El sistema Bethesda no subdivide ambas variantes aunque tienen citologías distintas.

El *carcinoma escamoso no queratinizante* se caracteriza por frotis con muchas células aisladas y grupos sincitiales. Estas células son inmaduras con relación núcleo:citoplasma alta pero a menudo con más citoplasma que las de HSIL. Una característica nuclear importante es la

presencia de nucleolo prominente, distribución irregular de la cromatina y membrana nuclear irregular. Hay mitosis, algunas anormales y un fondo diatésico tumoral necrótico.

Las características citológicas del *carcinoma escamoso queratinizante* son la presencia de células aisladas y ocasionales grupos con marcada variación de la morfología de las células con presencia de células alargadas y en renacuajo y citoplasmas densos eosinófilos, núcleos opacos y alta relación núcleo:citoplasma.

Características que sugieren carcinoma invasivo son, la presencia de macronucleolos en las células con núcleos con cromatina más dispersa y fondo diatésico tumoral.

#### **2.2.4.5. Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS):**

Las células glandulares presentan atipia nuclear que excede los cambios reactivos o reparativos, pero carece de características certeras de adenocarcinoma endocervical in situ o adenocarcinoma invasor.

- Células glandulares atípicas: sin especificar (NOS).
- Células glandulares atípicas, sugestivas de neoplasia: La morfología celular, sea cuantitativa o cualitativa, no basta para la interpretación de adenocarcinoma endocervical in situ o adenocarcinoma invasor.

#### **2.2.4.6. Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)**

*Criterios:*

- 1) Núcleos aglomerados y superpuestos.
- 2) Los grupos de células tienen empalizada nuclear y aspecto "desflechado.
- 3) Núcleos agrandados y estratificados.
- 4) Hiper Cromasia nuclear con cromatina en grumos de distribución uniforme.
- 5) Frecuentes mitosis y cuerpos apoptóticos.
- 6) Cantidad de citoplasma y mucina menor que en las células normales.
- 7) Ausencia de diátesis tumoral y detritus inflamatorios.

#### **2.2.4.7. Adenocarcinoma endocervical**

Los criterios citológicos del adenocarcinoma endocervical se superponen a los descritos para los AIS, pero pueden aparecer características de invasión (diátesis tumoral necrótica).

### **2.2.5. Histología de la neoplasia intraepitelial cervical/lesión escamosa intraepitelial**

\_ Casi todos los carcinomas cervicales invasivos están precedidos por un estadio en el cual las anomalías celulares permanecen confinadas al epitelio (estadio intraepitelial) <sup>(34)</sup>

\_ Se aprecia un rango de anomalías morfológicas que se correlaciona con la probabilidad con que estas lesiones evolucionan a carcinoma invasivo <sup>(35)</sup>

\_ En la gran mayoría de los casos el proceso no afecta al epitelio escamoso nativo del exocervix sino a zonas de metaplasia escamosa del epitelio endocervical en la denominada zona de transformación <sup>(36)</sup> .

\_ Se produce afectación del epitelio de superficie así como de elementos glandulares, pero por definición no existe invasión estromal.

\_ Ocasionalmente consiste en un foco diminuto que es extirpado con una biopsia simple pero más comúnmente afecta grandes áreas del cervix, siendo frecuente la extensión endocervical <sup>(37)</sup> .

El término neoplasia cervical intraepitelial subdivide estas lesiones en tres grados:

- CIN I: Displasia leve.
- CIN II: Displasia moderada.
- CIN III: Displasia severa y carcinoma in situ <sup>(38)</sup> .

En la clasificación de Bethesda el término preferido es el de SIL (lesión escamosa intraepitelial), subdividiéndola en bajo grado (CIN I y cambios tipo condiloma plano relacionados con el HPV) y alto grado (CIN II y III).

Las lesiones intraepiteliales escamosas se caracterizan histológicamente por 1) *maduración desordenada*, 2) *aumento de la proliferación*, y 3) *atipia citológica*.

- ◆ El primer y a veces más precoz cambio de una lesión displásica es una desorganización de la capa basal/parabasal del epitelio escamoso, mientras en la mucosa normal las células en estos estratos están orientadas verticalmente, perpendicular a la membrana basal. Conforme la lesión progresa esta dispolaridad afecta a capas más altas de la mucosa, reemplazando la orientación horizontal normal de las células escamosas. Se observa maduración anormal cuando no hay disminución de la relación núcleo:citoplasma en las capas más superficiales del epitelio y en cambio hay un incremento de células inmaduras/basaloides con alta relación núcleo:citoplasma ocupando más allá de la capa basal.
- ◆ Mientras en la mucosa benigna y especialmente en condiciones inflamatorias/reactivas las figuras mitóticas pueden identificarse en la capa basal, SIL se caracteriza por el aumento y proliferación desordenada que se pone de manifiesto por la presencia de figuras mitóticas en capas más altas dentro del epitelio.
- ◆ La atipia citológica incluye el hallazgo de células con cambios típicos citopáticos por efecto del HPV (coilocitos) caracterizados por núcleos celulares con agrandamiento irregular e hiper cromatismo y a veces multinucleación, y con cromatina grosera dentro de un "halo" citoplasmático y una gruesa membrana celular. Estos efectos citopáticos son considerados patognomónicos de LSIL. La vacuolización citoplasmática no debe diagnosticarse como coilocitosis si es debida a la acumulación de glucógeno y/o a cambios reactivos y no se acompaña de atipia nuclear necesaria para diagnosticar LSIL.

Las características más predictivas de infección HPV son multinucleación, binucleación y mitosis anormales. SIL puede afectar total o parcialmente a las glándulas, reemplazando el epitelio glandular y ocasionalmente imitando la imagen de un carcinoma invasivo.

#### **2.2.5.1. LSIL (CIN I, displasia leve)**

Se caracteriza por leve incremento de la actividad mitótica con atipia citológica y dispolaridad y aumento de células inmaduras de tipo basaloides. Estos cambios están limitados al tercio inferior del epitelio. Las capas superiores pueden en algunos casos mostrar coilocitosis con acantosis asociada y para e hiperqueratosis. Tales lesiones son a veces designadas como *condilomas* y son usualmente de tipo plano, siendo el condiloma acuminado mucho menos común. Ambas lesiones muestran típicos cambios citopáticos (coilocitosis) principalmente en

capas epiteliales superficiales. La presencia de coilocitosis se asocia con una falta de progresión de la lesión. Tanto los condilomas planos como acuminados (exofíticos) se clasifican como LSIL. LSIL con coilocitos con núcleos gigantes bizarros es causado habitualmente por HPV de alto riesgo.

#### **2.2.5.2. HSIL (CIN 2, CIN 3, displasia moderada y severa, y carcinoma in situ)**

Se diagnostica en presencia de células de aspecto basaloide inmaduro ocupando más de un tercio del grosor del epitelio. Las células displásicas muestran dispolaridad, anisonucleosis e hiper cromasia. Se ven figuras mitóticas por encima del tercio inferior del epitelio. En algunos casos los bordes intercelulares son indistinguibles dando una apariencia sincitial. Ocasionalmente se observan coilocitos típicos en las capas superficiales. La distinción entre CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 se hace de acuerdo con la extensión vertical de los cambios citológicos y la actividad mitótica que aparece en los dos tercios inferiores de la mucosa en CIN 2 y ocupa todo el grosor epitelial en CIN 3. La *atrofia* puede ser difícil de diferenciar de un HSIL. En estos casos el epitelio es muy delgado y muestra predominantemente células inmaduras, estas células sin embargo no presentan pleomorfismo ni actividad mitótica.

La *metaplasia escamosa inmadura* es otra lesión que puede semejar un HSIL. Se caracteriza por engrosamiento del epitelio compuesto de pequeñas células inmaduras con polaridad preservada y ausencia de pleomorfismo nuclear y de mitosis. Además la metaplasia escamosa inmadura puede acompañarse de células mucinosas residuales en la superficie.

La *metaplasia escamosa inmadura atípica* es una rara lesión observada en proximidad de SIL o aisladamente. Esta lesión se caracteriza por una población monomorfa de células inmaduras con polaridad preservada, cromatina fina, ocasionales nucleolos y baja o ausente actividad mitótica. Es importante no sobrediagnosticar esta lesión como HSIL.

*Condiciones reactivas* tales como cervicitis aguda o crónica pueden ocasionalmente plantear dificultades para distinguirlos de un HSIL. Típicamente estas condiciones se asocian con infiltrado inflamatorio prominente, células uniformes con prominente nucleolo, cromatina fina y membrana nuclear lisa.

#### **2.2.6. El informe anatómico patológico de una biopsia cervical debe incluir:**

- El grado de anormalidad.
- La presencia o ausencia de cambios relacionados con el HPV.
- Presencia o ausencia de extensión intraglandular.
- El estudio histológico de una pieza de conización debe incluir además el estado de los márgenes quirúrgicos, de los cuales el endocervical es el más importante.

#### **2.2.7. Métodos auxiliares en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales**

Varias técnicas auxiliares se han propuesto para ofrecer ayuda en el difícil diagnóstico diferencial de SIL.

El estudio inmunohistoquímico con **Ki-67 (MIB-1)** pone de manifiesto la capa basal en la mucosa escamosa benigna y muestra tinción aumentada y desordenada en lesiones escamosas displásicas. Por lo tanto es un complemento válido en el diagnóstico de lesiones escamosas difíciles.

Quizás la recomendación de más interés práctico para el uso de Ki-67 es la propuesta por Pirog et al: El hallazgo de núcleos Ki-67 positivos en los dos tercios superiores del epitelio

identifica con seguridad SIL (sensibilidad y especificidad del 100%). Kruse et al. han descrito la presencia de grupos celulares Ki-67 positivos como indicador fiable de lesión displásica.

La **hibridación in situ para HPV** puede ser útil en el diagnóstico de lesiones borderline entre cambios escamosos reactivos y condiloma, metaplasia inmadura y HSIL.

Más recientemente la expresión del gen **p16(INK4a)** se ha propuesto para ofrecer ayuda en la identificación de lesiones displásicas causadas por HPV de alto riesgo. Klaes et al observan marcada sobreexpresión de p16(INK4a) en todas las lesiones de CIN 1, excepto en aquellas asociadas con tipos de HPV de bajo riesgo, en todas las lesiones de CIN 2 y CIN 3 y en la mayoría de cánceres cervicales invasivos. Contrariamente no se detecta expresión de p16 en el epitelio cervical normal, lesiones inflamatorias y CIN 1 asociados con tipos de HPV de bajo riesgo.

### **2.2.8. - Conducta clínica ante una citología anormal:**

• **Atipia de células escamosas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US):**  
se admiten tres opciones igualmente válidas:

1. **Colposcopia.** En nuestro medio puede ser la opción más asequible pero, si no se dispone con facilidad de colposcopia, se puede realizar cualquiera de las opciones siguientes.
2. **Control mediante citología.** Se realizarán 2 citologías repetidas, a los 6 y 12 meses, si ambas son negativas, se remite a la mujer al programa de cribado. En presencia de una segunda citología con resultado ASC-US o SIL se remitirá a colposcopia.
3. **Determinación de ADN-VPH.** Se remitirán a colposcopia todas las pacientes positivas para VPHAR. Si dicho test es negativo se repetirá la citología al año. Dada la elevada prevalencia de la infección transitoria por el VPH la determinación de ADN-VPH en pacientes con ASC-US sólo está indicada en mujeres mayores de 20 años. Esta opción ha demostrado ser la más eficiente (mejor relación coste/beneficio) en muchos sistemas sanitarios.

La citología de ASC-US en las mujeres embarazadas y en pacientes inmunodeprimidas requiere siempre un estudio colposcópico. En la menopausia, dada la constante presencia de atrofia se indicará tratamiento estrogénico previo.

• **Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL):**

La conducta en las mujeres con citología LSIL es controvertida, aproximadamente un 70% de las citologías LSIL remitirán, un 15% persistirá y otro 15% mostrará una citología más grave, sin poder diferenciarse si se trata de una progresión biológica o de una lesión <<oculta>> en la citología inicial. Hay 2 opciones: seguimiento con citología o colposcopia inmediata. (39)

El seguimiento citológico a los 6 y 12 meses está indicado especialmente en mujeres con citología LSIL menores de 25 años, la anomalía citológica suele ser expresión de una infección por el HPV transitoria. Si ambas citologías son negativas se remite de nuevo a la mujer al programa de cribado. Si alguna citología es ASC-US o más avanzada, se remite a la paciente colposcopia.

La colposcopia inmediata y eventual biopsia en pacientes con citología LSIL tiene por objetivo descartar una lesión más avanzada, hallazgo que se confirma en aproximadamente un 20% de los casos. Sin embargo, realizar una colposcopia a todas las mujeres con LSIL puede aumentar la posibilidad de sobretratar innecesariamente una infección por el HPV transitoria, con muy bajo riesgo de progresar a carcinoma. Además, la morbilidad de dichos tratamientos sobre la fertilidad o las posibles gestaciones debe tenerse en cuenta en este subgrupo de mujeres jóvenes.

Parece que el test ADN-HPV puede estar indicado en mujeres mayores de 50 años en las que tiene una mayor especificidad (del 60%) y el VPP (del 67%).

- **Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), ASC no puede excluir HSI (ASC-H), carcinoma escamoso:**

Las mujeres con citología de HSIL o carcinoma deben ser remitidas para el estudio con colposcopia/biopsia. También deberá realizarse una colposcopia a las mujeres con citología indicativa de ASC-H. Esta nueva categoría de Bethesda no debe representar más de 5-10% de todas las pacientes con ASC <sup>(40)</sup>. El valor predictivo positivo de ASC-H para lesiones de alto grado se sitúa entre el de las categorías ASC-US y HSIL, y se calcula que más del 10% corresponde a lesiones de alto grado.

- **Células glandulares atípicas (AGC), AGC posible neoplasia (AGC-H), adenocarcinoma:**

En las mujeres con citología AGC y AGC-N, el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es del 10-39%. Todas ellas deben realizarse una colposcopia, que incluya un estudio endocervical y, en presencia de células endometriales atípicas, también un estudio endometrial. <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>

## **2.2.9. - Tratamiento de las lesiones intraepiteliales**

Las pautas europeas para el tratamiento de las lesiones CIN, del European Cervical Cancer Screening Network, auspiciadas por la Federación Europea de Colposcopia y basadas en las Guidelines for Practice-Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia del UK NHS CSP se muestran en el **ANEXO 5**. Según esas mismas pautas europeas, No hay ninguna técnica quirúrgica conservadora que sea claramente más efectiva que otras para tratar y erradicar la neoplasia cervical intraepitelial (CIN).

El avance en el conocimiento de la evolución natural de la infección por el HPV, así como el desarrollo de técnicas cada vez menos agresivas, ha dado lugar a que en los últimos años se haya producido una notable evolución en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales. La conducta terapéutica ante este tipo de lesiones depende de su diagnóstico, condicionado por los resultados de la citología, la colposcopia, las biopsias y los resultados del test HPV, junto con la información clínica. **ANEXO 6**

El objetivo final del tratamiento es la eliminación de la neoplasia intraepitelial para evitar su progresión a carcinoma invasivo. Por ello, hay consenso respecto al tratamiento de todas las mujeres con CIN 2-3.

Por el contrario, el tratamiento de todas las mujeres con LSIL-CIN1, la mayoría infecciones transitorias por el HPV, supone un sobretratamiento injustificado.

### **2.2.9.1. - Observación sin tratamiento**

La revisión de la literatura médica pone de manifiesto el elevado número de casos con remisión espontánea de CIN1, lo que justifica la observación sin tratamiento como opción aconsejable en muchos casos <sup>(30)</sup>.

En adolescentes y mujeres jóvenes, el 61% de estas lesiones han remitido a los 12 meses( IC del 95%:53-70) y el 91% a los 36 meses (IC 95%: 84-99). En mujeres con una media de edad de 32 años, la remisión acumulada de CIN1 a los 2 años de seguimiento fue del 54.9% (IC 95%:41,9-67,9) y la tasa de progresión del 19.8% (IC 95%: 9.5-30.1) <sup>(43)</sup>. Estos datos, junto con la morbilidad producida por los tratamientos escisionales cuando se aplican en mujeres que no han completado sus deseos gestacionales, hacen que tras descartar mediante colposcopia - biopsia una lesión más avanzada, la abstención terapéutica y el control durante 24 meses puedan ser una opción válida, evitando sobretratamientos.

Tras informar detalladamente a la mujer, se aconseja un cambio de conducta dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales que pueden mejorar su estado inmunológico.

La repetición de la citología a los 6 y 12 meses o un test de HPV de alto riesgo a los 12 meses son las opciones que recomienda la Sociedad Americana de Colposcopia (ASCCP), remitiendo a colposcopia los casos positivos <sup>(44)</sup>.

La problemática que plantea la observación sin tratamiento de la CIN1 es la dificultad de conocer si una CIN2-3 diagnosticada en el seguimiento ya estaba presente pero "oculta" desde el inicio o se trata de un caso realmente incidente por progresión biológica de CIN1. En estudios prospectivos, el riesgo de desarrollar CIN2-3 durante el seguimiento de lesiones CIN1 confirmado por biopsia fue del 9-16%. El riesgo de CIN2-3 oculta o incidente observado en el seguimiento de mujeres del estudio ALTS, con diagnóstico de CIN1 o negativo, pero con citología de LSIL, es de 12% a los 2 años. Para minimizar esta posibilidad, es imprescindible realizar una estricta valoración individual, aplicando los criterios de observación dictados por los Documentos de Consenso Español de Prevención de Cáncer de Cervix revisados en 2006.

#### **ANEXO 6** <sup>(45)</sup>

Las LSIL-CIN1 con colposcopia insatisfactoria, estudio endocervical positivo, lesiones extensas o persistentes, y, en general, en mujeres mayores de 40 años, deben tratarse con una técnica escisional.

### **2.2.9.2. - Tipos de tratamiento**

- **Tratamientos destructivos**
  1. no se obtiene material para estudio histológico
  2. criocoagulación, vaporización con láser de CO2
    - Con independencia del tipo de tratamiento destructivo que se emplee, el principio básico debe ser la capacidad de destruir el epitelio cervical anómalo, que será reemplazado por epitelio escamoso normal. La destrucción debe alcanzar hasta 6-7mm de profundidad

para llegar a las criptas glandulares más profundas, que son la localización potencial de la extensión en profundidad de la neoplasia intraepitelial de cervix. <sup>(46)</sup>

3. Sólo están indicados en el tratamiento del condiloma cervical o en CIN1 siempre que se cumplan las siguientes condiciones:
  - lesión pequeña, totalmente visible, confirmada en examen colposcópico valorable, con ausencia de lesión endocervical
  - y posibilidad de seguimiento de la paciente.

Con estos criterios, las tasas de curación son del 90-96%.

En lesiones extensas o de alto grado no deben utilizarse estas técnicas.

#### **Las técnicas destructivas solamente son adecuadas cuando:**

- . se puede visualizar la totalidad de la zona de transformación
- . no hay evidencia de anormalidad en el epitelio glandular
- . no hay evidencia de enfermedad invasiva
- . no hay discrepancia entre citología e histología

**Evidencia.** Revisión Cochrane de 28 estudios clínicos controlados y randomizados comparando las 7 técnicas quirúrgicas siguientes: conización con bisturí frío, conización con láser, exéresis de la zona de transformación con asa (LLETZ), vaporización con láser, crioterapia, cauterización fría y electro-cauterización diatérmica radical. Un estudio clínico prospectivo y randomizado que comparaba las técnicas de exéresis con las destructivas mostró un porcentaje menor de casos de CIN 2 posteriores a la exéresis.

#### **La crioterapia debería utilizarse sólo para lesiones de bajo grado (cambios por VPH y CIN 1) mediante la técnica de doble congelación.**

**Evidencia.** El porcentaje de curación de las lesiones de alto grado (CIN 2-3) es bajo. La técnica de doble congelación tiene menor incidencia de enfermedad residual comparada con la de congelación única.

#### • **Tratamientos escisionales**

1. en los que se extirpa la lesión, obteniéndose tejido para el estudio histológico, que demuestra que la exéresis de la lesión ha sido completa.
2. Tipos:
  - asa de diatermia
  - conización con láser CO2
  - conización con bisturí frío:
3. De elección en las mujeres con diagnóstico de CIN 2-3, en las que el riesgo de progresión a lesión invasora es del 30-50%.

**Cuando se utiliza el tratamiento mediante técnicas de exéresis, se debería intentar por todos los medios eliminar la lesión en un solo espécimen.** El informe histológico ha de registrar las dimensiones del espécimen y el estado de los márgenes de resección en cuanto a la enfermedad intraepitelial o invasiva.

**Evidencia.** Es una buena práctica, ya que es menos probable cometer un error de interpretación en los especímenes bien presentados. Se mejora así la orientación de la lesión dentro de la pieza de exéresis, hay menos artefacto térmico en el tejido y en consecuencia es más fiable la interpretación.

El tratamiento escisional permite el estudio histológico exhaustivo y diagnostica un carcinoma oculto inicialmente invasivo en aproximadamente un 1% de los casos.

#### **En las lesiones ectocervicales, las técnicas de exéresis deberían extirpar el tejido en una profundidad mayor de 8 mm.**

**Evidencia.** La valoración histológica de la profundidad de afectación de los fondos glandulares por CIN 3 ha mostrado una profundidad media de 1-2 mm, con un máximo de 5.22 mm y una media + 3 desviación estándar de 3.80 mm (que incluye al 99.7% de los casos)

Actualmente, la técnica escisional preferente es el asa de diatermia con anestesia local y de forma ambulatoria, pudiendo practicarse una exéresis simple de la zona de

transformación (LLETZ) o una exéresis cónica, con doble escisión del exocervix y endocervix ( en sombrero de copa). (35)

**Las CIN que se extienden hasta los márgenes de resección en la exéresis con asa tienen una mayor incidencia de recidiva pero esto no justifica repetir la exéresis siempre y cuando:**

- se visualice toda la zona de transformación
- no haya evidencia de anormalidad del epitelio glandular
- no haya evidencia de enfermedad invasiva
- las mujeres sean menores de 50 años

**Evidencia.** Se ha demostrado que las CIN que se extienden hasta los márgenes de una exéresis con asa (LLETZ) constituyen un factor de riesgo para la recidiva de la CIN tanto a corto como a largo plazo. Este riesgo es debido principalmente a la presencia de CIN en el margen endocervical. A pesar de un aumento en la incidencia de recidiva, la mayoría de las mujeres de los estudios citados no muestran evidencia de enfermedad residual y se recomienda que se sometan a colposcopia y una citología en la primera visita de seguimiento y, si resultan negativas, a una citología anual en los cinco años siguientes.

**Las mujeres mayores de 50 años con una exéresis incompleta de la CIN en el margen endocervical, mediante LLETZ , tendrían que repetir la exéresis para intentar obtener márgenes negativos.**

**Evidencia.** En una serie de 3426 procedimientos LLETZ, las mujeres de edad mayor o igual a 50 a con CIN en los márgenes de exéresis constituyeron un grupo minoritario de alto riesgo. Se propuso que estas mujeres recibieran tratamiento en lugar de seguimiento.

La conización con bisturí frío estaría indicada como tratamiento de las lesiones glandulares y cuando haya sospecha de microinvasión.

En las lesiones CIN 3, tras el tratamiento escisional debe practicarse legrado endocervical, ya que la positividad de éste constituye un factor importante de evolución de la lesión.

Una conización diagnóstica se considera terapéutica si reúne las siguientes condiciones:

1. tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cervix
2. márgenes exocervical, endocervical y profundo libres de lesión
3. legrado endocervical negativo
4. colposcopia, citología y test-HPV negativos en el control a los 6 meses

**El cáncer escamoso microinvasivo en estadio FIGO Ia1 puede tratarse mediante técnicas de exéresis si:**

- Los márgenes de escisión están libres de CIN y enfermedad invasiva. Si se extirpa la lesión invasiva pero la CIN se extiende hasta el margen del corte, debe realizarse una nueva exéresis a fin de confirmar la eliminación de la CIN y excluir toda posible invasión. Esta conducta debe seguirse incluso si se plantea una histerectomía, para descartar una enfermedad invasiva oculta que requiriera cirugía radical.
- Un patólogo especializado en ginecología ha examinado la histología

**Evidencia.** Diversos estudios proponen tratamiento conservador para el cáncer en estadio FIGO Ia1. Se conoce bien la variación en el diagnóstico histológico de la enfermedad microinvasiva y todos los casos deberían ser examinados por un patólogo independiente interesado en la patología ginecológica.

**Las mujeres con adenocarcinoma in situ o atipia de células glandulares pueden ser sometidas a una exéresis local, si desean seguir fértiles.** La exéresis incompleta en el margen endocervical requiere un procedimiento de escisión adicional, para obtener márgenes negativos y excluir la posibilidad de enfermedad invasora oculta.

**Evidencia.** Varios estudios han demostrado que las mujeres con adenocarcinoma in situ con márgenes negativos pueden recibir tratamiento conservador. Un estudio indica que hasta un 15% de estas mujeres requieren tratamiento adicional durante cuatro años siguientes debido a anomalías citológicas recurrentes.

- **“see and treat”**
  1. es una modalidad de tratamiento inmediato en la que el colposcopista identifica una lesión y la trata con exéresis antes de conocer su histología
  2. sólo estaría indicada en mujeres seleccionadas con citología HSIL y colposcopia con cambios mayores.
  3. La utilización de este método indiscriminadamente ha demostrado ser perjudicial y se asocia con sobretratamiento injustificado <sup>(35)</sup>

**Se puede seguir el protocolo de tratamiento en la primera visita (see and treat) cuando la revisión del propio material identifique CIN en la mayoría de especímenes extirpados.** Esto significa que se encuentra CIN en aproximadamente el 90% de las piezas de exéresis. Sólo en casos excepcionales se debería realizar un tratamiento en la primera visita cuando la citología sea de ASC-US o lesión de bajo grado.

**Evidencia.** Es práctica común tratar a las mujeres en la primera visita basándose en la citología y los resultados de la colposcopia. Esta práctica no resulta apropiada si la proporción de especímenes libres de CIN es alta, ya que se trataría de un tratamiento innecesario. Las clínicas que ofrecen tratamiento en primera visita tienen que revisar la proporción de casos con CIN. Se puede alcanzar el objetivo de + 90% siguiendo un protocolo selectivo.

- **Perspectivas futuras:**

En los últimos años, la evidencia científica ha dejado bien claro que el cáncer de cervix es la manifestación tardía de una infección persistente producida por tipos oncogénicos del HPV. La presencia del HPV es un factor necesario, pero no suficiente, para la aparición del cáncer. Por tanto, una prevención primaria que evite la infección por el HPV, como la vacuna frente al virus, sería un método ideal para evitar las lesiones precursoras y el cáncer.

Las vacunas pueden ser profilácticas (virus-like-particles obtenidas a partir de L1) y terapéuticas (péptidos derivados de los oncogenes E6 y E7)

Actualmente existen dos grandes líneas de estudio sobre las vacunas profilácticas basadas en VLP, pendientes de próxima comercialización.

#### **2.2.10. - Control de curación postratamiento de la CIN:**

El control de las pacientes tratadas por CIN2-3 es una parte muy importante y a menudo olvidada del programa de prevención. Su objetivo es el diagnóstico precoz de una posible persistencia o recidiva.

Tras una conización con asa por CIN2-3 se estima que entre el 5 y el 30% de los casos presentan una enfermedad residual o recurrente.

Una paciente tratada por CIN tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasivo que una mujer que no ha tenido CIN. A los 8 años después de tratar la CIN, el riesgo de cáncer

invasivo es 5 veces mayor que el de la población general. La histerectomía total no excluye del riesgo de recidiva en la cúpula vaginal, incluso a largo plazo.

- **Factores de riesgo de persistencia o recidiva:** Con independencia del grado del CIN, diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia: el tamaño de la lesión, la afección de los márgenes quirúrgicos, la edad, el estado inmunológico y la persistencia de la infección por el VPH postratamiento.

Por tanto, el estado de los márgenes se debe tener en cuenta como factor de riesgo en persistencia, pero por sí solo no justifica una reconización o histerectomía.

Algunos autores consideran la edad como factor de riesgo independiente de recidiva, que es más elevado en pacientes mayores de 50 años, opinión no compartida por otros.

- **Métodos diagnósticos y predictores de lesión residual o recurrente:** El concepto de fallo terapéutico está íntimamente ligado a la capacidad de poner de manifiesto la lesión intraepitelial, residual o recurrente, durante el control postratamiento. Los protocolos de seguimiento aceptados incluyen la citología o la combinación de citología y colposcopia cada 4-6 meses hasta tener 3 valoraciones consecutivas negativas. Después se recomienda el seguimiento anual. Sin embargo, la citología presenta una tasa de falsos negativos que limita su eficacia en el control de curación. <sup>(40)</sup>

Algunos protocolos de seguimientos postratamiento no incluyen la colposcopia, alegando que añade pocas ventajas a la citología. No obstante, otros autores, para aumentar la baja sensibilidad de la citología, aconsejan asociarla siempre a la colposcopia.

Actualmente, las pruebas para la identificación del ADN-VPH de alto riesgo también se han incorporado al seguimiento de estas pacientes. No antes de los 6 meses del tratamiento, muestra una excelente sensibilidad para la detección de lesión residual. Aunque la repetición de citologías aumenta su sensibilidad, no llega a alcanzar los valores que ofrece la determinación del ADN-VPH. Sin embargo, la baja especificidad de dicho test frente a la citología apoya la necesidad de efectuar un seguimiento de estas pacientes con ambas pruebas. <sup>(47)</sup>

La determinación del ADN-VPH ofrece un VPN cercano al 100% en la mayoría de los trabajos. Si la citología y el test del ADN-VPH son negativos a partir de los 6 meses del tratamiento, el riesgo de persistencia lesional es prácticamente nulo. La recidiva, en caso de que se reproduzca, es probable que se deba a una nueva reinfección. Si el test de ADN-VPH es negativo el nuevo control se puede realizar al año.

En estas pacientes se debe insistir en la necesidad de abandonar el hábito tabáquico por su conocido efecto en la persistencia de la infección por el VPH y el riesgo de progresión a cáncer.

En conclusión es aconsejable realizar el primer control en la misma unidad en la que se efectuó el tratamiento. Si los márgenes de la pieza de conización estaban libres de lesión, se realizará a los 6 meses postratamiento, pero si estaban afectados, se adelantará a los 3 meses. Se practicará una citología, una colposcopia y eventuales biopsias. Si la colposcopia no es valorable o los márgenes estaban afectados, se incluirá un estudio a partir de los 6 meses.

En las mujeres con ADN-VPH positivo con citología y colposcopia negativas se repetirá la citología y el test ADN-VPH a los 6 meses. Si ambas pruebas son negativas, se remitirá de nuevo a la paciente al programa de cribado, y si cualquiera de ella es positiva se realizará colposcopia. En presencia de LSIL en la citología y/o colposcopia - biopsia de CIN1, con estudio endocervical negativo, se planteará un tratamiento escisional o destructivo. Si la citología es de HSIL y/o la colposcopia > CIN2 y/o el estudio endocervical es positivo, se indicará una reconización. La histerectomía tiene unas indicaciones muy limitadas, sólo en casos con afección de 2 o 3 márgenes en mujeres sin deseo gestacional o si por circunstancias locales (atrofia o estenosis) es imposible su control. Asimismo, se indicará una histerectomía cuando haya otra enfermedad asociada. En cualquier caso, previo a la histerectomía, se debe valorar exhaustivamente la vagina para descartar una VaIN. **(ANEXO 7)**

#### **2.2.11. - Situaciones especiales:**

- **Adolescentes:** La conducta ante una citología anormal en adolescentes a menudo debe ser distinta de la adoptada en la población adulta. Es importante evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento, ya que la remisión de la CIN grados 1 y 2 es prácticamente constante a estas edades.

En estas edades es fundamental informar ampliamente sobre la prevención de las enfermedades de transmisión sexual, la historia natural de la infección por el VPH y prevenir el cáncer, empezando por la vacunación.

- **Inmunodepresión, VIH:** Las mujeres inmunodeprimidas a causa del VIH u otra enfermedad, o por estar sometidas a tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por el VPH, tanto en sus formas clínicas como subclínicas, y de que dichas lesiones sean más extensas y evolucionen más rápidamente. <sup>(48)</sup>.

La incidencia global de CIN en las mujeres VIH positivas varía entre el 10 y el 25%, por lo que es obligado realizar un cribado del cáncer de cuello uterino.

Las mujeres VIH con recuento de CD4 > 500/ul, citología normal y un test de DN-VPH negativo tienen un riesgo semejante a las mujeres de VIH negativas y deben seguir el mismo protocolo de cribado.

El protocolo de actuación para estas pacientes debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia, que se repetirá a los 6 meses. Si no se detecta ninguna alteración, se puede hacer controles anuales, aunque, según las condiciones inmunológicas de cada caso y las posibilidades diagnósticas, es preferible un seguimiento citológico y colposcópico semestral. En presencia de una citología anormal, siempre se debe realizar una colposcopia.

- **Gestación:** En la primera visita del embarazo se efectuará una citología a las gestantes que no han seguido a un correcto protocolo de cribado. La detección durante el embarazo del ADN-VPH en el cuello uterino o la vagina no debe modificar la conducta de control evolutivo ni el tipo de parto propuesto. Hay una baja respuesta inmunitaria frente el VPH durante los primeros 2 trimestres de la gestación. Pero esta respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa definitivamente en el postparto.

La pequeña biopsia dirigida mediante colposcopia está indicada en los casos en que sea necesario descartar invasión. Puede realizarse en cualquier momento de la gestación.

Debe restringirse al máximo la conización durante el embarazo. En ausencia de cáncer invasivo, debe recomendarse el parto vaginal, con control citológico y colposcópico posterior.

- **Adenocarcinoma in situ:** El adenocarcinoma in situ del cervix es una entidad poco frecuente, y se ha observado un aumento relativo de éste en la última década. Comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer escamoso, y el VPH16 es el tipo más frecuente en ambos. Sin embargo, el VPH18 es más frecuente en el adenocarcinoma que en el cáncer escamoso, especialmente en las mujeres jóvenes. Los VPH 16 y 18 están presentes en el 85% de los adenocarcinomas frente al 70% de los carcinomas. La edad media del adenocarcinoma cervical, en una serie española, fue de 45 años, mientras que la del AIS fue de 38 años.

El cribado citológico del AIS y el adenocarcinoma es más dificultoso que el de la CIN y el carcinoma epidermoide. Se confía que el empleo del test ADN-VPH en el cribado mejore su detección. Asimismo, la colposcopia en el AIS resulta de escaso valor, ya que la mayoría de las veces las imágenes anormales corresponden a lesiones escamosas. El legrado endocervical tiene una eficacia diagnóstica entre el 35 y el 75%, por lo que si es negativo no descarta la existencia de AIS.

El AIS de cervix plantea un reto importante, ya que afecta con frecuencia a mujeres jóvenes que desean preservar su fertilidad. Para algunos autores, la recurrencia postratamiento es relativamente baja, y el riesgo de adenocarcinoma evasivo en el seguimiento es raro, por lo que aceptan un tratamiento conservador mediante conización, si los márgenes quirúrgicos son negativos. Sin embargo, el valor pronóstico de los márgenes del cono parece limitado. En 15 series publicadas, la presencia de AIS residual en la pieza de histerectomía fue del 22% si los márgenes de la conización estaban libres. La presencia de márgenes quirúrgicos negativos no excluye en su totalidad la posibilidad de recidiva. Y una vez cumplidos sus deseos genésicos, es aconsejable realizar una histerectomía.

- **Neoplasias multicéntricas:** Es frecuente la asociación de neoplasias del Tracto Genital Inferior en distintas localizaciones anatómicas que derivan embriológicamente del mismo epitelio anogenital, como el cuello, la vaginal, la vulva y el área perianal (PAIN). Aproximadamente un 5-10% de mujeres con CIN tiene una neoplasia en otra localización, la mitad de forma sincrónica. A la inversa, entre un 50 y un 60% de los casos con VIN o VaIN tienen una CIN sincrónica o metacrónica. Cuando se diagnostica una neoplasia en cualquier localización se ha de explorar minuciosamente todo el TGI. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y, además del VPH, estaría en relación con la infección por el VIH, inmunodepresión y hábito tabáquico. La asociación de CIN y VIN es más frecuente en jóvenes, mientras que en las mayores es el CIN y VaIN.

El desarrollo tardío de cáncer vaginal después de histerectomía por CIN obliga a continuar el cribado citológico en estas mujeres.

El tratamiento de las neoplasias multicéntricas depende de su localización. En general, en el cuello se realiza tratamiento escisional con asa, en la vagina se prefiere el tratamiento tópico con 5-fluorouracilo y la vaporización con láser, y en la vulva la

exéresis cutánea asociada con láser en las lesiones extensas. Estas pacientes requieren un seguimiento a largo plazo. La tasa de lesión residual o recurrencia es elevada, del 43,5% en una serie reciente (49).

# ANEXOS

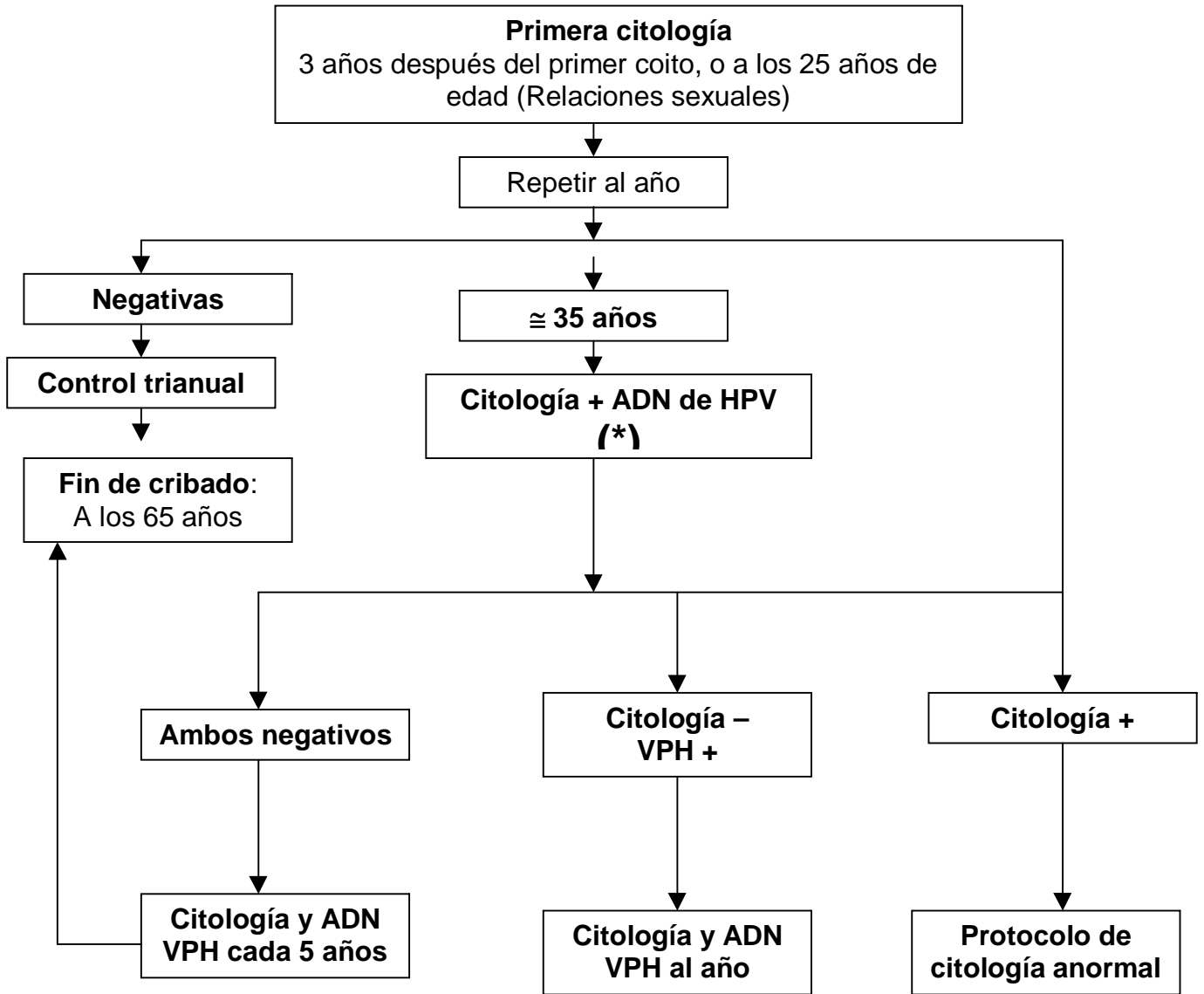
## ANEXO 1.

### CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA, BETHESDA 2001

- ◆ **Idoneidad de la muestra**
  - ◆ Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales ó metaplásicas)
  - ◆ Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo)
  - ◆ Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo)
  - ◆ Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales (especificar el motivo)
- ◆ **Categorización general (opcional)**
  - ◆ Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
  - ◆ Células epiteliales anormales
  - ◆ Otras normales en mujeres
- ◆ **Interpretación/ resultado**
  - ◆ Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
  - ◆ Organismos
    - ◆ Tricomonas vaginalis
    - ◆ Hongos morfológicamente compatibles con Candida
    - ◆ Flora sugestiva de vaginosis bacteriana
    - ◆ Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces
    - ◆ Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple
    - ◆ Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)
      - ◆ Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica), radiación, DIU
      - ◆ Células glandulares posthisterectomía
      - ◆ Atrofia
  - ◆ Células epiteliales anormales
    - ◆ Células escamosas
      - ◆ Células escamosas atípicas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US) no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)
      - ◆ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), incluye: cambios por virus del papiloma humano, displasia leve, CIN I
      - ◆ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), incluye: cambios por displasia moderada y grave, carcinoma in situ, CIN II y CIN III
      - ◆ Carcinoma escamoso
  - ◆ Células glandulares
    - ◆ Células glandulares atípicas (AGC), especificar endocervical, endometrial o sin especificar
    - ◆ Células glandulares atípicas, posible neoplasia (AGC-N) especificar endocervical o sin especificar
    - ◆ Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)
    - ◆ Adenocarcinoma
    - ◆ Otros
    - ◆ Células endometriales normales en mujer de 40 años
- ◆ **Lectura automatizada y técnicas auxiliares (Incluir si precisa)**
- ◆ **Notas didácticas y sugerencias (opcional)**

**ANEXO 2**

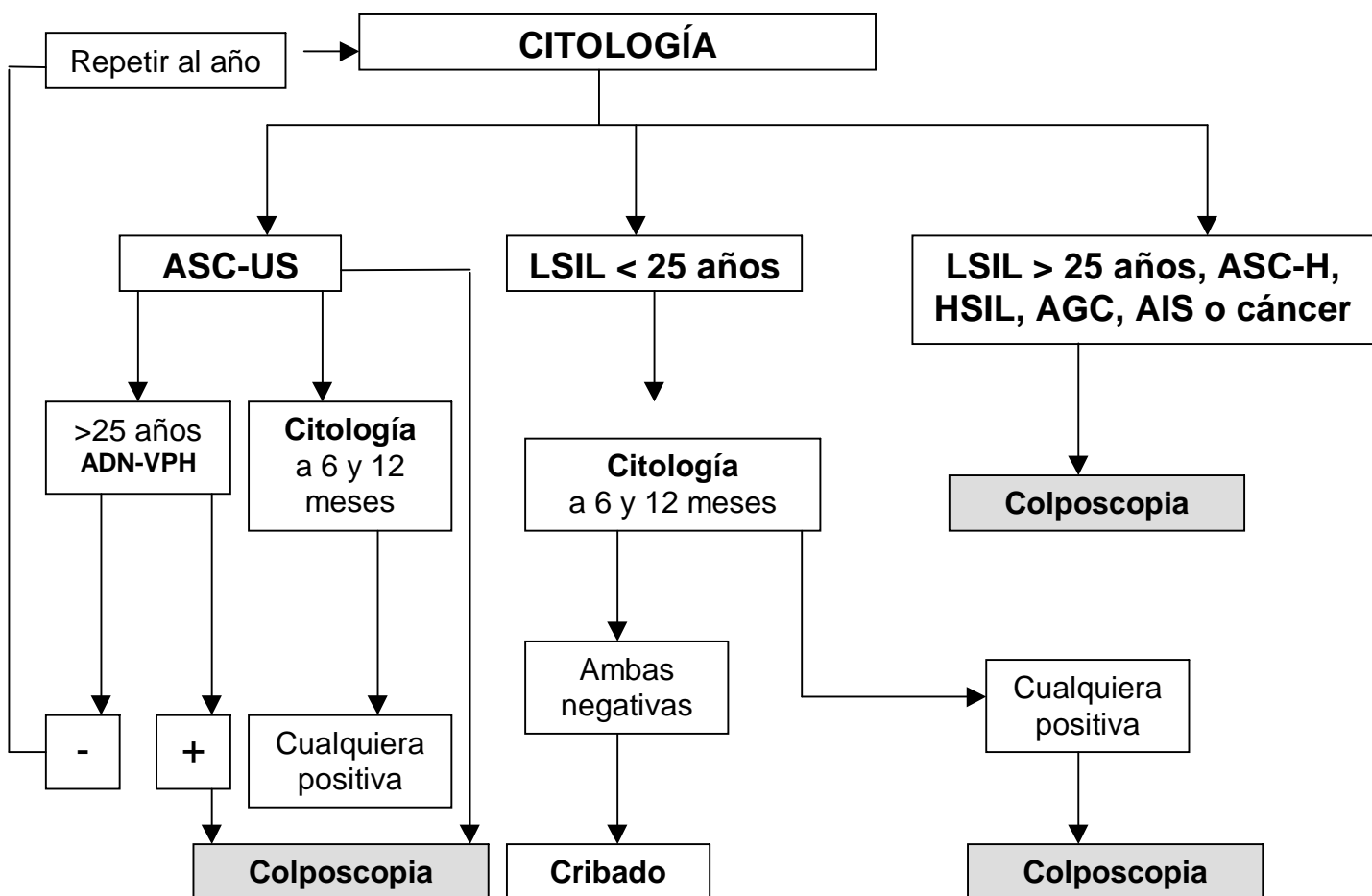
**PROTOCOLO DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO**



**(\*)** Opción sujeta a la disponibilidad del test del ADN del VPH

**ANEXO 3.**

**INDICACIONES CLÍNICAS DE LA COLPOSCOPIA  
DOCUMENTOS DE CONSENSO. SEGO 2006**



Puig Tintoré et al. Progresos de Obstetricia y Ginecología Volumen 49, 2006 Extraordinario 2

## **ANEXO 4**

### **NOMENCLATURA COLPOSÓPICA. BARCELONA 2002.**

#### **I. Hallazgos colposcópicos normales**

- 1 Epitelio escamoso original
- 2 Epitelio columnar
- 3 Zona de transformación
  - 3.1 Tipo 1: localizada en el ectocervix, totalmente visible (pequeña o grande)
  - 3.2 Tipo 2: con componente endocervical, totalmente visible (pequeña o grande)
  - 3.3 Tipo 3: con un componente endocervical, no visible totalmente (pequeña o grande)

#### **II. Hallazgos colposcópicos anormales**

- A. Epitelio acetoblanco
- B. Punteado
- C. Mosaico
- D. Negatividad al yodo
- E. Vasos atípicos

#### **III. Características colposcópicas sugestivas de lesión de bajo grado (cambios menores)**

- A. Superficie lisa con borde externo irregular
- B. Cambio acetoblanco mínimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez
- C. Yodo positivo débil, a menudo parcialmente moteada
- D. Punteado fino y mosaico fino y regular

#### **IV. Características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (cambios mayores)**

- A. Superficie generalmente lisa con borde exterior bien definido
- B. Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lentamente (blanco de ostra)
- C. Color acetoblanco denso en los orificios glandulares
- D. Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco
- E. Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tamaños
- F. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular

#### **V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo**

- A. Superficie irregular, erosiva o ulcerada
- B. Cambio acetoblanco denso
- C. Punteado y mosaico extenso e irregular
- D. Vasos atípicos

#### **VI. Colposcopia insatisfactoria**

- A. Unión escamo-cilíndrica no visible
- B. Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida la valoración
- C. No se visualiza el cervix

#### **VII. Hallazgos misceláneos**

- A. Condilomas
- B. Queratosis
- C. Erosión
- D. Inflamación
- E. Atrofia
- F. Deciduosis
- G. Pólipos

## **ANEXO 5.**

### **PAUTAS EUROPEAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL**

**1. No hay ninguna técnica quirúrgica conservadora que sea claramente más efectiva que otras para tratar y erradicar la neoplasia cervical intraepitelial (CIN).**

**2. Las técnicas destructivas solamente son adecuadas cuando:**

- . se puede visualizar la totalidad de la zona de transformación
- . no hay evidencia de anormalidad en el epitelio glandular
- . no hay evidencia de enfermedad invasiva
- . no hay discrepancia entre citología e histología

**3. La crioterapia debería utilizarse solo para lesiones de bajo grado (cambios por VPH y CIN 1) mediante la técnica de doble congelación.**

**4. Cuando se utiliza el tratamiento mediante técnicas de exéresis, se debería intentar por todos los medios eliminar la lesión en un solo espécimen.** El informe histológico ha de registrar las dimensiones del espécimen y el estado de los márgenes de resección en cuanto a la enfermedad intraepitelial o invasiva.

**5. En las lesiones ectocervicales, las técnicas de exéresis deberían extirpar el tejido en una profundidad mayor de 8 mm.**

**6. Se puede seguir el protocolo de tratamiento en la primera visita (see and treat) cuando la revisión del propio material identifique CIN en la mayoría de especímenes extirpados.** Sólo en casos excepcionales se debería realizar un tratamiento en la primera visita cuando la citología resulta ser de ASC-US o lesión de bajo grado.

**7. Las CIN que se extienden hasta los márgenes de resección en la exéresis con asa tienen una mayor incidencia de recidiva pero esto no justifica repetir la exéresis siempre y cuando:**

- se visualice toda la zona de transformación
- no haya evidencia de anormalidad del epitelio glandular
- no haya evidencia de enfermedad invasiva
- las mujeres sean menores de 50 años

**8. Las mujeres mayores de 50 años con una exéresis incompleta de la CIN en el margen endocervical, mediante LLETZ, tendrían que repetir la exéresis para intentar obtener márgenes negativos.**

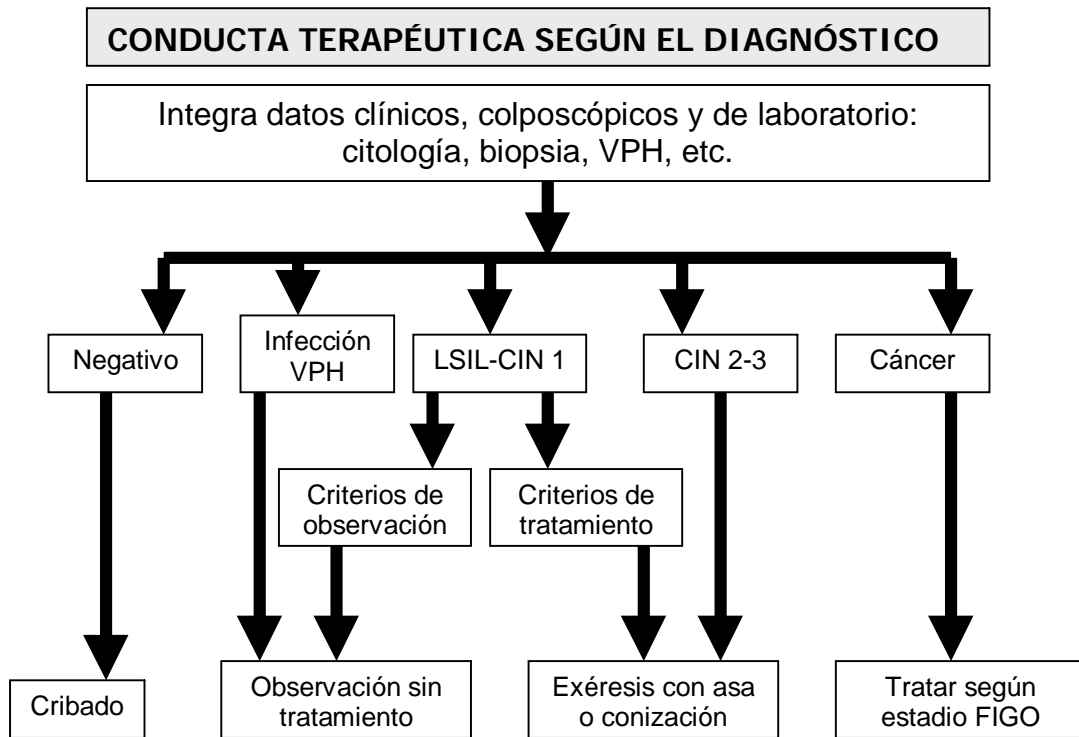
**9. Las mujeres con adenocarcinoma in situ o atipia de células glandulares pueden ser sometidas a una exéresis local, si desean seguir fértiles.** La exéresis incompleta en el margen endocervical requiere un procedimiento de escisión adicional, para obtener márgenes negativos y excluir la posibilidad de enfermedad invasora oculta.

**10. El cáncer escamoso microinvasivo en estadio FIGO Ia1 puede tratarse mediante técnicas de exéresis si:**

- Los márgenes de escisión están libres de CIN y enfermedad invasiva. Si se extirpa la lesión invasiva pero la CIN se extiende hasta el margen del corte, debe realizarse una nueva exéresis a fin de confirmar la eliminación de la CIN y excluir toda posible invasión. Esta conducta debe seguirse incluso si se plantea una histerectomía, para descartar una enfermedad invasiva oculta que requiriera cirugía radical.
- Un patólogo especializado en ginecología ha examinado la histología

**ANEXO 6.**

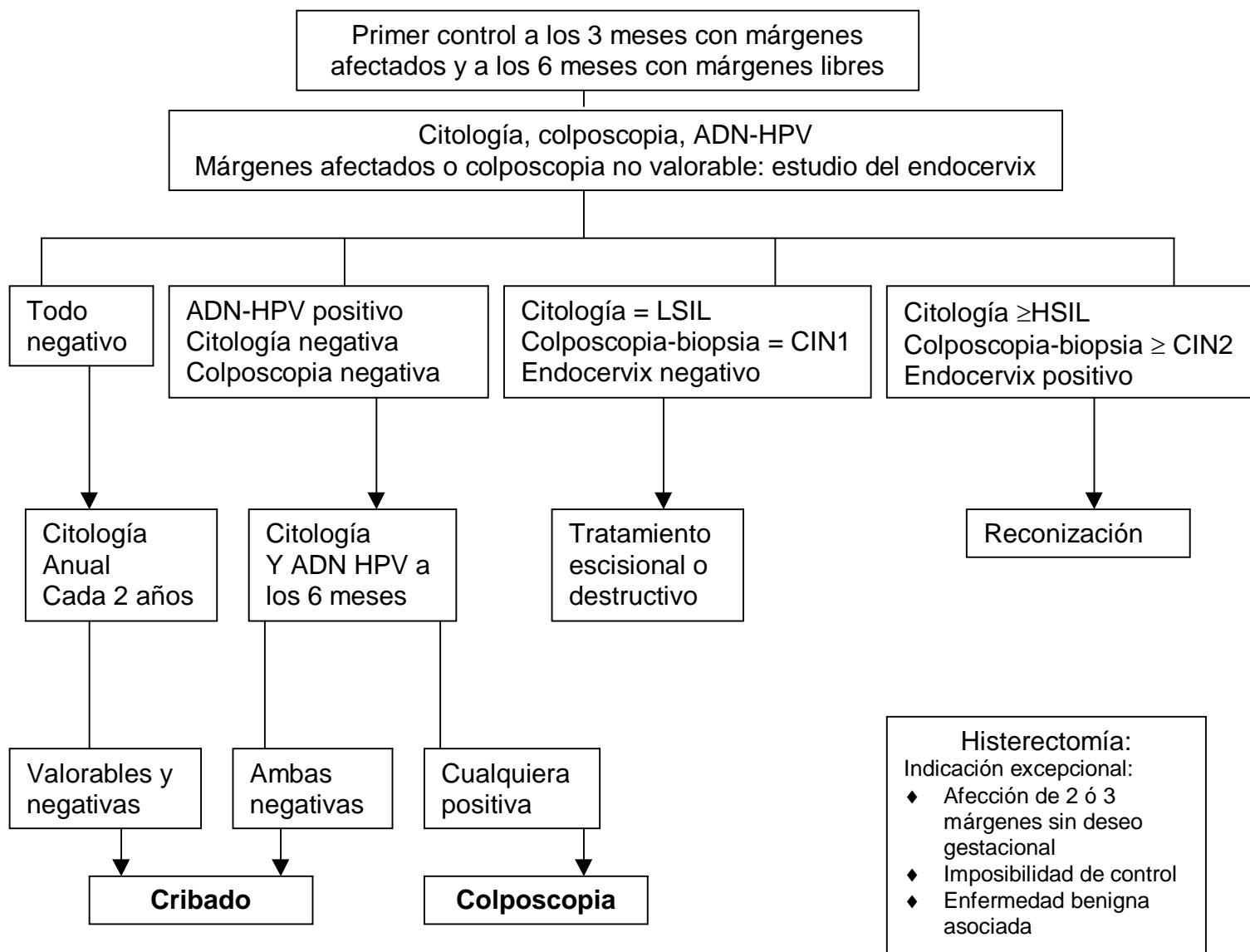
**CONDUCTA TERAPÉUTICA SEGÚN EL DIAGNÓSTICO  
DOCUMENTOS DE CONSENSO SEGO 2006.**



<b>Criterios de conducta terapéutica ante LSIL – CIN 1</b>		
	<b>Observación</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Edad (años)</b>	< 35	≥35
<b>Citología-biopsia</b>	Concordante	Discordante
<b>Colposcopia</b>	Satisfactoria	Insatisfactoria
<b>Cambios colposcópicos</b>	Menores	Mayores
<b>Extensión de la lesión</b>	Limitada	Extensa
<b>Localización lesional</b>	Periférica	Central
<b>Endocervix</b>	Libre	Afectado
<b>Seguimiento</b>	Posible	Imposible
<b>Persistencia &gt; 2 años</b>	No	Sí

**ANEXO 7.**

**CONTROL POST-TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CERVICAL  
INTRAEPITELIAL**



## **BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Anderson GH, Benet JL, Le Riche JC et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: a review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1-4).
- <sup>2</sup> Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adaami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71: 159-165
- <sup>3</sup> Anderson GH, Benet JL, Le Riche JC et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: a review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1-4).
- <sup>4</sup> Bosch FX, de Sanjosé S, Prats L, Quintana, MJ. Epidemiología y factores etiológicos del cáncercérvico-uterino. *Ginedips* 1998;1(1): 51-7.
- <sup>5</sup> González JR, Moreno V, Borrás JM, Soler M, Kogevinas M, Peris M, et al. Estimación del cáncer en España en el período 1993-1996. XVIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. 25-27 de octubre Madrid, 2000
- <sup>6</sup> Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII IARC Scientific Publication N° 36. Lyon: IARC; 2000
- <sup>7</sup> Lopez-Abente G et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte. Madrid: Instituto de Carlos III; 2002
- <sup>8</sup> Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19
- <sup>9</sup> Clifford GM, Smith JS, Plumier M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 88(1): 63-73
- <sup>10</sup> Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(5): 1157-64
- <sup>11</sup> Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; (31): 3-13
- <sup>12</sup> Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM, Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health*. 2001; 91: 947-52
- <sup>13</sup> Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjosé S et al, por el IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-12
- <sup>14</sup> Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 485-90
- <sup>15</sup> Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: VPH in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24S3:S1-S10. Epub 2006 Jun 23
- <sup>16</sup> Cortes J. Estrategias de cribado de cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48 Supl 1: 228-30
- <sup>17</sup> US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for cervical cancer. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfcerv.htm>.
- <sup>18</sup> Molden T, Nygard JF, Kraus I, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: a 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL pap smear. *Int J Cancer*. 2005;114:973-6
- <sup>19</sup> Ho GY, Bierman R, Beardsley I et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-8n.
- <sup>20</sup> Soller KL. Cervical cytology screening and evaluation. *Obstet Gynecol*. 2005;106:391-7
- <sup>21</sup> European guidelines for quality assurance in cervical screening. 2003. [www.cancer-network.de/cervical/cerv\\_guidelines.htm](http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm)
- <sup>22</sup> Torrejón R. Factores de riesgo de cáncer uterino. Estrategias de prevención. *Salud Total de la Mujer*. 2002; 4:23-31
- <sup>23</sup> IARC. Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005
- <sup>24</sup> Feng Q, Kiviat NB. New and surprising insights into pathogenesis of multicentric squamous cancers in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97: 1798-9
- <sup>25</sup> Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Manual de colposcopia básica. Pulso Ediciones SL. Barcelona 2002. Disponible en [www.aepcc.org](http://www.aepcc.org).
- <sup>26</sup> Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur. J Gynaecol Oncol*. 2002; 23:269-277.
- <sup>27</sup> Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:516-523.
- <sup>28</sup> Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. por el Nomenclature Committee of the IFCCP. International Terminology of Colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2003;101: 175-177.
- <sup>29</sup> A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393-1400.
- <sup>30</sup> Kadish AS, Burk RD et al. Human papillomavirus of different types in pre-cancerous lesions of the uterine cervix: histologic, immunocytochemical and ultra-structural studies. *Hum Pathol* 1986; 17: 384-392
- <sup>31</sup> Willett GD, Kurman RJ. Correlation of the histological appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. *Mt J. Gynecol Pathol* 1989; 8: 18-25.
- <sup>32</sup> Wright TC, Ferenczy AF, Kurman RJ. Precancerous lesions of the cervix. En: Kurman RJ. Ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th Ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 253-354.
- <sup>33</sup> Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002; 287: 2114-2112.
- <sup>34</sup> Johnson LD, Nickerson RJ. Epidemiologic evidence for spectrum of change from dysplasia through carcinoma in situ to invasive cancer. *Cancer* 1968, 22: 901-914.

- 
- <sup>35</sup> Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993, 12: 186-192.
- <sup>36</sup> Howard L, Erickson cc. A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma.
- <sup>37</sup> Gusberg SB, Moore DB. The clinical pattern of intraepithelial carcinoma of the cervix and its pathologic background. *Obstet Gynecol* 1953, 2: 1-14.
- <sup>38</sup> Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973, 8: 301-328.
- <sup>39</sup> Schenck U . Management of the patient with an abnormal cervical smear. European guidelines for for quality assurance in cervical screening. 2003. <http://www.cancer-network.de/cervical/sp-index.htm>.
- <sup>40</sup> Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. Por el Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287: 2114-2119.
- <sup>41</sup> Wriht T, Massard L.S, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355.
- <sup>42</sup> Wriht T, Massad L.S, Dunton CH., et al . 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-345.
- <sup>43</sup> Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJ, Van der Brule AJ, et al. Cytological regresión and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-1783.
- <sup>44</sup> Wright T, Cox T, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with Cervical Intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:295-304.
- <sup>45</sup> Puig-Tintoré LM. Historia natural de la infección por el VPH como base de la conducta clínica. En: Puig- Tintoré LM y Andía Ortiz D, editores. *Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005*. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2006:46-49.
- <sup>46</sup> Guido R, Schiffman M, Solomon D, et al. por el ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: A two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188: 1401-1405.
- <sup>47</sup> Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, et al. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 2003;91:149-153.
- <sup>48</sup> Vidart J.A., Cristóbal I, Coronado P, et al. Tratamiento y seguimiento de las lesiones producidas por el virus del papiloma humano. *Folia Clinica Obstet Ginecol*. 2007;nº 62: 49-56.
- <sup>49</sup> Ait Menguellet S, Collinet P, Debargue VH, et al. Management of multicentric lesions of the lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006.