

**Comité de Consensos Federación Argentina de**

**Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

**F.A.S.G.O.**

**Escuela FASGO**

**Consenso de Ginecología**

## **“Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello uterino”**

***Presidenta:*** Dra. Myriam Perrotta

Jefa de Sección Ginecología Oncológica Servicio de  
Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires  
Ex presidenta Sociedad Argentina de Patología del  
Tracto Genital Inferior y Colposcopia

***Coordinador:*** Dr. Diego Häbich

Jefe de Sección Patología del tracto genital inferior  
Hospital Alemán de Buenos Aires

**Expertos Participantes**

**-Dra. Juana Elida Mauro (Buenos Aires)**

Jefa de Servicio de Tracto Genital Inferior y Colposcopia Hospital Carlos G. Durand CABA.  
Miembro comisión directiva Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia  
Miembro Board of Governors of the International Society of Cryosurgery.

**-Prof. Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires)**

Profesor Titular de Ginecología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires  
Director del Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital  
Inferior y Colposcopia, Hospital de Clínicas José de San Martín,

Universidad de Buenos Aires.  
Ex Presidente de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC).

**-Dra. Alejandra Maciel (Buenos Aires)**

Médica del Servicio de Patología del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia  
Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia  
Profesor Adjunto de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador  
Docente a cargo de Patología de la UDH del Hospital Rivadavia - Facultad de Medicina - UBA

**-Dra. Alejandra Di Gregorio (Santa Fe)**

Miembro del Servicio de Ginecología  
Sección Patología del Tracto Genital Inferior y Oncología Pelviana Hospital Centenario, Rosario  
Docente Cátedra de Ginecología Universidad Nacional de Rosario

**-Dra. Patricia Cingolani (Bariloche)**

Médica especialista en Tocoginecología  
Presidente del Capítulo Bariloche de la Soc. Argentina de PTGI.  
Coordinadora área Ginecología de la Escuela FASGO  
Presidente de S.O.G.Bariloche

**-Dr. Pablo Agustín Apás Pérez de Nucci (Tucumán)**

Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla  
Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires  
Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria Facultad de Medicina Universidad Nacional de Tucumán.

**Índice**

		Página
Introducción		4
Material y Métodos		5
Documento Definitivo		7
Referencias Bibliográficas		17
Anexos		26
	Mail de Invitación a participantes	27
	Cuestionario	29

## **Introducción**

El cáncer de cuello uterino (CCU), el segundo de cáncer ginecológico más frecuente en la población femenina, se encuentra en la actualidad en un punto de inflexión en cuanto a su control por dos motivos fundamentales<sup>1</sup>.

Por un lado, las proyecciones con respecto a esta patología nos indican que a pesar de los esfuerzos, el simple crecimiento y envejecimiento de la población generará un aumento en la mortalidad del mismo de aproximadamente un 25% en los próximos 10 años. Más notorio resulta aún evaluar que del total de defunciones, el 88% de estas se producen en países en desarrollo, cifra que llegará al 98% para el año 2030, de mantenerse las tendencias actuales.<sup>1,2,3</sup> En la Argentina, durante el año 2013 se diagnosticaron 4,956 casos y murieron 2,127 mujeres anualmente a causa de esta enfermedad.<sup>4</sup>

La evolución en el conocimiento con respecto a la etiología e historia natural, como así también el desarrollo y aplicación de nuevas herramientas y estrategias de prevención, dio origen a cambios en los paradigmas existentes y la manera de pensar esta patología. Las experiencias existentes en el mundo de programas para prevención y control del cáncer cervical, nos han demostrado que esta es una entidad oncológica que puede ser exitosamente prevenida, diagnosticada y tratada.<sup>1</sup>

El avance en los conocimientos actuales acerca de la biología del virus del papiloma humano y su rol crítico en la génesis de esta enfermedad no solo han permitido introducir significativos cambios en el área preventiva, de la pesquisa y de diagnóstico de pacientes, sino también en todo lo asociado tanto a los aspectos de tratamiento y manejo de pacientes con infecciones asociadas al virus de VPH como así también el de pacientes con lesiones precursoras.

Los profesionales involucrados en la prevención del CCU enfrentan desafíos importantes basados en la necesidad de lograr un cuidado actualizado pero también adaptado a las diferentes condiciones de trabajo de cada centro. Por todo lo antes mencionado, la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia propuso el desafío de actualizar en un documento los cambios más importantes en materia de manejo de los pacientes con lesiones asociadas a la presencia del virus del papiloma humano (VPH). Es intención del grupo de redactores la de

generar un documento para los profesionales involucrados en la atención de pacientes con lesiones intraepiteliales brindando información actualizada y con suficiente soporte científico, pero adaptando los conceptos y criterios a las diferentes realidades planteadas en la prevención del cáncer de cuello uterino en nuestro país.

### **Material y Métodos**

Durante el mes de mayo del año 2014, el comité consensos de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (F.A.S.G.O.) a través de su escuela F.A.S.G.O. designó a la Dra. Myriam Perrotta como Presidenta y al Dr. Diego Häbich como coordinador del consenso de Ginecología FASGO 2014 “Manejo de Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino”.

Posterior a la aceptación de sus cargos, el presidente y coordinador y las autoridades de FASGO, designaron un panel de expertos constituido por un grupo de profesionales de destacada trayectoria en el tema pertenecientes a diferentes sociedades provinciales y nacionales. Los profesionales considerados en el desarrollo del presente documento fueron:

**-Dra. Juana Elida Mauro (Buenos Aires)**

Jefa de Servicio de Tracto Genital Inferior y Colposcopia Hospital Carlos G. Durand CABA.  
Miembro de la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia  
Miembro Board of Governors of the International Society of Cryosurgery.

**-Prof. Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires)**

Profesor Titular de Ginecología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires  
Director del Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital Inferior y Colposcopia,  
Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.  
Ex Presidente de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC).

**-Dra. Alejandra Maciel (Buenos Aires)**

Médica del Servicio de Patología del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia  
Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia  
Profesor Adjunto de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador  
Docente a cargo de Patología de la UDH del Hospital Rivadavia - Facultad de Medicina – UBA

**-Dra. Alejandra Di Gregorio (Santa Fe)**

Miembro del Servicio de Ginecología  
Sección Patología del Tracto Genital Inferior y Oncología Pelviana Hospital Centenario, Rosario  
Docente Cátedra de Ginecología Universidad Nacional de Rosario

**-Dra. Patricia Cingolani (Bariloche)**

Médica especialista en Tocoginecología  
Presidente del Capítulo Bariloche de la Soc. Argentina de PTGI.  
Coordinadora área Ginecología de la Escuela FASGO  
Presidente de S.O.G.Bariloche

**-Dr. Pablo Agustín Apás Pérez de Nucci (Tucumán)**

Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla  
Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires  
Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria  
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Tucumán.

Posterior a la aceptación de sus cargos, cada experto recibió vía correo electrónico un cuestionario compuesto por 12 preguntas las cuales abarcan los aspectos más importantes a considerar respecto del manejo de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino con una fecha tope de devolución de respuestas (Anexo).

Se solicitó a los expertos respondan a las mismas utilizando la mejor evidencia disponible y desarrollando una base de referencias bibliográficas para cada respuesta a los fines de servir de guía a los lectores interesados, como así también un archivo de lecturas recomendadas. Por otro lado se solicitó brevedad en la confección de las respuestas y el desarrollo de una terminología uniforme a los fines de homogeneizar criterios. A tal fin, se sugirió el uso de 5 términos que permiten demostrar el nivel de sustento de las diferentes aseveraciones. Los términos sugeridos fueron los siguientes:

<b>Recomendado</b>	Buena evidencia que apoya su uso cuando solo existe una opción
<b>Preferible</b>	La opción es la mejor (o una de las mejores) cuando existen múltiples opciones.
<b>Aceptable</b>	Una de múltiples opciones cuando existe evidencia tanto que indica que otra opción es superior o cuando no existen datos que favorezcan ninguna opción en particular
<b>No recomendado</b>	Evidencia débil en contra de su uso y riesgo marginal de consecuencias adversas.
<b>Inaceptable</b>	Buena evidencia en contra de su uso.

Al momento de recepción de las respuestas de los expertos, la presidente y el coordinador en conjunto con los expertos, desarrollaron un documento definitivo que sintetiza la evidencia aportada por los participantes. El mismo fue puesto a consideración de las autoridades del comité de consensos de FASGO para luego ser presentado en sesión plenaria durante el desarrollo del XXIX Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO – Tucumán 2014 a desarrollarse los días 8, 9 y 10 de octubre del año 2014. La actividad fue considerada como espacio docente prioritario dentro del programa científico del congreso asegurando la participación de por lo menos el 70% de los expertos incluidos y de la mayor cantidad posible de especialistas nacionales con la finalidad de ser puesto a consideración, aceptándose aportes o modificaciones antes de ser aprobado y publicado permitiendo que sus conclusiones logren alcance nacional. Durante el momento de la discusión se aceptaron sugerencias y aportes que según consideración de los redactores podrán ser incluidas en el documento definitivo.

### **Documento definitivo**

## Pregunta N°1

**¿Cuáles son los parámetros que en su opinión deben considerarse para ponderar el riesgo individual de una paciente de tener un cáncer de cuello uterino y establecer las conductas terapéuticas?**

El factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer cervicouterino (CCU) es la **infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo** (siendo el riesgo mayor para los tipos virales VPH 16 y 18). Es causa necesaria pero no suficiente para la producción del CCU. Requiere de **cofactores** tales como: inicio relaciones sexuales a edad temprana, alto número de parejas sexuales, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, consumo de anticonceptivos orales por más de 5 años, multiparidad, **alteraciones inmunológicas** (Infección por virus de inmunodeficiencia Humana (HIV), terapéuticas inmunosupresoras y patologías inmunodepresoras, etc.), y/o historia de tamizaje insuficiente.

Son considerados **factores de riesgo individuales para CCU ante una Lesión intraepitelial (LIE)**: el antecedente de LIE alto grado pavimentosa o glandular y el antecedente de tratamientos previos por LIE no especificado. Así como el tratamiento previo de Neoplasia intraepitelial anal, vaginal, vulvar y otros cánceres invasores relacionados con el VPH.

Estos factores deben ser considerados en **el enfoque terapéutico** en asociación con la edad (tasa anual estimada (TAE) CCU USA: 1,6/100000 mujeres de 20-25 a), el deseo reproductivo, embarazo en curso, el grado, características de la lesión del cuello uterino y los antecedentes terapéuticos previos.

Tan importante como el diagnóstico de LIE son la falta de acceso a la atención hospitalaria y la pobreza que impactan en el acceso al tratamiento y seguimiento a largo plazo, los cuales se ven frecuentemente obstaculizados por aspectos geográficos, culturales, educativos y socioeconómicos, lo cual representa un factor de riesgo adicional a ser considerado.

## Pregunta N°2

**¿Cuál considera es la conducta de manejo más apropiada para una lesión intraepitelial de bajo grado?**

La conducta más apropiada para el manejo de las LIE de bajo grado es el seguimiento dada su elevada tasa de regresión espontánea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en mujeres en edad reproductiva).

No requiere tratamiento, especialmente en mujeres jóvenes < 30 años. **Preferible**

Su diagnóstico en muestra endocervical citológica o histológica, no modifica la conducta cuando existe correlación colpo-cito-histológica (CCH).

**¿Cómo se realiza el seguimiento?**

El seguimiento es cito-colposcópico semestral por 2 años, re-evaluar la lesión cumplido ese plazo para determinar conducta. De contar con test molecular es recomendable realizarlo cada 12 meses en población de más de 30 años.

La tipificación viral no tiene ningún rol en la decisión de terapéutica vs seguimiento.

En pacientes de menos de 30 años, la prueba de VPH no es recomendable por su elevada tasa de positividad (86%), lo cual le resta especificidad para el diagnóstico de lesión precursora.

### ¿En qué casos decidiría el tratamiento?

- Lesiones con discordancia colpo-cito-histológica (especial atención a situaciones de citología de alta sospecha)
- Agravamiento de la lesión en los controles cito colposcópica
- En pacientes con diferentes estados de inmunosupresión el tratamiento debe ser considerado en base al contexto individual de la paciente.
- Falta de adherencia al seguimiento.
- Mujeres mayores de 30 años con lesiones que abarcan los 4 cuadrantes por su coexistencia con lesión de alto grado de hasta un 10%.

*Nota 1:* Si bien el condiloma acuminado no es estrictamente una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), constituye una indicación de tratamiento, porque cuando se localiza en cuello y/o vagina, a cualquier edad, debe ser tratado para disminuir la infectividad y posible diseminación viral. Además de constituir una causa de discordancia CCH, habiendo evidencia de diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (SIL AG) subyacente ocasionalmente.

*Nota 2:* no existen pautas específicas en la literatura respecto a los criterios necesarios para definir persistencia de lesiones que permitan definir la necesidad de tratamiento.

### ¿Cuáles considera son las indicaciones de biopsia ampliada en este grupo?

Se indica biopsia ampliada ante discordancia colpo-cito-histológica con sospecha de mayor lesión, LIE bajo grado histológica precedidas por citología ASC-H+, H-SIL o AGC, dado el mayor riesgo de CIN 2+ a 5 años.

Esta indicación debe ser cuidadosamente evaluada en población < de 25 años.

#### Pregunta N°3

### ¿Cuáles considera la o las conductas de manejo ante lesiones intraepiteliales de alto grado?

Es recomendable el tratamiento de las LIE alto grado.

**Recomendado**

En el CIN III el manejo standard es la resección de acuerdo a la lesión colposcópica y al tipo de zona de transformación

**Preferible**

Tanto los tratamientos destructivos como escisionales son aceptables en las LIE de alto grado, pero se recomienda el tratamiento escisional, ya que permite la evaluación histológica de la pieza.

Podría indicarse tratamiento destructivo en pacientes que reúnan ciertos criterios:

- Lesiones pequeñas
- Unión escamo-columnar visible
- Endocervix negativo
- Concordancia colpo cito histológica

### ¿Existen poblaciones especiales de pacientes en las que sugeriría alguna conducta diferencial?

Las poblaciones a considerar son el embarazo y las mujeres < 25 años.

Durante el embarazo, en ausencia de sospecha de invasión la conducta es el seguimiento cito-colposcópico. Es recomendable re-evaluar cito-colposcópicamente luego de las 6 semanas post-parto.

Los procedimientos escisionales son recomendables solo ante sospecha invasión.

En mujeres jóvenes <25 a, ante neoplasia intraepitelial cervical grado II (CIN II) y unión escamo-columnar visible en función de su alta tasa de regresión, superiores al 60% en dos años, el seguimiento citocolposcópico semestral por 2 años es una conducta recomendable, mientras que CIN III y/o unión escamo-columnar no visible completamente es recomendable el tratamiento.

#### **¿Existe alguna indicación para el uso de esquemas de una sola visita, obviando la biopsia dirigida?**

Los esquemas de visita única, son solo considerables en centros especializados y bajo estricto monitoreo de resultados. En nuestro medio, debemos optimizar el trípole diagnóstico cito-colpo-histológico.

En el contexto de programas organizados de países de bajos recursos, “screen and treat” (tamizar y tratar), como esquema de única visita, es una opción aceptable. También podrían hacerse, en lugares de recursos medios cuando la sospecha colposcópica es muy alta y/o tenga antecedentes de citologías  $\geq$  ASC-H y lesión visible, ante la imposibilidad de completar el trípole diagnóstico.

#### Pregunta N°4

#### **¿Cuál considera es el rol actual de la conización quirúrgica clásica y la histerectomía en el tratamiento de una lesión intraepitelial de cuello?**

La indicación actual de la clásica conización quirúrgica, se limita a la sospecha de invasión y la patología glandular, sin embargo este criterio debe ser adaptado a la disponibilidad de recursos técnicos y humanos.

En la actualidad, si bien se ha sugerido que el volumen del espécimen es menor en los conos por radiofrecuencia vs quirúrgicos, la realización de una conización con asa o microaguja de L no se encuentra contraindicada en manos expertas y garantizando una pieza quirúrgica satisfactoria. Respecto de la histerectomía, la misma no es considerada un tratamiento primario del SIL de AG y sería solo considerable en lesión glandular evidenciable en la pieza de conización (adeno carcinoma in situ) teniendo en cuenta la paridad y edad de la paciente y cuando no es posible técnicamente un nuevo procedimiento escisional en lesiones de AG.

#### Pregunta N°5

#### **Respecto de los tratamientos ablativos o destructivos utilizados para el tratamiento de Lesiones Intraepiteliales, ¿Qué opciones considera válidas en la actualidad?. De indicarlos, ¿cuáles son los criterios de selección de pacientes?.**

Los tratamientos destructivos utilizados actualmente son la crioterapia, la electrofulguración, y el láser. Siendo los dos primeros los de mayor difusión en nuestro medio.

Los criterios de selección de pacientes son:

- Zona de transformación tipo I
- Concordancia cito-colpo-histológica
- Ausencia de sospecha de patología glandular y/o invasora
- Posibilidad de seguimiento

Los mismos No deben ser indicados en recurrencias post tratamientos del SIL

## ¿Existe un rol de estas terapias en pacientes con Lesiones de Alto grado?

Los métodos destructivos y escisionales presentan una eficacia terapéutica comparable, alrededor del 90% con los adecuados criterios de selección.

### Los tratamientos escisionales, por el espécimen histológico que brindan son de elección Preferible

Los tratamientos ablativos son aceptables ante estrictos criterios de selección. Es importante enfatizar que el éxito del tratamiento depende más de la adecuada selección previa de la paciente que del método utilizado en sí mismo.

#### Pregunta N°6

**En relación a los aspectos técnicos de los tratamientos por radiofrecuencia, ¿cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de la pieza operatoria? ¿Cuáles son los tipos de resecciones recomendados en la actualidad y sus indicaciones? ¿Cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de los márgenes quirúrgicos en procedimientos escisionales?**

#### **Aspectos Técnicos a considerar al momento de las resecciones:**

- Minimizar el efecto térmico aplicando la intensidad de corte/coagulación suficiente en relación al electrodo a emplear y
- En lo posible practicar escisiones en pieza única.
- Preservar la pieza en formol a la brevedad, fijada en formol al 10 % en cantidad adecuada (volumen 3 veces mayor al tamaño de la pieza como mínimo).
- Reparar indicando con marcación horaria la posición de la misma.
- Remitir la misma claramente rotulada, y con formulario con datos personales y clínicos.

#### **Tipos de escisiones incorporadas por la Clasificación colposcópica IFPCPC 2011:**

- Tipo I: resección sobre la ZT I, exocervical. Resección suficiente de 8 mm de longitud.
- Tipo 2: resección de ZT 2 que involucra endocérnix pero con UEC visible, mediante asa o aguja (infrecuentemente con bisturí). La longitud del espécimen acorde al límite distal de la lesión.
- Tipo 3: resección de ZT3 que involucra endocérnix con UEC no visible con asa, aguja LEEP o bisturí. La longitud del espécimen  $\geq$  a 20 mm. Recomendable para el diagnóstico de microinvasión, patología glandular o con procedimientos escisionales previos.

**Gráfico 1:** Tipo de Resecciones establecidas por la Clasificación de la Federación Internacional de Colposcopia y patología del Tracto Genital Inferior (I.F.C.P.C.) Rio de Janeiro año 2011

**Gráfico 2:** Resección de tipo 3. Nomenclatura recomendada para referenciar las resecciones en tratamientos escisionales. Adaptado de *Bornstein. Colposcopy Terminology. Obstet Gynecol 2012.*

**Manejo de Márgenes Quirúrgicos:** Los márgenes quirúrgicos comprometidos representan un factor predictor de recurrencia, especialmente el endocervical. Sin embargo, un elevado porcentaje de estas pacientes no

desarrollaran recurrencia, por lo tanto es preferible el seguimiento estricto cito-colposcópico y de estar disponible la realización del test molecular a los 6 o 12 meses. El adecuado seguimiento permitirá el diagnóstico oportuno de eventual persistencia o recurrencia.

#### Pregunta N°7

##### **Riesgos demostrados por los diferentes tratamientos de las lesiones intraepiteliales.**

##### **Impacto en la vida reproductiva.**

Históricamente, los riesgos obstétricos han sido reportados en relación a la clásica conización quirúrgica, con un mayor riesgo de parto prematuro (<32-34 y <28-30 semanas), mayor índice de cesáreas, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer (<2000 gr) y mortalidad perinatal. La evidencia más actualizada disponible surge de estudios retrospectivos, revisiones y 2 meta-análisis, que reportan el incremento de los riesgos obstétricos en relación a todos los tratamientos escisionales, no solo la clásica conización, en variable magnitud.

Se ha reportado la relación directa entre la proporción o volumen de tejido escindido, el número de procedimientos practicados y los riesgos obstétricos; así como la reducción en el número de semanas de edad gestacional en relación a la dimensión de la escisión.

Debemos considerar el potencial impacto reproductivo de todos los métodos escisionales reservándolos para el manejo de LIE de alto grado, seleccionando criteriosamente el tipo de escisión efectuando un tratamiento suficiente y minimizando su impacto reproductivo.

#### Pregunta N°8

##### **¿Cuál es su opinión acerca del rol del CIN 2 como lesión precursora? Implicancias y recomendaciones del uso del LAST project, indicaciones actuales del uso de biomarcadores, perspectivas futuras.**

La entidad precursora del CCU es el H-SIL (CIN 2 y 3). Sin embargo, la pobre reproducibilidad del CIN2 (43%) y la evidencia sobre altas tasas de regresión, entre 52%-74% en mujeres jóvenes y en tiempo variable, lo posicionan como un grupo de lesiones de comportamiento biológicamente heterogéneo que agrupa bajo la misma categoría a transitorias y otras que son verdaderos precursores de CCU. Ambas situaciones podrían ser correctas; el CIN2 puede corresponder a una verdadera lesión precursora (infección transformante) o a una simple infección transitoria. La mayoría de los autores coincide en que el CIN2 es más parecido al CIN1 que al CIN3, con respecto a su historia natural y a sus aspectos morfológicos. Sin embargo, esto no sería así por ejemplo en los casos de CIN2 asociados a HPV 16; en estos casos, los autores encuentran una mayor capacidad de progresión a CIN3 y una mayor asociación con CIN3 en la biopsia ampliada, que en los CIN2 asociados a otros virus de alto riesgo.

El LAST project homologa la nomenclatura citológica e histológica en una clasificación dual y paralela que involucra a las lesiones ano-genitales, representada por los términos: LSIL/HSIL, con las denominaciones específicas para cada localización. Este abordaje dual intenta reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y clarificar la comunicación interdisciplinaria.

Gran implicancia clínica tiene la incorporación de P16 como biomarcador ya que permitiría revelar el verdadero comportamiento biológico de CIN2, posibilitando la toma de decisiones clínicas con certeza. Es recomendable P16 ante la falta de acuerdo diagnóstico y la ambigüedad entre HSIL y situaciones que la imitan.

El proyecto LAST recomienda utilizar la p16 en forma rutinaria frente a un diagnóstico de CIN2 con técnica de rutina (coloración con Hematoxilina-Eosina). Si la p16 resulta positiva se considera H-SIL y si es negativa L-SIL o

patología no asociada a infección por HPV. No se recomienda utilizar p16 de rutina frente a diagnósticos morfológicos de CIN1 y CIN3.

Debe evitarse su utilización por fuera de estas recomendaciones con el objetivo de evitar el sobre diagnóstico/tratamiento. Hasta el momento no existe evidencia de que la asociación con otros marcadores incremente su sensibilidad y especificidad. En un futuro cercano la incorporación de estos conceptos proporcionará modificaciones en las guías de manejo clínico de gran impacto.

### **¿Es el CIN III una lesión que plantea dificultades diagnósticas al patólogo en la práctica cotidiana?**

Con respecto al CIN3, la reproducibilidad es de al menos el 90% y la dificultad diagnóstica podría relacionarse a los cambios atróficos. El CIN3 es el diagnóstico más reproducible dentro de las lesiones intraepiteliales escamosas, con una buena reproducibilidad diagnóstica entre patólogos. Las dificultades se pueden plantear con metaplasias inmaduras y atrofia; en estos casos también se recomienda el uso de p16 para diagnóstico diferencial.

### **¿Cuáles son sus recomendaciones para el envío a patología de una pieza de biopsia ampliada?**

Las recomendaciones para el envío a patología de una biopsia ampliada son: una vez resecada, la pieza debe ser reparada de acuerdo al método de elección del grupo de trabajo y correctamente fijada en formol al 10%, en un recipiente adecuado, de acuerdo al material resecado. El material debe llegar al laboratorio de patología con los datos clínicos y colposcópicos correspondientes y los antecedentes de la paciente (resultados de las citologías y biopsias previas).

#### Pregunta N°9

**En el contexto del manejo del adenocarcinoma In situ, ¿cuáles son las recomendaciones terapéuticas?, ¿existe algún rol de la radiofrecuencia?**

El diagnóstico se hace en pieza de biopsia ampliada (conización).

La histerectomía es el tratamiento preferible

**Preferible**

La escisión cono-cilindro es aceptable como conducta siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos. De ser positivos ACIS o CIN en márgenes, Legrado endocervical (LEC) (+) asociado al procedimiento es recomendable un nuevo procedimiento escisional, o eventual histerectomía total dado el mayor riesgo de enfermedad residual, recurrente y asociación con invasión ante márgenes positivos vs negativos (52%, 20% y 5% vs 20%, 2,6% y 0,7%).

Es inaceptable la conducta conservadora con márgenes positivos. **Inaceptable**

Actualmente,

la decisión y aplicación de la radiofrecuencia en escisiones cono-cilíndricas en manos expertas (criterios sobre manejo de pieza quirúrgica disponibles en pregunta 4) con márgenes libres y que provean un “espécimen intacto que permita una adecuada interpretación anatomopatológica” no constituye una contraindicación, siendo aceptable en dichas condiciones.

#### Pregunta N°10

**¿Cuál considera la metodología de seguimiento de la Lesión Intraepitelial de Alto grado tratada más apropiada en la actualidad?, rol del test de VPH en el seguimiento.**

El Riesgo de recurrencia a 5 años post-tratamiento para CIN 2+ oscila entre 5% y 16% y el riesgo de CCU en esta población se incrementa entre 2 a 5 veces por hasta 20 años, siendo relevante garantizar el seguimiento a largo plazo.

El esquema de seguimiento recomendado es citocolposcópico cada 6 meses por dos años, y posterior seguimiento por 20 años según esquema habitual.

La aplicación del co-test es preferible, aunque no disponible en todos los ámbitos.

El uso test VPH (“test de cura”), con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) (95% y 99% respectivamente) que la citología y los márgenes quirúrgicos como predictores de recaída, permite estratificar a la población de acuerdo al riesgo de la recurrencia, siendo de elección su incorporación al seguimiento. El riesgo de CIN 2+ a 5 años reportado con 2 co-test pos-tratamiento es del 1%, dicha reducción del riesgo permitiría ampliar los intervalos de seguimiento.

Pregunta N°11

**¿Existe algún rol de la vacunación contra virus de VPH en el contexto del manejo de pacientes con Lesiones intraepiteliales?**

Las vacunas actualmente disponibles en el mercado son preventivas, no terapéuticas. No obstante, estudios bien conducidos encontraron una disminución significativa en las recaídas de lesiones de alto grado en pacientes que fueron vacunadas inmediatamente posteriormente al tratamiento. Otros autores encontraron que la vacunación disminuía las recidivas y también otras lesiones asociadas a HPV del tracto anogenital.

Los datos de eficacia en población con tratamientos previos provienen del análisis retrospectivo de la población de los estudios randomizados de eficacia que permitieron la aprobación de las vacunas para HPV. Un estudio no randomizado reportó un riesgo de recurrencia de 2,5% vs 8,5% para las vacunadas y no vacunadas, respectivamente.

Hasta ahora no contamos con estudios prospectivos randomizados, doble ciego para valorar la eficacia de la vacunación en esta instancia.

La vacunación post tratamiento de mujeres puede resultar de valor por:

- La vulnerabilidad inmunológica que posibilitó el desarrollo de H-SIL
- La evidencia de nuevas infecciones post-tratamiento y su persistencia en relación a la edad
- El riesgo de CCU hasta por 20 años
- Los potenciales riesgos obstétricos de sucesivas escisiones

Pregunta N°12

**Recomendaciones al momento de indicar un tratamiento escisional ambulatorio: ¿Existe alguna preparación previa recomendada?, Indicaciones pre y postoperatorias, Implicancias legales, Infraestructura recomendada, Aspectos técnicos del equipamiento, Consentimiento informado.**

**Recomendaciones preoperatorias:**

- Efectuar en fase folicular o post-deprivación hormonal.
- Tratar ITS asociadas y/o infecciones endógenas.
- Evaluar alergia a anestésicos locales o antisépticos, trastornos coagulación y uso de anticoagulantes/antiagregantes, evaluar riesgos en usuarias de marcapasos/desfibriladores y neuroestimuladores.
- Profilaxis antitetánica: actualizar si corresponde.
- Profilaxis post-operatoria: considerada herida limpia contaminada (infección herida entre 6-9%), no recomendada rutinariamente ante ausencia de evidencia de beneficios.

**Recomendaciones postoperatorias:** evitar relaciones sexuales, inmersión y tampones por 30 días. Informar pautas de alarma.

**Infraestructura recomendada y aspectos técnicos:**

- Efectuar en consultorios/quirófanos con equipamiento acorde a normas de seguridad eléctrica (aislamiento del paciente y personal, accesorios aislantes, placa de retorno), asepsia y evacuación de humo.
- Evitar antisépticos inflamables y ambientes enriquecidos con O2.
- Disponer del equipamiento necesario para efectuar el procedimiento y capacidad de resolver las complicaciones que puedan surgir del mismo (alergia a los medicamentos utilizados, hemorragia etc.).

*Se recomienda realizar el procedimiento en un consultorio/sala de procedimiento ubicada en un medio institucional*

**Aspectos Técnicos del equipamiento:**

- Lugar físico adecuado.
- Debe hacerse bajo control colposcópico.
- Colposcopio con una distancia focal no menor de 24 cm.
- Utilizar espéculos y separadores laterales para vagina revestidos en material aislante (por ejemplo teflón).
- Disponer de asas de distintos tamaños, electrodos de esfera para hemostasia.
- Aspirador de humo con filtro para virus.
- Equipo especial para anestesia del cuello (ej. jeringas de Carpule con agujas de Potocky, o similares).
- Hemostáticos como solución de Monsel, gasas etc.

**Consentimiento informado:** escrito, incluyendo detalle del procedimiento, eficacia, complicaciones, beneficio y secuelas a corto/ largo plazo y alternativas terapéuticas si existieran, riesgos de la omisión terapéutica. De acuerdo a las directivas de la Superintendencia De Servicios De Salud de la Nación, el consentimiento informado es obligatorio, conforme a la Ley N° 26.529 modificada por la Ley N° 26.742, en los casos de internación, intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y procedimientos que implican riesgos según lo determine la reglamentación de ley. Por lo tanto, todos los procedimientos terapéuticos quedan englobados dentro de la obligación de tenerlo.

## **Referencias Bibliográficas**

### **Introducción**

- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion Comprehensive cervical cancer control A guide to essential practice Publicación ocasional World Health Organization- ISBN-13 9789243547008- ISBN-10 9243547003-2007
- Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. Salud Publica Mex 2010;52:544-559.
- ACCP (Alliance for Cervical Cancer Prevention) Cervical Cancer Prevention FACT SHEET. Recent Evidence on Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings. Mayo 2011. Disponible en: <http://www.alliancecxca.org/english/publications.html>.)
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotans M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Argentina. Summary Report 2014-03-17.

### **Pregunta Nº1**

- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, CJLM Meijer, KV Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 55: 244-65 (2002)
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. "The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type

16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice" J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1072-9

- Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA "Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection" Eur J Cancer Prev. 2014 May;23(3):206-24
- Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK "Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):1949-55
- Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V "Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives" Br J Cancer. 2003 Jun 2;88(11):1713-20.
- Chagas BS, Gurgel AP, da Cruz HL, Amaral CM, Cardoso MV, Silva Neto Jda C, da Silva LA, de Albuquerque EM, Muniz MT, de Freitas AC. "An interleukin-10 gene polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human Papillomavirus and using oral contraceptives" Infect Genet Evol. 2013 Oct;19:32-7
- Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. "The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review" Int J Gynecol Cancer. 2003 Mar-Apr;13(2):103-10
- Uchimura NS, Ribalta JC, Focchi J, Simoes MJ, Uchimura TT, Silva ES. "Evaluation of Langerhans' cells in human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix." Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(4):260-2.
- Nogara PR, Manfroni LA, Consolaro ME "Frequency of cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse in women with a persistent low-grade squamous intraepithelial lesion seen by Papanicolaou smears" Arch Gynecol Obstet. 2013 Nov;288(5):1125-30
- Watson M. Burden of Cervical Cancer in the United States, 1998-2003 Cancer 2008; 113(10):2855
- Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. Eur J Gynaecol Oncol. 2008; 29(3):205-21
- Adler D. The Impact of HAART on HPV-Related Cervical Disease. Curr HIV Res. 2010; 8(7): 493–497.
- Madeleine M., Finch J., Lynch C. et al. HPV-Related Cancers After Solid Organ Transplantation in the United States. American Journal of Transplantation 2013; 13: 3202–3209
- Roura E., Castellsagué X., Pawlita M. et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. Int J Can 2014; 135(2):435-466.

## Pregunta Nº2

- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. "Global burden of human papillomavirus and related diseases" Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23
- Moscicki AB., Ma Y. Wibblesman C., et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in Young women. Lancet 2004; 364:1678-1983.
- Huchko M., Korn A., et al. Gynecologic Care of HIV-Infected Women. The Global Library of Women s Medicine. (ISSN: 1756-2228) 2008;DOI 10.3843/GLOWM.10031
- Katki HA., Gage JC., Schiffman M., et al. Follow-up testing after colposcopy: Five year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. J Low Genit Tract Dis 2013; 5:S69-S77.
- Gage JC., Duggan MA., Nation JG., et al. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis following a CIN 1 finding in endocervical curettage vs. cervical biopsy. J Low Genit Tract Dis 2012; 17:137-141.
- Massad L., Einstein M., Warner K., et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013;17; S1-S27.

- Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, Mahony JB, Gu C, Finch T, Zeferino LC. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1438-45. doi: 10.1002/cncr.25635. Epub 2010 Nov 8.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, *et al*. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus in woman from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23. Ho GY, Bierman R, Beardlesley L, *et al*. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- vander M, Edlund K, Gustafsson A, *et al*. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population based cohort study. *J Infect Dis* 1995;171:1026-30. Ferenczy A *et al*. " Management of patients with High Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Cancer Supplement*, Vol 76 N° 10 Nov 15, 1995
- Burks HR, Smith KM, Wentzensen N, Tenney M, Tuller E, Moxley K, Mathews C, Dunn ST, Wang SS, Gold MA. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ among women with a history of previous treatment for cervical intraepithelial neoplasia: ASCUS and LSIL Pap smears after treatment. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Jan;15(1):11-4.
- Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, *et al*. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1336-1343.
- Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, *et al*. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001;358:1782-1783
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Oct;11(4):201-22.
- Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician*. 2009 Jul 15;80(2):147-55.
- Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Aug;23(4):230-6. Epub 2010 May 14.
- WHO/ICO information center of hpv and cervical cancer (HPV information center). Human papillomavirus and related cancers in the world. Summary Report 2010.

### Pregunta N°3

- Numnum TM, Kirby TO, Leath CA 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM Jr. "A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy?" *J Low Genit Tract Dis*. 2005 Jan;9(1):2-6
- Hunter M., Monk B., Tewari K. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J of Obstet Gynecol* 2008; 199(1):3-9
- Colposcopy and Programme Management NHSCCP 2010. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second Edition. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publication-topics.html>.
- Mc Allum B., Sykes P., Sadler L., *et al*. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:478.e1-7
- Massad L, Einstein M, , Huh W, 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (1): S1-S27

- Bosch X., Broker T., Forman D. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine* 2013; 31S (8): 11-31
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009 Jan;113(1):18-25.
- Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician.* 2009 Jul 15;80(2):147-55.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1338-67.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147-72
- Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician.* 2006 Jan 1;73(1):105-12.
- Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, Tanaka Y, Terai Y, Ueki M. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2006 Apr;101(1):143-6.
- TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2009 Jul 28;339:b2548.
- Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1422-5.
- Kim K, Kang SB, Chung HH, Lee TS, Kim JW, Park NH, Song YS. Value of second pass in loop electrosurgical excisional procedure. *J Korean Med Sci.* 2009 Feb;24(1):110-3.
- Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Nov;36(11):1073-9.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S y cols. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1373-80.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 4;12:CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.

#### **Pregunta Nº4**

- V.; Dokic, Milan; Atanackovic J.; et al. Hysterectomy for Treatment of CIN. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7 (1):32-35.
- Salani R., Puri I., Bristow R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margins status. *I J of Obstet Gyneco* 2009; 182: e1-e5.
- Bean S., Kurtycz D., Colgan T. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15 (2): 146-157.
- Massad L, Einstein M, Huh W, 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (1): S1-S27

- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct;11(4):223-39.
- Fan Q, Tay SK, Shen K, Zhonghua Fu, Chan Ke, Za Zhi. Loop electrosurgical excision procedure: a valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Obst and Gynecology.* 2001 May;36(5):271-4.
- Manivasagam R, Flynn PM, Bolger BS Hysterectomy for abnormal cervical cytology following treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Jan;24(1):72-3.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 4;12:CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.

### **Pregunta Nº5**

- Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, Sellors J, Sherris J, Blumenthal P, “Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review” Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP) Copyright © 2003, Engender Health, IARC.
- Pierce JG Jr, Bright S “Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix” *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Dec;40(4):731-57
- Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Laser CO2 vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct;91(1):130-3.
- Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, Thinkhamrop B, Pientong C, Ekalaksananan T. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Feb;108(2):119-22.
- Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetic D, Stemberger-Papić S, Finderle A, Eminović S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34(1):219-24.
- Prendiville W. The treatment of CIN: what are the risks?. *Cytopathology* 2009, 20, 145–153
- Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., Bryant A., et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 4;12: CD001318.
- WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: World Health Organization; 2014. [screening.iarc.fr/doc/9789241506779\\_eng.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/9789241506779_eng.pdf).

### **Pregunta Nº6**

- Ghaem-Maghami S., Sagi S., Majeed G, Soutter W. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 11(8):985-993.
- Petry K., Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Cl Obstet Gynaecol* 2011; 25:641-651.
- Bornstein J., Bentley J., Bösze P., et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166-172.
- Tatti S., Bornstein J; Preniville W. Colposcopy: A global Perspective. Introduction of the New IFCCP Colposcopy Terminology. *Obstet Gynecol Clin N AM* 2013; 40: 235-250.

### Pregunta N°7

- Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin- Hirsch P. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical cancer:systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2006; 367: 489-498
- Arbyn M., Kyrgiou M., Simoens C. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment : meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1284
- Bewis K., Biggio J. Cervical conization and the risk preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(1):19-27
- Van Hentenryck M, Noel JC., Simon P. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical displasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 16-20.

### Pregunta N°8

- Darragh T., Colgan T., Cox J. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1267.
- Waxman A., Chelmow D., Darragh T. et al. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix *Obstet Gynecol.* Dec 2012; 120(6): 1465–1471.
- Darragh, T.M, Colgan, T, Cox, J.T, Heller, D.S, Henry, M.R, Luff, R.D, McCalmont, T, Nayar, R, Palefsky, J.M, Stoler, M.H, Wilkinson, E.J, Zaino, R.J, Wilbur, D.C, for members of the LAST Project Work Groups The Lower Anogenital Squamous Terminology "Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology" *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1-32.
- von Knebel Doeberitz, M, Reuschenbach, M, Schmidt, D, Bergeron, C. "Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16INK4a to highlight transforming HPV infections" *Expert Rev Proteomics* 2012; 9(2): 149–163.
- Bergeron, C, Ordi, J, Schmidt, D, Trunk, M.J, Keller, T, Ridder, R, for the European CINtec Histology Study Group "Conjunctive p16INK4a Testing Significantly Increases Accuracy in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia" *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 395-406.
- Castle, P.E, Cox, J.T, Schiffman, M, Wheeler, C.M, Solomon, D. "Factors influencing histologic confirmation of high-grade squamous intraepithelial lesion cytology" *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):637-45.
- Stoler, M.H, Schiffman, M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. "Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study" *JAMA* 2001; 285(11): 1500-5.

### Pregunta N°9

- Wright T Jr., Massad L., Dunton C., et al. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma In Situ. *JLGT* 2007;11:223-237.

- Salani R., Puri I., Bristow R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margins status. *AJOG* 2009;182: e1-e5.
- Miroshnichenko G, Parva M., Holtz D. et al. Interpretability of Excisional Biopsies of the Cervix: Cone Biopsy and Loop Excision. *JLGTD* 2009; 13: 10-12.
- Van Hanegem N., Barhoilet L., Nucci M., et al. Fertility-sparing treatment in younger women women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2012; 24: 72-77.

### **Pregunta Nº10**

- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (3 Suppl. 1):S7–11.
- Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The rol of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006; 113:511-4.
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335:1077.
- Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic re- view and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125:500Y7
- Bentley J. et al. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *JOGC* 2012; 284:1188-1202.
- Massad L., Einstein M., Warner K., et al. 2012 Updated consensus guidelines for the managemnet of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *JLGTD* 2013;17; S1-S27.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, et al. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S78YS84
- Eltoun IA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, Jin G, Broker TR. “Significance and possible causes of false-negative results of reflex human Papillomavirus infection testing” *Cancer*. 2007 Jun 25;111(3):154-9.
- Naryshkin S; Austin RM “Limitations of widely used high-risk human papillomavirus laboratory-developed testing in cervical cancer screening” *Drug Healthc Patient Saf.*2012; 4: 167–172
- Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torné A, Rodriguez A, Fusté P, Castillo P, Nonell R, Abu-Lhiga N, Ordi J. “Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2” *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):515-20
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. “American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer”. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–172

### **Pregunta Nº11**

- Helen Trottier, Silvanaide Ferreira, Patricia Thomann, et al. Human Papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res* 2010; 70(1): 8569-8577.
- J Paavonen, P Naud, J Salmeron et al. Efficacy of HPV 16/18 AS04'adjuvant vaccine against infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): a final analysis of a double-blind randomized study in young women. *The Lancet*, 2009, vol 374, July 25: 301-313
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928-43.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
- Joura E., Garland S., Paavonen J., et al. Effect of the human papillomavirus quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344; e1401 doi:10.1136
- Szarewski A., Poppe WA., Skinner S.R. et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Can* 2012; 131(1):106-116.
- Kang WD., Choi HS., Kim SM. Et al. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patient with high-grade cervical intraepithelial neoplasia? *Gyn Oncol* 2013; 130:264-268.
- Rositch AF., Soeters HM., Offut-Powell TN et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia. A systematic review. *Gyn Oncol* 2014; 132: 767-779.

### **Pregunta Nº12**

- Guidance notes on electrical safety in rooms used for colposcopy and the safe use of electrosurgery for ILETZ procedures NHSCSP Equipment Report 0401 December 2004.
- Guía de procedimientos en ginecología 2009. [www.colmed3.com.ar/frp/ginecologia.pdf](http://www.colmed3.com.ar/frp/ginecologia.pdf)
- Craciunas L., N. Tsampras. A literature review of the current evidence for routine antibiotic prophylaxis after cervical tissue excisions. *J Obstet Gynaecol* 2014; Early online:1-6
- Resolución 784/2014 SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD Bs. As., 29/4/2014 Fecha de Publicación: B.O. 6/05/2014
- Resolución 561/2014 SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD Bs. As., 26/3/2014 Fecha de Publicación: B.O. 3/04/2014

**Anexos:**

- Correo electrónico de invitación a los participantes
- Cuestionario remitido a los participantes

**Consenso de Ginecología**

***“Manejo de las Lesiones Intraepiteliales histológicas de Cuello Uterino”***

Presidente: Dra Myriam Perrotta

*Jefa de Sección Ginecología Oncológica-Servicio de Ginecología-Hospital Italiano de Buenos Aires*

Coordinador: Dr. Diego Habich

*Jefe de Sección Patología del Tracto Genital Inferior-Hospital Alemán- Buenos Aires*

Estimados expertos, en primer lugar no podemos dejar pasar la oportunidad de agradecerles su voluntad en participar del desarrollo del presente consenso, el cual llega en un momento de cambios en nuestra especialidad. Este hecho plantea la necesidad de actualizar conceptos y armonizar criterios que permitan lograr un correcto balance entre el apropiado manejo de las lesiones precursoras y evitar el sobre tratamiento, con el objetivo de minimizar los efectos adversos asociados a algunos tratamientos y lograr efectivamente la prevención del cáncer de cuello uterino.

Para lograr este objetivo apelamos a vuestra experiencia y capacidad de análisis de la literatura intentando generar un documento que sea de fácil interpretación y uso por parte de nuestros colegas. Hemos diseñado un set de 12 preguntas que consideramos abarcan los aspectos más importantes a considerar sobre este tema. Les solicitamos que contesten las mismas de manera breve (no más de 10 renglones por pregunta) y desarrollen al final del documento un índice de referencias que permitan dar sustento bibliográfico a cada uno de vuestros postulados.

Si bien la pregunta número 8, está dirigida fundamentalmente a la patóloga del grupo de expertos (Dra. Maciel) quien desee puede contestarla o agregar algún aporte libremente.

Con la finalidad de lograr cierta uniformidad en las aseveraciones les solicitamos utilicen, cuando lo consideren necesario 5 términos que serán de utilidad en la armonización de conceptos para desarrollar el documento definitivo.

<b>Recomendado</b>	Buena evidencia que apoya su uso cuando solo existe una opción
<b>Preferible</b>	La opción es la mejor (o una de las mejores) cuando existen múltiples opciones.
<b>Aceptable</b>	Una de múltiples opciones cuando existe evidencia tanto que indica que otra opción es superior o cuando no existen datos que favorezcan ninguna opción en particular
<b>No recomendado</b>	Evidencia débil en contra de su uso y riesgo marginal de consecuencias adversas.
<b>Inaceptable</b>	Buena evidencia en contra de su uso.

**Tabla 1.** Interpretación de la terminología propuesta

Finalmente, si ustedes consideran apropiado hacer alguna sugerencia respecto a áreas que consideren importantes y no estén representadas en el presente cuestionario, les solicitamos envíen las mismas, junto con sus respuestas a la siguientes direcciones de correo electrónico.

[myriam.perrotta@hospitalitaliano.org.ar](mailto:myriam.perrotta@hospitalitaliano.org.ar)

[diegohabich@gmail.com](mailto:diegohabich@gmail.com)

De todas maneras, y como se puede evidenciar en el reglamento que les fue remitido oportunamente, en la cesión correspondiente del congreso existe un espacio abierto para nuevas propuestas a ser incluidas en el documento.

La fecha tope de recepción de respuestas es el día lunes 4 de agosto del corriente, a fin de poder compaginar las opiniones de los expertos y escribir el documento a ser presentado en el Congreso de FASGO en Tucumán.

Nuevamente muchas gracias.

**Dra Myriam Perrotta**

**Dr. Diego Habich**

### **Cuestionario**

- ¿Cuáles son los parámetros que en su opinión deben considerarse para ponderar el riesgo individual de un paciente de tener un cáncer de cuello uterino y establecer las conductas terapéuticas?
- ¿Cuál considera es la conducta de manejo más apropiada para una lesión intraepitelial de bajo grado?. ¿Cómo se realiza el seguimiento?, ¿En qué casos decidiría el tratamiento?. Por último, ¿cuáles considera son las indicaciones de biopsia ampliada en este grupo?
- ¿Cuáles considera la o las conductas de manejo ante lesiones intraepiteliales de alto grado?, ¿Existen poblaciones especiales de pacientes en las que sugeriría alguna conducta diferencial? ¿Existe alguna indicación para el uso de esquemas de una sola visita (ver y tratar), obviando la biopsia dirigida?

- ¿Cuál considera es el rol actual de la conización quirúrgica clásica y la histerectomía en el tratamiento de una lesión intraepitelial de cuello?
- Respecto de los tratamiento ablativos o destructivos utilizados para el tratamiento de Lesiones Intraepiteliales, ¿Qué opciones considera válidas en la actualidad?. De indicarlos, ¿cuáles son los criterios de selección de pacientes?, ¿Existe un rol de estas terapias en pacientes con Lesiones de Alto grado?
- En relación a los aspectos técnicos de los tratamientos por radiofrecuencia, ¿cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de la pieza operatoria? ¿Cuáles son los tipos de resecciones recomendados en la actualidad y sus indicaciones?¿Cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de los márgenes quirúrgicos en procedimientos escisionales?.
- Riesgos demostrados por los diferentes tratamientos de las lesiones intraepiteliales, impacto en la vida reproductiva.
- ¿Cuál es su opinión acerca del rol del CIN 2 como lesión precursora?  
Implicancias y recomendaciones del uso del LAST proyect, indicaciones actuales del uso de biomarcadores, perspectivas futuras.  
¿Es el CIN III una lesión que plantea dificultades diagnósticas al patólogo en la práctica cotidiana?  
¿Cuáles son sus recomendaciones para el envío a patología de una pieza de biopsia ampliada?.
- En el contexto del manejo del adenocarcinoma In situ, ¿cuáles son sus recomendaciones terapéuticas?, ¿existe algún rol de la radiofrecuencia?
- ¿Cuál considera la metodología de seguimiento de la Lesión Intraepitelial de Alto grado tratada más apropiada en la actualidad?, rol del test de VPH en el seguimiento.
- ¿Existe algún rol de la vacunación contra virus de VPH en el contexto del manejo de pacientes con Lesiones intraepiteliales?
- Recomendaciones al momento de indicar un tratamiento escisional ambulatorio:
  - ¿Existe alguna preparación previa recomendada?, Indicaciones pre y postoperatorias
  - Implicancias legales
  - Infraestructura recomendada
  - Aspectos técnicos del equipamiento
  - Consentimiento informado.

