

Journal of Lower Genital Tract Disease 24 (2): 102-131, abril de 2020.

DIRECTRICES BASADAS EN RIESGOS

2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors

Directrices de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019 para pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer

Perkins, Rebecca B. MD, MSc¹; Guido, Richard S. MD²; Castle, Philip E. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Einstein, Mark H. MD, MS⁵; García, Francisco MD, MPH⁶; Huh, Warner K. MD⁷; Kim, Jane J. PhD, MSc⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Nayar, Ritu MD¹⁰; Saraiya, Mona MD, MPH¹¹; Sawaya, George F. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD, PhD, MS¹³; Schiffman, Mark MD, MPH¹⁴; para el Comité de Directrices de Consenso de Gestión Basada en Riesgos de la ASCCP de 2019

Información del autor

Journal of Lower Genital Tract Disease: abril de 2020 - Volumen 24 - Número 2 - p 102-131
doi: 10.1097 / LGT.0000000000000525

ABIERTO

ERRATA

Errata

El artículo, “ Pautas de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019 para pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer”, que se publicó en línea en la edición de abril de 2020, contenía un error.

La leyenda de la figura de la Figura 2 dice, “FIGURA 2: Esta figura demuestra cómo un paciente con una anomalía de detección común de bajo grado (ASC-US VPH-positivo) se manejaría en base a estimaciones de riesgo. El resultado del cribado inicial conduciría a una colposcopia (riesgo inmediato 4,2%). La colposcopia de menos de NIC 2 tiene un riesgo a 5 años del 3,2% (retorno a 1 año). En la visita de revisión de 1 año, un segundo resultado ASC-US VPH positivo tiene un riesgo inmediato de 3.1% (retorno de 1 año). Si el paciente tiene una prueba anormal repetida en el siguiente seguimiento, se recomienda una colposcopia. Si la prueba basada en el VPH es negativa, se recomienda regresar en 3 años. NA, no se aplica porque no se dispone de estimaciones de riesgo estables ”.

Sin embargo, esta leyenda se ha actualizado para que diga: “Esta figura demuestra cómo un paciente con un resultado común de prueba de detección mínimamente anormal (ASC-US positivo para VPH) se manejaría según las estimaciones de riesgo. El resultado del cribado inicial conduciría a una colposcopia (riesgo inmediato 4,45%). Si la colposcopia muestra menos de CIN 2, el riesgo a 5 años es del 2.9% (rendimiento de 1

año). En la visita de revisión de 1 año, un segundo resultado ASC-US VPH positivo tiene un riesgo inmediato de 3.1% (retorno de 1 año). Tenga en cuenta que se recomendaría un tratamiento similar si la anomalía inicial que precede a la colposcopia fuera un resultado de prueba mínimamente anormal (es decir, menos grave que ASC-H). Si la prueba basada en el VPH realizada para la segunda prueba de vigilancia posterior a la colposcopia es negativa, se recomienda regresar en 3 años. Si los resultados de la segunda prueba de vigilancia posterior a la colposcopia son una prueba de VPH positiva con cualquier resultado de citología o un resultado de prueba de VPH negativo con un resultado de citología de ASC-H o superior, se recomienda la colposcopia. Se recomienda la devolución en 1 año para los resultados de ASCUS o LSIL negativos para el VPH.

NA, no se aplica porque no se dispone de estimaciones de riesgo estables ”.

Los autores lamentan este error.

Revista de enfermedad del tracto genital inferior. 24 (4): 427, octubre de 2020.

Las Pautas de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019 representan un cambio de paradigma desde el uso de algoritmos basados principalmente en resultados a la utilización de la gestión basada en riesgos basada en una combinación de los resultados de las pruebas de detección actuales y el historial de detección anterior. La detección mediante la prueba del VPH o la prueba conjunta de VPH / citología

proporciona una estratificación de riesgo superior en comparación con la citología sola. Por lo tanto, la incorporación de la prueba del VPH en la estratificación del riesgo y las recomendaciones para la vigilancia después de resultados anormales fue una parte importante de las pautas de 2019 . Si bien las pautas de 2019 proporcionan recomendaciones de gestión para la mayoría de los resultados, ciertas situaciones no tienen una guía específica. En tales casos, utilizando las pautas de consenso actualizadas de 2012 para el manejo de pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores de cáncer es aceptable. Para las personas de 25 años o más sometidas a pruebas de detección solo con citología, se recomiendan las pautas de consenso actualizadas de 2012 para el manejo de pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores de cáncer para el manejo de resultados anormales. Específicamente, las pautas de 2012 recomiendan la colposcopia para todos los resultados de citología de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) o superior para personas de 25 años o más.

Las siguientes aclaraciones especifican la gestión para escenarios adicionales. En los casos en los que se recomendó previamente una colposcopia pero no se completó, si en la repetición de la prueba el paciente tiene un resultado positivo para VPH persistente y / o una anomalía citológica persistente (células escamosas atípicas de significado incierto, ASC-US o superior), se recomienda la colposcopia . También se recomienda la colposcopia si un paciente tiene 2 resultados consecutivos de VPH positivos y no se dispone de una estimación exacta del riesgo. La

gestión en estos escenarios se basa en las directrices de 2012, que recomiendan la colposcopia cuando una prueba de VPH de seguimiento es positiva o la citología es ASC-US o peor después de un resultado de VPH positivo con citología negativa. Podría decirse que los escenarios descritos anteriormente serían de mayor riesgo y, por lo tanto, se justifica la colposcopia. De manera similar, si un paciente tuvo un resultado de citología de alto grado, incluidas las células escamosas atípicas, no se puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) células glandulares atípicas (AGC) o una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), y no recibir una colposcopia, se recomienda la colposcopia. Por el contrario, si un paciente tiene una prueba de VPH negativa o una prueba conjunta después de un resultado de bajo grado para el cual se recomendó previamente una colposcopia pero no se realizó, es aceptable repetir una prueba de VPH o una prueba conjunta en 1 año.

[Revista de enfermedad del tracto genital inferior. 25 \(4\): 330-331, octubre de 2021.](#)

A. RESUMEN EJECUTIVO

Se necesitan pautas de consenso de EE. UU. Actualizadas para el manejo de las anomalías de detección cervical para acomodar las 3 estrategias de detección cervical disponibles: detección primaria del virus del papiloma humano (VPH), prueba simultánea con prueba de VPH y citología cervical, y citología cervical sola. Los nuevos datos indican que el riesgo de un paciente de desarrollar precáncer o cáncer de cuello uterino se puede estimar utilizando los resultados de las pruebas de detección actuales y las pruebas de detección anteriores y los resultados de las biopsias, al tiempo que se consideran factores personales como la edad y la inmunosupresión. El cribado de rutina se aplica solo a personas asintomáticas que no requieren vigilancia para detectar resultados de cribado anormales previos.

Las pautas de consenso de 2012 fueron las primeras en basarse en el principio de igual manejo por igual riesgo, específicamente, el riesgo de que una paciente desarrolle cáncer de cuello uterino, estimado por el criterio de valoración sustituto del riesgo a 5 años de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). grado 3 (CIN 3) o diagnósticos más graves (CIN 3+), independientemente de las combinaciones de pruebas que produzcan este nivel de riesgo. La introducción de pautas basadas en el riesgo en 2012 fue un avance conceptual, pero las recomendaciones mantuvieron una dependencia continua de algoritmos complicados y un historial de detección insuficientemente incorporado. Con una comprensión más matizada de cómo los resultados anteriores afectan el riesgo y más variables a considerar, las pautas de 2019 alinean aún más las recomendaciones de manejo con el conocimiento actual de la historia natural del VPH y la carcinogénesis cervical. Se recomiendan una vigilancia, una colposcopia y un tratamiento más frecuentes para los pacientes con un riesgo progresivamente más alto, mientras que los que tienen un riesgo más bajo pueden aplazar la colposcopia, someterse a un seguimiento a intervalos de vigilancia más prolongados y, cuando tienen un riesgo suficientemente bajo, volver a los exámenes de detección de rutina. Los umbrales de riesgo claramente definidos para guiar el manejo están diseñados para continuar funcionando apropiadamente cuando la prevalencia de NIC 3+ a nivel poblacional disminuye debido a la vacunación contra el VPH y también a medida que se introducen nuevas pruebas de detección y triaje. Las directrices revisadas proporcionar un marco para incorporar nuevos datos y tecnologías como revisiones de recomendaciones incrementales y continuas, minimizando el tiempo necesario para implementar cambios que sean beneficiosos para la atención del paciente.

B. INTRODUCCION

Ésta es la cuarta guía de consenso patrocinada por la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) para el tratamiento de las anomalías de detección del cáncer de cuello uterino, después de las conferencias de consenso originales en 2001 ¹ y las actualizaciones posteriores en 2006 ² y 2012. ³ Una publicación de orientación provisional que proporciona tratamiento Las recomendaciones para la detección primaria del VPH se publicaron en 2015. ⁴ *Este documento actualiza y reemplaza todas las pautas anteriores.* La diferencia clave entre las pautas de 2019 y las versiones anteriores es el cambio de los algoritmos basados principalmente en los resultados de las pruebas (*p. Ej.*, “Se recomienda la colposcopia para pacientes con células escamosas atípicas positivas para VPH de significado indeterminado [ASC-US], lesión intraepitelial escamosa de bajo grado [LSIL],” etc.) según pautas principalmente “basadas en el riesgo” (*p. Ej.*, “Se recomienda la colposcopia para cualquier combinación de antecedentes y resultados de pruebas actuales que arrojen un 4.0% o más de probabilidad de encontrar CIN 3+, etc.). Consulte el Cuadro 1 para conocer los cambios esenciales. Se han generado tablas de estimaciones de riesgo para posibles combinaciones de resultados de pruebas de detección actuales y antecedentes de detección (incluidos antecedentes desconocidos) a partir de una cohorte longitudinal prospectiva de más de 1,5 millones de pacientes seguidos durante más de una década en Kaiser Permanente Northern California (KPNC). Todas las estimaciones de KPNC del riesgo subyacente a las decisiones de las guías se detallan en el artículo adjunto de Egemen *et al.* ⁵ La aplicabilidad de estas estimaciones de riesgo a otras regiones y poblaciones de los Estados Unidos se ha confirmado en otros conjuntos de datos de programas de detección y ensayos clínicos. ⁶ Muchos pacientes, especialmente aquellos con anomalías menores, pueden tratarse identificando su nivel de riesgo utilizando las Tablas 1A a 5B en Egemen *et al.* ⁵ y vinculándolo a una acción clínica recomendada (retorno a la detección de rutina, vigilancia con repetición de pruebas en 1 o 3 -intervalos anuales, colposcopia o tratamiento). Para facilitar el uso de estas tablas, se podrá acceder a la misma información a través de la aplicación para teléfonos inteligentes (para comprar) y en la web (sin costo) a través de <http://www.asccp.org>. Las ayudas para la toma de decisiones pueden facilitar el uso de las tablas. ⁷ Las anomalías comunes se manejan usando estimaciones de riesgo descritas en la Sección E, y las anomalías raras se manejan mediante las recomendaciones de consenso específicas de resultados descritas en las Secciones GK.

TABLA 1:

Organizaciones participantes

Medical Professional Societies

- ASCCP
- American Academy of Family Physicians
- American Cancer Society
- American College of Nurse-Midwives
- American College of Obstetricians and Gynecologists
- American Society for Clinical Pathology
- American Society of Cytopathology
- College of American Pathologists
- Nurses for Sexual and Reproductive Health
- Nurse Practitioners in Women's Health
- Papanicolaou Society of Cytopathology
- Society of Gynecologic Oncology
- Women Veterans Health Strategic Healthcare Group

Patient Advocacy Organizations

- American Sexual Health Association
- Cervivor
- Latino Cancer Institute
- Team Maureen

Federal Agencies

- Centers for Disease Control and Prevention
 - National Cancer Institute
-

Recuadro 1. Cambios esenciales de las directrices de gestión anteriores

- 1) Las recomendaciones se basan en el riesgo, no en los resultados.
 - Las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia se basarán en el riesgo de un paciente de NIC 3+ determinado por una combinación de resultados actuales e historia pasada (incluida la historia desconocida). Los mismos resultados de las pruebas actuales pueden generar recomendaciones de manejo diferentes según el historial de los resultados de las pruebas pasadas recientes.
- 2) La colposcopia se puede diferir para ciertos pacientes.
 - Se recomienda repetir la prueba del VPH o la prueba simultánea al cabo de 1 año para pacientes con anomalías de detección menores que indiquen una infección por VPH con bajo riesgo de CIN 3+ subyacente (*p. Ej.*, Anomalías citológicas de bajo grado, positivas para el VPH después de una prueba de detección del VPH negativa documentada o una prueba conjunta).
- 3) Se amplía la guía para el tratamiento acelerado (*es decir* , tratamiento sin biopsia colposcópica).
 - El tratamiento acelerado fue una opción para los pacientes con citología HSIL en las guías de 2012 ; esta guía está ahora mejor definida.
 - Para pacientes no embarazadas de 25 años o más, se prefiere el tratamiento acelerado, definido como tratamiento sin biopsia colposcópica previa que demuestre NIC 2+, cuando el riesgo inmediato de NIC 3+ es $\geq 60\%$, y es aceptable para aquellas con riesgos entre 25% y 60%. Se prefiere el tratamiento acelerado para pacientes no embarazadas de 25 años o más con citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y pruebas positivas concurrentes para el genotipo 16 del HPV (HPV 16) (*es decir* , citología HSIL positiva para HPV 16) y pacientes que nunca o rara vez se someten a exámenes de detección con citología HSIL positiva para VPH independientemente del genotipo de VPH.
 - Se debe utilizar la toma de decisiones compartida al considerar un tratamiento acelerado, especialmente para pacientes con inquietudes sobre el impacto potencial del tratamiento en los resultados del embarazo.
- 4) Se prefiere el tratamiento por escisión al tratamiento ablativo para HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) en los Estados Unidos. Se recomienda la escisión para el adenocarcinoma in situ (AIS).
- 5) Se prefiere la observación al tratamiento para NIC 1.
- 6) Los informes de histopatología basados en las recomendaciones de Terminología escamosa anogenital inferior (LAST) / Organización Mundial de la Salud (OMS) para informar HSIL histológico deben incluir calificadores CIN 2 o CIN 3, *es decir* , HSIL (CIN 2) y HSIL (CIN 3).
- 7) Todas las pruebas de detección del VPH primarias positivas, independientemente del genotipo, deben tener pruebas de triaje de reflejos adicionales realizadas a partir de la misma muestra de laboratorio (*p. Ej.*, Citología de reflejos).
 - Se recomiendan pruebas adicionales de la misma muestra de laboratorio porque los hallazgos pueden informar la práctica de la colposcopia. Por ejemplo, las citologías HSIL positivas para HPV-16 califican para tratamiento acelerado.
 - Las infecciones por VPH 16 o 18 tienen el mayor riesgo de NIC 3 y cáncer oculto, por lo que es necesaria una evaluación adicional (*p. Ej.*, Colposcopia con biopsia) incluso cuando los resultados de la citología son negativos.
 - Si la prueba de VPH 16 o 18 es positiva y no es posible realizar pruebas de laboratorio adicionales de la misma muestra, el paciente debe proceder directamente a la colposcopia.
- 8) Se recomienda la vigilancia continua con la prueba del VPH o la prueba simultánea a intervalos de 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento y el manejo inicial posterior al tratamiento de HSIL histológico, CIN 2, CIN 3 o AIS. La vigilancia continua a intervalos de 3 años más allá de los 25 años es aceptable siempre que la esperanza de vida del paciente y la capacidad de ser examinado no se vean comprometidas significativamente por problemas de salud graves.
 - Las pautas de 2012 recomendaron volver a los intervalos de detección de 5 años y no especificaron cuándo debería cesar la detección. Nueva evidencia indica que el riesgo permanece elevado durante al menos 25 años, sin evidencia de que los pacientes tratados alguna vez vuelvan a niveles de riesgo compatibles con intervalos de 5 años.
- 9) La vigilancia con citología sola es aceptable solo si la prueba con VPH o la prueba simultánea no es factible. La citología es menos sensible que la prueba del VPH para la detección de precáncer y, por lo tanto, se recomienda con más frecuencia. Se recomienda la citología a intervalos de 6 meses cuando se recomienda la prueba del VPH o la prueba simultánea anualmente. Se recomienda la citología anualmente cuando se recomiendan intervalos de 3 años para el VPH o la prueba simultánea.
- 10) Las pruebas de detección del virus del papiloma humano que están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la detección deben usarse para el manejo de acuerdo con su aprobación regulatoria en los Estados Unidos. (*Nota*: todas las pruebas del VPH en este documento se refieren únicamente a las pruebas para los tipos de VPH de alto riesgo).

- Para todas las indicaciones de manejo, las pruebas de ARNm del VPH y de ADN del VPH sin la aprobación de la FDA para el cribado primario solo deben usarse como prueba conjunta con la citología, a menos que se disponga de datos suficientes y rigurosos para respaldar el uso de estas pruebas particulares en el manejo.

La cantidad mínima de datos requerida para generar una recomendación incluirá la edad del paciente y los resultados actuales de las pruebas, ya que reconocemos que a menudo se desconocen los antecedentes de detección previos. Será posible una mayor precisión de la guía de manejo si se dispone de información sobre los resultados de las pruebas en los últimos 5 años y el tratamiento previo al precáncer en los últimos 25 años. ³ Los resultados actuales y el historial pasado están diseñados para generar la estimación de riesgo del paciente a partir de tablas de datos. ⁵ Las estimaciones de riesgo están disponibles para las siguientes situaciones clínicas: resultados anormales de las pruebas de detección con antecedentes desconocidos, resultados anormales de las pruebas de detección con documentación del historial médico de una prueba anterior de VPH negativa o prueba conjunta, vigilancia de los resultados de pruebas de detección anormales anteriores que no requirieron una derivación colposcópica inmediata (p. ej., seguimiento después de un resultado negativo de citología positiva para VPH), resultados de colposcopia / biopsia y pruebas de vigilancia de seguimiento después de la colposcopia o después del tratamiento o resolución de anomalías de alto grado (p. ej., CIN 2+).

El reconocimiento de que la infección persistente por VPH es necesaria para desarrollar precáncer y cáncer (*definido como CIN 3+, que incluye diagnósticos de CIN 3, AIS y cáncer*) subyace en la actualización de la guía de 2019. Los datos longitudinales prospectivos indican que cuando un nuevo resultado de prueba de detección anormal sigue a una prueba de VPH negativa o una prueba conjunta en los últimos 5 años, el riesgo estimado de NIC 3+ se reduce en aproximadamente un 50%. ⁸ Sin embargo, un resultado de citología negativo dentro de los 3 años de una nueva prueba de detección anormal no confiere una reducción similar en el riesgo. ⁹ Las pautas de 2019 también reconocen que un examen colposcópico realizado de acuerdo con los estándares aceptados (p. Ej., utilizando el protocolo de colposcopia KPNC o los estándares de colposcopia ASCCP ¹⁰) confirmar una histología de bajo grado o normal reduce el riesgo estimado de un paciente de tener precáncer / cáncer en los próximos 2 años. ¹¹ Esto permite que los pacientes con un resultado ASC-US o LSIL positivo para VPH en su visita de seguimiento de 1 año después de una colposcopia que confirme una histología de grado normal o bajo regresen para repetir la prueba del VPH o realizar una prueba simultánea en 1 año más, en lugar de hacerlo inmediatamente. volver a la colposcopia. Por lo tanto, incorporar el historial de pruebas de VPH previas de un paciente y los resultados de la colposcopia / biopsia permitirá la detección y el tratamiento de NIC 3+ y evitará intervenciones innecesarias para los pacientes con nuevas infecciones por VPH que tienen un riesgo menor. ¹²

C. PRINCIPIOS RECTORES

Las pautas se basan en varios principios rectores. Los primeros 4 principios rectores son nuevos para 2019, mientras que los otros son de las directrices de 2012 . Como las guías de 2012 son familiares para los proveedores, cambiamos las recomendaciones de manejo solo cuando la nueva evidencia favorecía una estrategia de manejo alterada. Tenga en cuenta que las pautas de manejo se aplican solo a pacientes con resultados anormales de pruebas de detección actuales o anteriores; Las pautas de detección para las personas de la población general que no se siguen para detectar una anomalía en la detección se tratan en otra parte. ^{13,14}

Nuevos principios de 2019

1. Las pruebas basadas en el VPH son la base para la estimación del riesgo. *El término prueba basada en el VPH se utiliza a lo largo de este documento y se refiere al uso de la prueba primaria del VPH sola o la prueba del VPH junto con la citología cervical (prueba simultánea).*

Las características de las infecciones por VPH, incluido el tipo de VPH y la duración de la infección, determinan el riesgo de un paciente de NIC 3+. ¹⁵⁻¹⁸ Aunque la citología tiene una alta especificidad (aparte de ASC-US) y puede ser útil para estimar el riesgo inmediato, su menor sensibilidad y menor valor predictivo negativo en comparación con la prueba del VPH reduce su utilidad para la predicción del riesgo a largo plazo. ⁹ Los resultados de las pruebas de VPH solas o junto con la citología se utilizan para orientar las recomendaciones que permiten alargar los intervalos de seguimiento y aplazar la colposcopia para obtener resultados de bajo riesgo. Es de destacar que las estimaciones de riesgo subyacentes a las pautas de gestión de 2019 se basan en las pruebas de ADN del VPH.

2. La gestión personalizada basada en riesgos es posible con el conocimiento de los resultados actuales y la historia pasada. El riesgo de un paciente de tener o desarrollar NIC 3+ se estima en base a los resultados actuales y anteriores, así como a los antecedentes de tratamiento previo contra el cáncer. Las recomendaciones de gestión utilizan umbrales de riesgo. ¹⁹ Recomendaciones de *detección de rutina, vigilancia de 1 o 3 años, colposcopia o tratamiento* corresponden a un estrato de riesgo, un rango de riesgo para NIC 3+. El umbral inferior de cada estrato de riesgo, denominado Umbral de acción clínica, define el nivel en el que cambia la recomendación de gestión. Los umbrales de acción clínica para cada estrato de riesgo se determinaron mediante el proceso de consenso. Los riesgos se estimaron para todas las combinaciones de resultados actuales e historial pasado (incluido el historial desconocido) para los cuales se disponía de datos adecuados en KPNC. La gestión se puede determinar mediante tablas de consulta, ⁵ y el uso de las tablas se puede facilitar mediante ayudas para la toma de decisiones.

3. Las pautas deben permitir actualizaciones para incorporar nuevos métodos de prueba a medida que se validan y ajustar para disminuir los riesgos de CIN3 + a medida que más pacientes que recibieron la vacuna contra el VPH alcancen la edad de

detección . El campo de la prevención del cáncer de cuello uterino está evolucionando rápidamente y las nuevas tecnologías se validan continuamente. Los datos sobre la validación de nuevas tecnologías se publican con frecuencia, y la reducción del riesgo de la vacunación contra el VPH está aumentando a medida que aumenta la cobertura de la vacuna y las personas vacunadas envejecen en cohortes de detección. Hasta ahora, las revisiones de las guías han requerido conferencias de consenso total, que requieren mucho tiempo, son costosas y no son compatibles con la rápida evolución del campo. Las pautas de 2019 Construir un marco que permita la incorporación de nuevas tecnologías y estrategias modificadas sin requerir conferencias de consenso total, de modo que las revisiones puedan incorporar rápidamente nuevos hallazgos y difundirse rápidamente para optimizar la atención al paciente.

Los umbrales de acción clínica para la gestión creados a través del proceso de consenso de 2019 permanecerán vigentes, pero a medida que estén disponibles nuevas pruebas y se acumulen más datos a largo plazo, las combinaciones de pruebas utilizadas para alcanzar estos umbrales cambiarán. Por ejemplo, en la conferencia de consenso de 2019, los niveles de vacunación contra el VPH en la población de Estados Unidos que actualmente tiene 25 años o más se consideraron demasiado bajos para justificar la incorporación de la vacuna contra el VPH en las recomendaciones de gestión de 2019. Sin embargo, se espera que esto cambie en un futuro próximo a medida que más pacientes vacunados, que tienen menor riesgo de CIN 3+, alcancen la edad de 25 años y se acumulen datos adicionales que demuestren el impacto de la vacunación en el riesgo de CIN 3+ asociado con un resultado anormal de la prueba. combinaciones. El marco que se describe aquí permitirá la modificación de las pautas a medida que se disponga de datos sólidos y se publiquen. Debido a que los umbrales de acción clínica permanecen constantes, se pueden agregar nuevos datos mientras que los umbrales de acción clínica permanecen sin cambios. Este diseño tiene la intención de reducir la confusión del médico asociada con los cambios frecuentes directrices .

4. La práctica de la colposcopia debe seguir las pautas detalladas en los Estándares de colposcopia de la ASCCP. ^{10 La} colposcopia con biopsia dirigida sigue siendo el método principal para detectar precánceres que requieren tratamiento. Debido a que los pacientes se tratan de forma menos agresiva después de un examen colposcópico en el que no se encuentra NIC de grado 2 o superior (NIC 2+), es primordial maximizar la detección de NIC 2+ en cada visita de colposcopia. La práctica basada en la evidencia recomienda que se tomen biopsias de todas las áreas acetoblanco discretas, generalmente de 2 a 4 biopsias en cada examen colposcópico. Para aquellos con menor riesgo, definido como citología menor que HSIL, sin evidencia de infección por VPH 16/18 y una impresión colposcópica completamente normal (*es decir,* sin acetoblanqueamiento, metaplasia u otra anomalía visible, y una unión escamocolumnar completamente visualizada), no se recomiendan biopsias no dirigidas (aleatorias) y los pacientes con una impresión colposcópica completamente normal pueden observarse sin biopsia. Para garantizar que no se pierda CIN 2+, los Estándares de colposcopia de ASCCP enfatizan la necesidad de biopsias incluso cuando la impresión colposcópica es normal pero existe algún grado de acetoblanqueamiento, metaplasia u otra anomalía.

Principios de 2012 aplicados

5. El objetivo principal de la detección y el tratamiento es la prevención del cáncer mediante la detección y el tratamiento del precáncer de cuello uterino. Numerosos estudios a nivel de población indican que la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino disminuyen a medida que aumenta la detección y el tratamiento de anomalías histológicas de cuello uterino de alto grado (generalmente definidas como CIN 2+). ^{20,21} La detección y el tratamiento oportunos del grado más alto de precánceres (CIN 3 / AIS) han sido el punto de referencia utilizado para las guías anteriores ³ y seguir siendo el objetivo principal de la directriz de gestión de 2019; un objetivo secundario (debido a la relativa rareza de este hallazgo en los Estados Unidos) es el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas. El riesgo de un paciente de tener o desarrollar NIC 3+ se estima en base a los resultados actuales y anteriores, así como a los antecedentes de tratamiento previo contra el cáncer. Las recomendaciones de manejo se guían por umbrales de riesgo. ^{19 Las} recomendaciones de *cribado de rutina, vigilancia de 1 o 3 años, colposcopia o tratamiento* corresponden cada una a un estrato de riesgo. Estos estratos de riesgo (rangos de riesgo para NIC 3+) se definen mediante umbrales de acción clínica que se determinaron mediante el proceso de consenso (Sección E).

6. Las pautas se aplican a todas las personas con cuello uterino. Las pautas se aplican a mujeres y hombres transgénero con cuello uterino, incluidas las personas que se han sometido a una histerectomía supracervical. Las estimaciones de riesgo se validaron en personas de diversos orígenes raciales, étnicos y socioeconómicos y se demostró que son comparables. ⁶ Aunque no es el enfoque principal de las pautas de 2019 , también se brindan recomendaciones de manejo para pacientes que se han sometido a histerectomía con extirpación del cuello uterino y que tienen un diagnóstico previo de HSIL histológico, CIN 2, CIN 2/3, CIN 3 y / o AIS, independientemente de si la histerectomía se realizó para el tratamiento del precáncer u otra indicación.

7. Igualdad de gestión por igual riesgo. El historial y los resultados de las pruebas actuales se utilizan para calcular el riesgo actual y futuro de NIC 3+ de un paciente. *Los riesgos similares se gestionan de manera similar, independientemente de la combinación de resultados / historial utilizada para estimar el riesgo.*

8. Equilibrio de beneficios y daños. Brindar la mejor atención significa equilibrar la prevención del cáncer con pruebas y tratamientos excesivos. Lamentablemente, prevenir todos los cánceres de cuello uterino no es un objetivo alcanzable. Las intervenciones para prevenir el cáncer de cuello uterino pueden causar daños. Las pautas de 2019 están diseñadas para maximizar la prevención del cáncer de cuello uterino y minimizar los daños causados por las pruebas y el tratamiento excesivos mediante el manejo de los pacientes de acuerdo con sus riesgos actuales y futuros de NIC 3+. Los pacientes de alto riesgo requieren un seguimiento más cercano para maximizar la detección de NIC 3+, mientras que los pacientes de bajo riesgo requieren menos pruebas y procedimientos.

9. Las pautas se aplican a pacientes asintomáticos que requieren tratamiento de resultados anormales de las pruebas de detección del cuello uterino. Los pacientes con síntomas como sangrado uterino o vaginal anormal o un cuello uterino de apariencia anormal visible requieren pruebas de diagnóstico adecuadas, ya que esto puede ser un signo de cáncer. ²² Esta evaluación puede incluir citología cervical, colposcopia, diagnóstico por imágenes y biopsia cervical, endocervical o

endometrial. Las pautas no pueden cubrir todas las situaciones clínicas y se recomienda el juicio clínico, especialmente en aquellas circunstancias que no están cubiertas por las pautas de 2019 .

10. Las pautas están diseñadas para su uso en los Estados Unidos . El manejo apropiado puede diferir en países con capacidades de seguimiento limitadas, menor disponibilidad de colposcopia, infraestructura patológica limitada o diferentes puntos de vista de las compensaciones entre riesgo de cáncer, costo y sobreprueba / sobretratamiento.

D. MÉTODOS

D.1 Proceso y cronograma

La ASCCP y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) establecieron un Memorando de Entendimiento en enero de 2017 para llevar a cabo el trabajo de esta actualización de la guía. Al igual que con las pautas anteriores de 2001, 2006 y 2012 ,¹⁻³ NCI produjo datos de riesgo y otro apoyo científico para el proceso de pautas de consenso. La ASCCP patrocinó el esfuerzo de consenso para desarrollar y ratificar las directrices . Se identificaron e invitaron a participar organizaciones de partes interesadas que representan las mejores prácticas en los Estados Unidos. Estos incluyeron sociedades de profesionales médicos, grupos de defensa de pacientes y agencias federales integrales para la detección del cáncer de cuello uterino y el manejo de resultados anormales (consulte la [Tabla 1](#)). La participación de las organizaciones interesadas incluyó la identificación de representantes de la organización y, para los participantes no gubernamentales, el patrocinio de sus viajes a conferencias de consenso. Representantes de 19 organizaciones asistieron a la reunión inicial en febrero de 2018. En ese momento, se convocaron 7 grupos de trabajo. En conferencias de consenso anteriores, los grupos de trabajo consideraron resultados de pruebas específicas (*por ejemplo*, ASC-US / HPV-positivo) y poblaciones especiales. Por el contrario, los 7 grupos de trabajo de las guías de 2019 se organizaron con el objetivo de establecer Umbrales de Acción Clínica consensuados.

1. El grupo de tratamiento evaluó qué niveles de riesgo de CIN 3+ justifican un tratamiento acelerado sin una biopsia confirmatoria, además de abordar los problemas relacionados con el tratamiento.
2. El grupo de colposcopia consideró el umbral para la derivación de colposcopia.
3. El grupo de vigilancia creó una jerarquía de repetición de la prueba a intervalos más cortos que los recomendados actualmente para la detección de rutina, ya sea con la prueba primaria del VPH o la prueba simultánea (5 años) y también examinó cuándo los pacientes podían volver a la detección de rutina. Los pacientes sometidos a vigilancia incluyen aquellos con resultados de detección mínimamente anormales que no requieren colposcopia (*p. Ej.*, Negativo para VPH positivo para lesión intraepitelial o malignidad [NILM]), después de una colposcopia con resultados de bajo grado o después del tratamiento para una anomalía de alto grado.
4. El grupo de modificación del riesgo evaluó los factores que podrían cambiar el riesgo estimado o el manejo de un paciente, enfocándose en el embarazo y la inmunosupresión.
5. El grupo de atención de alto valor realizó análisis de decisiones relacionados con las estrategias de gestión propuestas y continuará evaluando el valor a medida que se implementen las pautas de 2019 .
6. El grupo de nuevas tecnologías evaluó la terminología de laboratorio y las tecnologías emergentes específicamente relacionadas con la gestión.
7. El grupo de comunicaciones creó y revisó contenido relevante para la comunicación pública tanto a los médicos como al público no especializado sobre las pautas y el proceso de desarrollo.

Los grupos de trabajo estaban compuestos por 2 a 8 miembros, incluidos representantes de las organizaciones de partes interesadas participantes, expertos en contenido y representantes no clínicos de organizaciones de defensa de los pacientes. Los grupos de trabajo se reunieron regularmente desde el verano de 2018 hasta el otoño de 2019 para revisar los datos y desarrollar pautas para el manejo. El proceso de consenso fue supervisado por un comité directivo de 23 personas convocado por el ASCCP y fue dirigido por un equipo de liderazgo compuesto por 1 representante del NCI (MS) y 2 representantes del ASCCP (RG, RP). Dado que las directrices representan un cambio de paradigma, el proceso de las directrices incluyó un proceso extenso y deliberado de participación de las partes interesadas. Estos incluyeron encuestas de pacientes y proveedores, una reunión de consenso para revisar las directrices y un período de comentarios públicos abiertos de 6 semanas antes de la reunión de votación por consenso final en octubre de 2019.²³

D.2 Elección de CIN 3+ como principal criterio de valoración clínico para las estimaciones de riesgo

Para las pautas de manejo , elegimos CIN 3+ como el mejor sustituto del riesgo de cáncer. La definición de CIN 3+ tal como se utiliza en estas pautas incluye CIN 3, AIS y los raros casos de cáncer de cuello uterino invasivo que se encuentran en los programas de detección. Estas pautas de manejo consideran el riesgo de CIN 3+ en el momento relevante para la acción clínica que se está considerando. Los umbrales de acción clínica para la colposcopia y el tratamiento consideran los riesgos inmediatos de CIN 3+, mientras que las recomendaciones de vigilancia a más largo plazo utilizan riesgos de 5 años.

Se eligió CIN3 + como criterio de valoración en lugar del cáncer porque el cáncer es poco común en los Estados Unidos y el riesgo disminuye profundamente con el tratamiento con precursores. Los cánceres que se encuentran en programas de cribado sólidos pueden representar cánceres que ya eran prevalentes en el primer cribado, casos raros de tumores agresivos o negativos al VPH que no se detectan mediante cribado o resultados falsos negativos.²⁴ Se eligió CIN 3+ en lugar de CIN 2+ porque es un diagnóstico más patológicamente reproducible,²⁵ la distribución de tipos de VPH en las lesiones CIN 3+ se aproxima más a la de los cánceres cervicales invasivos que la gama más amplia de tipos encontrados en CIN 2,^{15-18,26} y CIN 2 tiene tasas de regresión apreciables en ausencia de tratamiento.²⁷⁻²⁹ La elección de CIN 3+ tiene algunas limitaciones, ya que incluso entre las lesiones CIN 3 / AIS, los riesgos de progresión al cáncer difieren. Las lesiones glandulares que incluyen AIS, las lesiones con infecciones por VPH 16 y 18 y las que ocurren en pacientes mayores tienen mayores riesgos de cáncer que las lesiones negativas al VPH y las que ocurren en pacientes más jóvenes.³⁰

En los Estados Unidos se utilizan diferentes nomenclaturas para la histopatología cervical. El LAST Project y la OMS recomiendan una terminología de 2 niveles (histológica LSIL / HSIL) para informar la histopatología de las lesiones escamosas asociadas al VPH, similar al sistema Bethesda utilizado para informar la citología cervical.^{31,32} Sin embargo, la nomenclatura CIN todavía se usa comúnmente, y los datos utilizados para generar este conjunto de pautas se basaron en la nomenclatura CIN. Aunque no es posible una correlación directa sin el uso del biomarcador p16, la HSIL histológica es similar pero no idéntica a la CIN 2/3.³³

D.3 Múltiples conjuntos de datos utilizados para validar riesgos

Las pautas anteriores se basaban en gran medida en un gran conjunto de datos prospectivos que incluían resultados de citología, pruebas de VPH, colposcopia, histología y resultados de seguimiento de KPNC, que adoptó la prueba trienal como práctica estándar en 2003. Los datos de KPNC continúan siendo los más grandes, la mayoría fuente de datos completa en los Estados Unidos para la estimación del riesgo de combinaciones de pruebas de ADN del VPH y citología. Para las pautas de 2019, se analizaron varias bases de datos adicionales para garantizar que los resultados sean aplicables a pacientes de diversos estratos raciales, étnicos y socioeconómicos. Las estimaciones de riesgo se compararon utilizando datos de detección y seguimiento de ensayos clínicos (ensayos de registro BD Onclarity),^{34,35} un registro estatal (Registro de Pap de VPH de Nuevo México^{36,37}) y el Programa Nacional de Detección Temprana del Cáncer Cervical y de Mama de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), un programa nacional que incluye a muchos pacientes de minorías y de bajos ingresos.³⁸ Las poblaciones varían en las tasas de resultados de detección anormales y la prevalencia de NIC 3+. No obstante, la comparación mostró que los riesgos de NIC 3+ para la combinación específica de resultados actuales e historial de detección eran similares en el sentido de que se encontraban dentro de las mismas bandas de riesgo para la gestión. Cheung *et al*⁶ demuestran la similitud de los riesgos de CIN 3+ asociados con las combinaciones de resultados de pruebas de detección entre las diferentes poblaciones de pacientes evaluados a partir de estos conjuntos de datos. *En resumen, diferentes poblaciones dentro de los Estados Unidos tienen tasas más altas o más bajas de NIC 3+ debido a factores que incluyen el acceso a la detección y la prevalencia de la infección por VPH. No obstante, los pacientes con resultados de pruebas y combinaciones de antecedentes de detección similares tienen un riesgo de NIC 3+ muy similar, independientemente de su ubicación geográfica, raza, origen étnico o nivel socioeconómico.*

D.4 Estimación de riesgos

Los detalles de cómo se calcularon los riesgos de CIN 3+ para las muchas combinaciones de resultados de pruebas, incluidas series longitudinales de pruebas a lo largo del tiempo, se describen en el artículo de Métodos adjunto.⁶ En resumen, para cada combinación de resultados de pruebas anteriores y actuales, se estimó el riesgo de NIC 3+ utilizando modelos de combinación de prevalencia e incidencia,³⁹ que consisten en la estimación conjunta del CIN 3+ prevalente en el momento de la prueba actual utilizando un modelo de regresión logística, y el CIN 3+ incidente en las pruebas posteriores utilizando un modelo de riesgos proporcionales. Estos modelos conjuntos están diseñados para manejar el sesgo de verificación y la censura de intervalo. El sesgo de verificación en este contexto significa que los resultados histopatológicos solo están disponibles para pacientes remitidos a colposcopia; por lo tanto, no se detectarán los casos de CIN3+ que se produzcan en el contexto de pruebas de detección falsas negativas o pruebas de detección anormales que no fueron remitidas para colposcopia. La censura por intervalo en este contexto significa que la NIC 3+ se diagnostica en las visitas de colposcopia, pero no se puede determinar el momento real de aparición de la CIN 3+ incidente, ya que generalmente es asintomática y ocurre entre las visitas de prueba. *por ejemplo*, Weibull).

D.5 Asignación de combinaciones de resultados de pruebas a acciones clínicas

Para cada combinación de los resultados de las pruebas actuales y el historial de detección (incluido el historial desconocido), el manejo recomendado se determinó estimando primero el riesgo inmediato y a los 5 años de NIC 3+. El riesgo estimado se comparó con los umbrales de acción clínica propuestos para determinar la recomendación de manejo, bajo el principio de "manejo igual por riesgo igual". Por ejemplo, la citología ASC-US y LSIL positiva para VPH tienen riesgos muy similares de CIN 3+ y, por lo tanto, se manejan de manera similar. Para algunas combinaciones raras de resultados de pruebas, muy pocos pacientes desarrollaron NIC 3+ para estimar el riesgo con certeza estadística. En estas situaciones, se utilizó una combinación de literatura publicada, guías previas y la opinión de consenso de expertos para desarrollar recomendaciones.

D.6 Calificación de las recomendaciones

La fuerza de la recomendación (A-E) y la calidad de la evidencia (I-III) se calificaron utilizando el sistema que se ha utilizado para las guías de consenso anteriores ([Tabla 2](#)). Se consideró que dos tipos de evidencia eran lo suficientemente fuertes como para permitir una recomendación de nivel A: (a) revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos y estudios observacionales, evaluados por el grupo de nuevas tecnologías utilizando los criterios adaptados de QUADAS-2 para informar las estimaciones de riesgo para las guías⁴⁰ y (b) estimaciones de riesgo fiables del estudio de cohorte longitudinal prospectivo de KPNC. Las estimaciones puntuales confiables se definen como una certeza del 80% de caer dentro de los límites de riesgo para el manejo recomendado (basado en los errores estándar de las estimaciones de riesgo inmediatas y a 5 años) (*p. Ej.*, Colposcopia y vigilancia, respectivamente)⁶ Evidencia de alta calidad de revisiones sistemáticas y estimaciones de riesgo confiables de KPNC se consideran evidencia de nivel 2. Las recomendaciones sólidas contra una opción de manejo (nivel E) rara vez tenían evidencia sustancial porque el riesgo obvio de daño impedía un ensayo clínico (*p. Ej.*, Biopsia endometrial durante el embarazo). Cuando ni los datos primarios ni la literatura proporcionaron evidencia de alto nivel, las guías previas se utilizaron opiniones de consenso de expertos recientemente desarrolladas (nivel de evidencia 3), que generalmente conducen a una recomendación C. Algunas recomendaciones son el respaldo de directrices de otras organizaciones, que no fueron calificadas. Al considerar las recomendaciones específicas de las guías, cada grupo revisó la evidencia derivada de revisiones sistemáticas de evidencia publicada y datos primarios de la cohorte KPNC, evaluó la fuerza y consistencia de esta evidencia y formuló recomendaciones basadas en la calidad de los datos y un balance de beneficios y daños.

TABLA 2:

Calificación de las recomendaciones

Strength of recommendation

- A. Good evidence for efficacy and substantial clinical benefit support recommendation for use.
- B. Moderate evidence for efficacy or only limited clinical benefit supports recommendation for use.
- C. Evidence for efficacy is insufficient to support a recommendation for or against use, but recommendations may be made on other grounds.
- D. Moderate evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use.
- E. Good evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use.

Quality of evidence

- I. Evidence from at least one randomized, controlled trial.
- II. Evidence from at least one clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center), or from multiple time-series studies, or dramatic results from uncontrolled experiments.
- III. Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Terminology used for recommendations

- Recommended. Good data to support use when only one option is available
- Preferred. Option is the best (or one of the best) when there are multiple options
- Acceptable. One of multiple options when there is either data indicating that another approach is superior or when there are no data to favor any single option
- Not recommended. Weak evidence against use and marginal risk for adverse consequences
- Unacceptable. Good evidence against use

- A- Buena evidencia de eficacia
- B- Moderada evidencia de eficacia
- C- Evidencia insuficiente de eficacia
- D- Moderada evidencia de falta de eficacia
- E- Buena evidencia de falta de eficacia

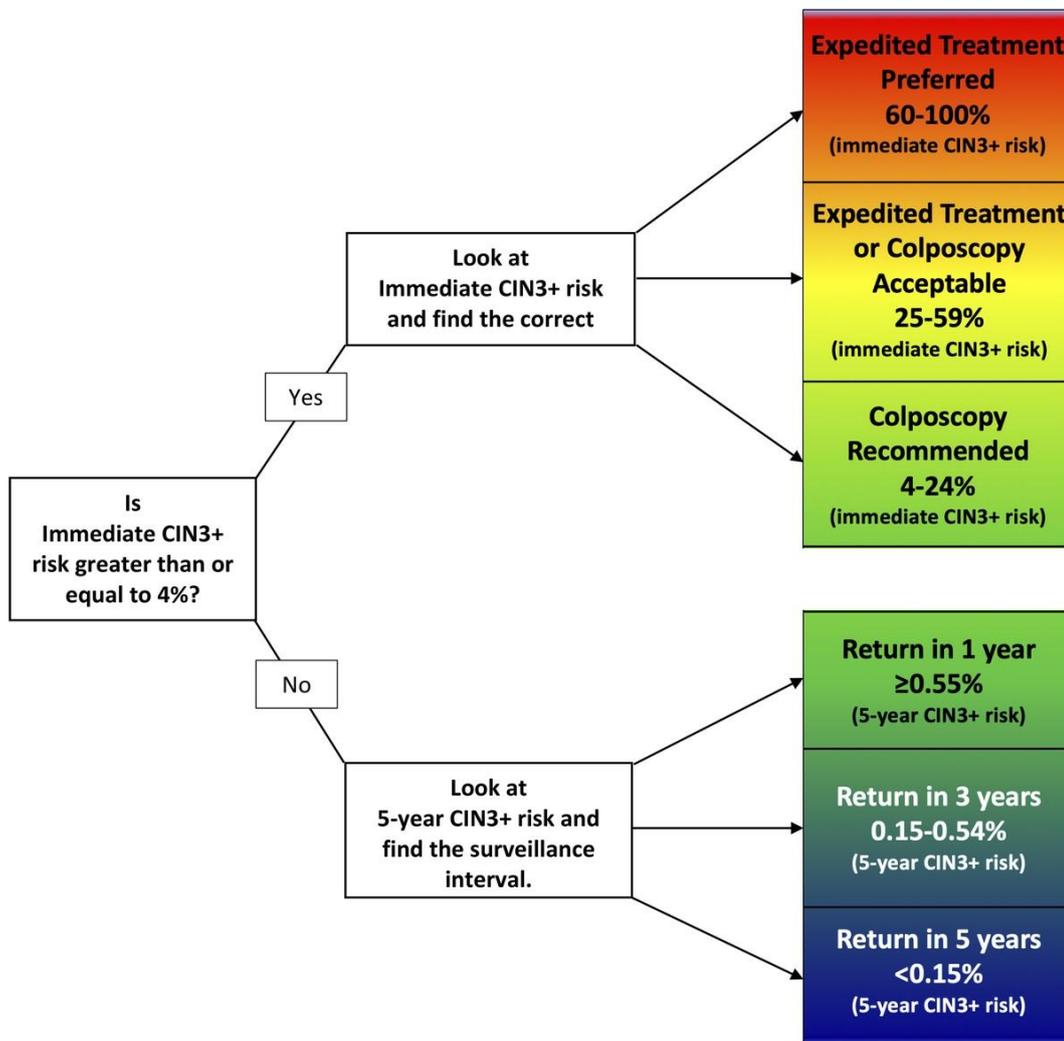
E. CAMBIO DE PARADIGMA: UMBRALES DE ACCIÓN CLÍNICA

Esta sección explica el cambio de paradigma de directrices basadas en resultados a directrices basadas en riesgos. Describimos los umbrales de acción clínica primarios en los que se basan las recomendaciones de manejo y las situaciones clínicas en las que se aplican estos umbrales de acción clínica. Para la mayoría de los resultados de detección anormales y las visitas de control posteriores, las recomendaciones se basan en los riesgos estimados y validados por datos prospectivos de grandes cohortes. Los médicos pueden usar las pautas de 2019 para manejar a sus pacientes a través de las tablas en Egemen *et al*⁵ o usando una aplicación o sitio web diseñado para facilitar la navegación de las tablas disponibles en <http://www.asccp.org>, incluida una versión sin costo. Las secciones G a K describen recomendaciones para situaciones clínicas raras en las que el manejo se basa en factores distintos a las estimaciones de riesgo.

Las recomendaciones de manejo se basan en los umbrales de acción clínica y corresponden a los estratos de riesgo (ver [Figura 1](#)):

FIGURA 1:

Esta figura demuestra cómo se evalúa el riesgo del paciente. Para una combinación de historial y resultados actuales, se examina el riesgo inmediato de CIN 3+. Si este riesgo es del 4% o mayor, está indicado el manejo inmediato mediante colposcopia o tratamiento. Si el riesgo inmediato es inferior al 4%, se examina el riesgo de CIN 3+ a 5 años para determinar si los pacientes deben regresar en 1, 3 o 5 años.



- El umbral de acción clínica de retorno a los 5 años se aproxima al riesgo de un paciente después de una prueba de detección negativa utilizando la prueba del VPH o la prueba simultánea en la población general, para quienes las pautas nacionales de detección recomiendan volver a realizar la prueba en 5 años .^{13,14} Se recomienda a los pacientes con riesgos iguales o inferiores a este umbral que se sometan a exámenes de detección de rutina a intervalos de 5 años con pruebas basadas en el VPH (sección E.1).
- El umbral de acción clínica de retorno de 3 años se aproxima al riesgo para un paciente después de una prueba de citología cervical negativa en la población general, para quienes las pautas nacionales de detección recomiendan volver a realizar la prueba en 3 años .^{13,14} Se recomienda a los pacientes con riesgos iguales o inferiores a este umbral, pero por encima del umbral de 5 años, que se sometan a pruebas basadas en el VPH en 3 años (Sección E.1).
- Se recomienda la devolución de un año para los pacientes con riesgos por encima del umbral de 3 años pero por debajo del Umbral de acción clínica para la colposcopia (Sección E.1).
- El umbral de acción clínica de la colposcopia se aproxima al riesgo de un paciente después de un resultado de detección de ASC-US o LSIL positivo para VPH en la población general, para quienes se recomienda la colposcopia en las pautas de 2012 .³ Se recomienda que los pacientes con riesgos en este umbral o por encima del mismo, pero por debajo del umbral de tratamiento acelerado, se sometan a una colposcopia (Sección E.2).
- El umbral de acción clínica aceptable para el tratamiento acelerado o la colposcopia se aproxima al riesgo para un paciente después de que las células escamosas atípicas positivas al VPH no puedan excluir el resultado de la detección de citología HSIL (ASC-H) en la población general. Se recomienda a los pacientes con riesgos iguales o superiores a este umbral, pero por debajo del umbral preferido de tratamiento acelerado, que reciban asesoramiento de sus proveedores para elegir entre evaluación con colposcopia y biopsia o tratamiento acelerado (Sección E.3). El tratamiento acelerado se define como el tratamiento sin biopsia colposcópica confirmatoria.
- El umbral de acción clínica preferido por el tratamiento acelerado se aproxima al riesgo de un paciente después de un resultado de detección de citología HSIL positivo para VPH 16 en la población general. Se prefiere que las pacientes con riesgos iguales o superiores a este umbral reciban tratamiento acelerado a menos que estén embarazadas, sean menores de 25 años o tengan preocupaciones sobre los efectos potenciales del tratamiento en los resultados futuros del embarazo que superen las preocupaciones sobre el cáncer (Sección E.3).
- Es de destacar que a los pacientes con HSIL histológico (CIN 2) que han elegido la observación se les recomienda recibir una colposcopia y pruebas basadas en el VPH a intervalos de 6 meses (Sección I.3).

E.1 Umbrales de acción clínica que conducen a la recomendación de vigilancia

Introducción

La vigilancia se define como una prueba de seguimiento en un intervalo más corto que el recomendado actualmente para la detección de rutina con la prueba primaria del VPH o la prueba simultánea (5 años). Se recomienda la vigilancia para pacientes cuyo riesgo de NIC 3+ según los resultados de las pruebas actuales y el historial de detección es mayor que el riesgo para la población general de detección, pero menor que el riesgo al que se recomienda la colposcopia. A diferencia de la colposcopia y el tratamiento, que se realizan lo antes posible después de un resultado anormal calificativo, la vigilancia implica repetir la prueba a intervalos de 1 a menos de 5 años. Por lo tanto, utilizamos el riesgo de 5 años de NIC 3+ como el nivel de riesgo estimado al asignar umbrales de acción clínica de vigilancia. Los intervalos de vigilancia se definen en la [Figura 1](#) y se explica en detalle a continuación. Los umbrales de vigilancia se basan en el principio de gestión equitativa para riesgos iguales y se diseñaron para respaldar las recomendaciones actuales de detección y vigilancia, que generalmente se aceptan como un equilibrio razonable de beneficios y daños.³ En las pautas de 2012, se utilizaron intervalos de 1 y 3 años para la vigilancia, con retorno a la detección de rutina basada en el VPH a los 5 años.³ Debido a que los médicos y los pacientes están familiarizados con estos intervalos, y la revisión de la evidencia no reveló una razón de peso para cambiar estos intervalos, estos intervalos se mantienen. Tenga en cuenta que para la observación en pacientes de muy alto riesgo (p. Ej., CIN2 sin tratar, AIS tratado con conización) se recomienda realizar una colposcopia y repetir la prueba a intervalos de 6 meses.

Directriz: Cuando los pacientes tienen un riesgo estimado de CIN 3+ a 5 años de menos del 0,15% según la historia pasada y los resultados de las pruebas actuales, se recomienda volver a las pruebas de detección de rutina a intervalos de 5 años utilizando pruebas basadas en el VPH (All).

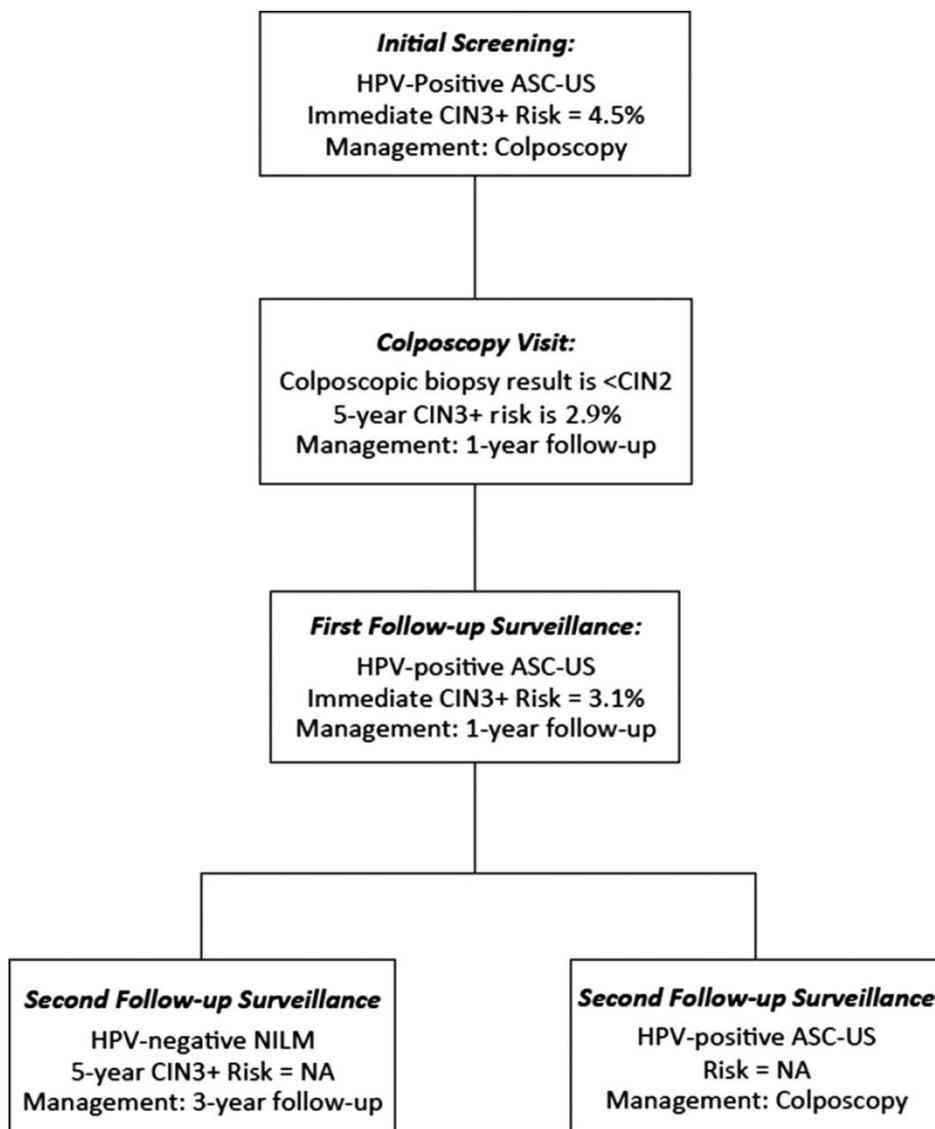
Justificación: Utilizando el principio de igual manejo para el mismo riesgo, este umbral de acción clínica corresponde al riesgo de CIN 3+ a 5 años después de un cribado negativo basado en el VPH (prueba del VPH o prueba simultánea) en la población general (consulte la [Tabla 1](#) A en Egemen *et al.* ⁵) para quienes las directrices nacionales recomiendan un retorno de 5 años.^{13,14} Los riesgos estimados de CIN 3+ a 5 años en la base de datos KPNC después de una prueba de VPH negativa y una prueba conjunta son 0,14% (IC del 95% = 0,13% –0,15%) y 0,12% (IC del 95% = 0,12% –0,13%), respectivamente. Tenga en cuenta que la citología sola nunca se recomienda a intervalos de 5 años.

Directriz: Cuando los pacientes tienen un riesgo estimado de CIN 3+ a 5 años de 0,15% o más, pero menos del 0,55% según el historial y los resultados de las pruebas actuales, se recomienda repetir las pruebas en 3 años con las pruebas basadas en el VPH (All).

Justificación: Utilizando el principio de igual manejo por igual riesgo, el umbral de acción clínica de retorno de 3 años corresponde al riesgo de CIN 3+ a 5 años después de una citología cervical negativa en la población general, para quienes las guías nacionales recomiendan un retorno de 3 años.^{13,14} Los riesgos estimados de CIN 3+ a 5 años después de un resultado de citología negativo sin la prueba del VPH oscilaron entre el 0,33% en la población de KPNC y el 0,52% en el Registro de Papanicolaou del VPH de Nuevo México, y un 0,45% estimado en la población examinada del National Breast and de los CDC Programa de detección temprana del cáncer de cuello uterino. Por tanto, el 0,55% se consideró un valor apropiado para el umbral de acción clínica. Se recomienda una vigilancia de tres años para los pacientes cuyo riesgo se encuentra entre los umbrales de seguimiento de tres y cinco años. De acuerdo con las pautas de 2012, los pacientes con un resultado de prueba de bajo grado (p. Ej., ASC-US o LSIL positivo para VPH) seguido de una colposcopia con resultados inferiores a CIN 2, seguida a su vez por una prueba de VPH de seguimiento negativa o cotest alcance el umbral de retorno de 3 años (ver [Figura 2](#)). También de acuerdo con las pautas anteriores, los pacientes con un resultado de detección ASC-US negativo para VPH en el contexto de una historia desconocida pueden regresar a los 3 años (riesgo estimado de CIN 3+ a los 5 años 0.40%).⁵

FIGURA 2:

Esta figura demuestra cómo se trataría a un paciente con una anomalía común de detección de bajo grado (ASC-US VPH positivo) en función de las estimaciones de riesgo. El resultado del cribado inicial conduciría a una colposcopia (riesgo inmediato 4,2%). La colposcopia de menos de NIC 2 tiene un riesgo a 5 años del 3,2% (retorno a 1 año). En la visita de revisión de 1 año, un segundo resultado ASC-US VPH positivo tiene un riesgo inmediato de 3.1% (retorno de 1 año). Si el paciente tiene una prueba anormal repetida en el siguiente seguimiento, se recomienda una colposcopia. Si la prueba basada en el VPH es negativa, se recomienda regresar en 3 años. NA, no aplicable porque no se dispone de estimaciones de riesgo estables.



Directriz: cuando los pacientes tienen un riesgo estimado de NIC 3+ basado en la historia y los resultados actuales que está por debajo del umbral para la colposcopia inmediata (riesgo inmediato del 4,0%) y por encima del umbral de seguimiento de 3 años ($\geq 0,55\%$ a los 5 años) , se recomienda repetir la prueba en 1 año con pruebas basadas en el VPH (AII).

Justificación: La vigilancia durante un año implica un seguimiento estrecho de aquellos cuyos riesgos se encuentran entre los umbrales de acción clínica para la colposcopia y el seguimiento a los 3 años. De acuerdo con las recomendaciones de consenso de 2012, se recomienda un seguimiento de ³ a 1 año después de las pruebas de detección que muestran anomalías mínimas: VPH positivo / NILM o VPH negativo / LSIL con antecedentes de detección previos desconocidos (riesgos inmediatos 2,1% y 1,1% respectivamente ⁵) ; También se recomienda una vigilancia de 1 año después de una colposcopia con biopsias de LSIL histológico (CIN 1) o menos precedidas por un resultado de prueba de bajo grado (definido como LSIL positivo para HPV, ASC-US positivo para HPV o NILM repetido para HPV positivo) . Nuevos datos para estas pautas encontrar que el riesgo de NIC 3+ se reduce sustancialmente después de una prueba de detección primaria de VPH negativa documentada o un examen colposcópico normal o con prueba de biopsia de menos de NIC 2. ⁵ Basado en riesgos más bajos de NIC 3+, vigilancia de 1 año, no colposcopia , se recomienda para la mayoría de los pacientes con resultados nuevos de ASC-US o LSIL positivos para VPH después de una prueba o prueba de VPH negativa documentada dentro de un intervalo de detección apropiado (aproximadamente 5 años) o un examen colposcópico menor que NIC 2 durante el último año (ver [Figura 2](#)). *Es de destacar que un resultado de citología negativo previo por sí solo no reduce el riesgo posterior, como una prueba de detección negativa basada en el VPH; por lo tanto, la citología por sí sola no se utiliza para modificar las recomendaciones de manejo posteriores.*

E.2 Umbral de acción clínica que conduce a la recomendación de colposcopia

Directriz: Cuando los pacientes tienen un riesgo inmediato estimado de diagnóstico de NIC 3+ de 4.0% o más según la historia y los resultados actuales, se recomienda la derivación a colposcopia (AII).

Justificación: Se utilizaron los siguientes principios para desarrollar el Umbral de acción clínica para la derivación a colposcopia: (a) las visitas de colposcopia recomendadas por el umbral deben proporcionar información útil para la toma de decisiones clínicas. Por lo tanto, el umbral se basó en el riesgo de diagnosticar NIC 3+ tras la derivación inmediata a una colposcopia. (b) En ausencia de una justificación convincente, el umbral de la colposcopia debe ser similar a las recomendaciones de derivación de 2012 que generalmente se aceptan como un equilibrio adecuado de beneficios y daños.

Las pautas de consenso de 2001¹ fueron las primeras en estandarizar el umbral de derivación para colposcopia, remitiendo a los pacientes con LSIL y ASC-US VPH positivos a una colposcopia. Esta recomendación se ha llevado a cabo mediante revisiones en 2006 y 2012.^{2,3} El grupo de trabajo revisó los estudios citados con frecuencia y observó que el riesgo inmediato (NIC 3+ encontrado entre los pacientes derivados directamente a la colposcopia) osciló entre el 3% y el 7%.⁴¹⁻⁴⁴ Se revisaron los datos actuales de KPNC,⁵ y se observó que el riesgo inmediato de CIN 3+ se agrupaba en 3 grupos: (a) resultados de pruebas de alto grado (definidos como citología ASC-H, células glandulares atípicas [AGC], HSIL, o superior) tener un riesgo alto (> 25%); (b) resultados de bajo grado (citología ASC-US positiva para VPH o LSIL positiva para VPH con antecedentes de detección previos desconocidos y citología NILM positiva para VPH en 2 visitas anuales consecutivas) con un riesgo de poco más de 4.0%; y (c) combinaciones de resultados para las que históricamente no se ha realizado la colposcopia con riesgos por debajo del 4% (citología NILM positiva para VPH, citología LSIL negativa para VPH y citología ASC-US negativa para VPH con antecedentes de detección previos desconocidos). El umbral de acción clínica de un 4% de riesgo inmediato de CIN 3+ se consideró un equilibrio razonable de beneficios y daños ya que, en una población con antecedentes de detección desconocidos, condujo a la derivación de pacientes VPH positivos con citología ASC-US o LSIL, pero no el gran grupo de pacientes con citología NILM positiva para VPH.

Para validar el Umbral de acción clínica de 4.0% para la colposcopia, las estimaciones de riesgo prevalente de KPNC CIN 3+ se compararon con las de otras poblaciones de estudio con más diversidad en las características sociodemográficas, incluido el Registro de Papanicolaou del VPH de Nuevo México,⁴⁵ Detección temprana del cáncer cervical y de mama nacional de los CDC Program y los ensayos de registro de BD Onclarity. El umbral del 4% funcionó de manera similar.^{3,6}

El umbral de acción clínica de riesgo inmediato de 4.0% tiene implicaciones importantes para los pacientes con al menos 1 prueba previa negativa basada en el VPH porque se recomienda la vigilancia en lugar de la colposcopia inmediata para las anomalías de bajo grado (ASC-US o LSIL con resultado El resultado del cribado fue una prueba de VPH negativa o una prueba conjunta dentro de un intervalo de cribado de rutina (aproximadamente 5 años).⁴⁶ Esta información adicional reduce el riesgo inmediato de CIN 3+ a aproximadamente el 2%, lo que lleva a una recomendación de vigilancia de 1 año en lugar de una colposcopia inmediata. La adopción del umbral de acción clínica del 4.0% reduce el número de pacientes remitidos para colposcopia en 2 rondas de detección de un 9.8% estimado, según las recomendaciones de la ASCCP de 2012, al 8.3% según las recomendaciones de 2019. Las excepciones al umbral de 4.0%, que abarcan resultados con riesgo de cáncer desproporcionadamente mayor que el riesgo de CIN 3+, se analizan en la Sección H.2.

E.3 Umbrales de acción clínica que conducen a recomendaciones de tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es la prevención del cáncer mediante la destrucción o escisión de lesiones precancerosas (CIN 3, AIS) para prevenir el desarrollo de cáncer invasivo. En el único estudio observacional conocido de NIC 3 no tratada, el riesgo a largo plazo de desarrollar cáncer invasivo fue tan alto como 30% durante 30 años⁴⁶; Las tasas de progresión no se pudieron estimar en KPNC debido a las altas tasas de tratamiento oportuno. Debido a que el tratamiento generalmente se recomienda lo antes posible después de la identificación de una lesión precancerosa, se utilizó el riesgo inmediato de CIN 3+ al evaluar los umbrales potenciales. Históricamente, el umbral de tratamiento ha sido CIN 2 histológico. Las últimas guías informan tanto CIN 2 como CIN 3 p16 positivo como HSIL histológico. De acuerdo con las pautas anteriores, el umbral para el tratamiento sigue siendo HSIL / AIS histológico (según la terminología LAST) o CIN 2+ (según la terminología de 3 niveles) excepto en circunstancias especiales (Secciones I.3, K.1 y K.2). Al considerar el tratamiento acelerado frente a la colposcopia con biopsia, los médicos deben tener una discusión exhaustiva con los pacientes sobre los riesgos y beneficios. El tratamiento sin confirmación histológica previa se puede realizar en una visita entre las personas con alto riesgo inmediato de NIC 3+. Las razones para elegir un tratamiento acelerado varían y pueden incluir preferencias personales, acceso limitado a la atención médica, preocupaciones financieras y ansiedad relacionada con el cáncer. El límite de edad de 25 años o más para recomendar un tratamiento acelerado se eligió como un equilibrio apropiado de beneficios y daños debido a las tasas muy bajas de cáncer y las altas tasas de regresión de los precánceres entre las mujeres de este grupo de edad.^{27,47}

Directriz: Para pacientes no embarazadas de 25 años o más con un riesgo inmediato estimado de NIC 3+ de 60% o más según la historia y los resultados actuales, se prefiere el tratamiento mediante un procedimiento de escisión sin confirmación previa de la biopsia, pero la colposcopia con biopsia es aceptable (BII) .

Justificación: En las pautas de 2012 , el tratamiento acelerado (*es decir* , sin confirmación por biopsia) era una opción de manejo aceptable para la citología HSIL. ³ Los pacientes con citología HSIL sometidos a tratamiento acelerado son diagnosticados con CIN 3+ en 49% a 75% de los casos. ⁴⁸⁻⁵² Los datos de KPNC muestran riesgos similares: la citología HSIL positiva para VPH tiene riesgos inmediatos de CIN 3+ y CIN 2+ de 49% y 77%, respectivamente. ⁵ Actualmente, dos situaciones clínicas superan el umbral del 60% en las que se prefiere el tratamiento acelerado. La citología HSIL que es VPH 16-positiva tiene un CIN 3+ inmediato del 60%, los riesgos CIN 2+ del 77% y los riesgos inmediatos de cáncer del 8.1%. ⁵³ En el Programa Nacional de Detección Temprana del Cáncer Cervical y de Mama de los CDC, las mujeres con citología HSIL positiva para VPH (sin importar el genotipo) que fueron subvaluadas (generalmente definidas como sin detección en > 5 años) tenían un riesgo inmediato de CIN 3+ del 64% y CIN 2+ riesgos del 82% (riesgo de cáncer no disponible). Según los datos de KPNC, para situaciones clínicas que superen el umbral del 60%, 1,7 pacientes recibirán procedimientos de escisión de diagnóstico por cada CIN 3+ tratado, una tasa baja de sobretreatmento.

Directriz: Para pacientes no embarazadas de 25 años o más con un riesgo inmediato estimado de NIC 3+ 25% o más y menos del 60% según la historia y los resultados actuales, tratamiento mediante un procedimiento de escisión sin confirmación previa de biopsia o evaluación histológica con colposcopia y biopsia. son ambos aceptables (AII).

Justificación: Las pautas de 2012 permiten que el tratamiento sin confirmación histológica comprobada por biopsia incluya pacientes con citología de HSIL independientemente del estado del VPH. En el conjunto de datos de KPNC, los estratos de riesgo del 25% al 59% incluyen pacientes con los siguientes resultados y riesgos inmediatos de CIN 2 + / CIN 3+, respectivamente: (a)

Citología de HSIL negativa para VPH: 47% / 25%; (b) Citología de ASC-H positiva para HPV: 50% / 26%; (c) AGC VPH-positivo (todas las categorías): 40% / 26%; y (d) Citología de HSIL positiva para VPH: 77% / 49%. Con este umbral, 2,8 pacientes se someterán a procedimientos de escisión por cada CIN 3+ tratado.

E.4 Situaciones clínicas que conducen a recomendaciones de manejo

Los pacientes con resultados anormales de detección de cáncer de cuello uterino ingresan al tratamiento a través de 5 situaciones clínicas comunes: (a) manejo inicial de un resultado de prueba de detección anormal (ver [Tablas 1 A, B](#); Egemen *et al*⁵); (b) visita de seguimiento para vigilancia de un resultado anormal anterior que no condujo a la derivación de una colposcopia (p. ej., ASC-US VPH-negativo), con la consideración de continuar con la vigilancia o derivar a una colposcopia (ver [Tablas 2 A-C](#); Egemen *et al*⁵); (c) evaluación de los resultados de la biopsia colposcópica teniendo en cuenta si se debe tratar o comenzar la vigilancia poscolposcopia (ver Tabla 3; Egemen *et al*⁵); (d) manejo de los resultados de las pruebas en la visita de retorno para vigilancia después de una biopsia colposcópica que muestra menos de NIC 2 (Tablas 4a, b; Egemen *et al*⁵); y (e) seguimiento después del tratamiento de CIN2 o CIN3 (ver Tablas 5a, 5b; Egemen *et al*⁵).

Las recomendaciones se basan en los riesgos de los diagnósticos CIN 3+ inmediatos y futuros a la luz de los resultados actuales y pasados. Independientemente de la vía por la que los pacientes ingresen al tratamiento, los riesgos equivalentes se gestionan de forma similar. Para cada una de las 5 situaciones clínicas, las tablas de riesgo y las recomendaciones basadas en los Umbrales de acción clínica se detallan en el artículo adjunto de Egemen *et al*⁵. Se dirige al lector a la fuente actualizada definitiva de tablas de riesgo, que están disponibles gratuitamente en línea (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>). Un pequeño porcentaje de pacientes presentará una combinación de resultados y características personales que requieren consideración fuera de los datos de riesgo disponibles. El manejo de estas situaciones especiales se describe en las secciones G a K.

F. ACTUALIZACIONES RELACIONADAS CON LA INFORMACIÓN DE PATOLOGÍA Y LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Aunque la mayoría de las pautas de 2019 describen el manejo clínico de los pacientes por parte de los proveedores, el proceso de consenso también abordó las consideraciones de laboratorio que se relacionan directamente con el informe de resultados y el uso de pruebas auxiliares.

F.1 Declaración sobre el uso de una terminología de dos niveles (LSIL histológico / HSIL) para informar histopatología de lesiones escamosas del tracto anogenital inferior

Directriz: Es importante utilizar tinción inmunohistoquímica p16 de acuerdo con las directrices proporcionadas por el proyecto CAP-ASCCP LAST.³⁴ La inmunohistoquímica de p16 debe usarse para indicaciones específicas según lo recomendado por las últimas pautas al interpretar el portaobjetos de hematoxilina y eosina (H&E). Una inmunotinción p16 positiva respalda el diagnóstico de HSIL histológico si la evaluación morfológica de los portaobjetos de H&E es compatible con CIN 2 o CIN 3. Existe el riesgo de sobrevalorar los resultados de histología cervical cuando p16 se usa incorrectamente. Más importante aún, una CIN 1 morfológica en H&E no debe actualizarse a HSIL histológica (CIN 2) incluso si p16 es positivo.

Para propósitos de manejo epidemiológico y clínico, se recomienda encarecidamente calificar un resultado de HSIL histológico por CIN 2 o CIN 3, de acuerdo con las opciones dadas por las últimas guías (ejemplo HSIL histológico [CIN 2]).

Justificación: Esta calificación de NIC puede tener importancia clínica (p. Ej., Para identificar casos de NIC 2 en pacientes para quienes el tratamiento conservador es una opción aceptable). También es importante para los estudios de vigilancia posvacunación y las evaluaciones de control de calidad del precáncer de cuello uterino que históricamente se han basado en los puntos finales CIN 2 y CIN 3. Además, es importante para los esfuerzos de investigación futuros distinguir los diagnósticos de HSIL histológico (CIN 2) de HSIL (CIN 3) para que las categorías de diagnóstico sean compatibles con los criterios de valoración histológicos utilizados en las guías actuales .

En 2012, el Colegio de Patólogos Americanos y el ASCCP publicaron recomendaciones de consenso sobre el uso de una terminología de dos niveles para informar la histopatología de las lesiones escamosas del tracto anogenital.³¹ Los componentes centrales de las guías LAST incluyen una nomenclatura de 2 niveles que distingue la LSIL histológica y la HSIL histológica y recomendaciones para el uso de inmunohistoquímica p16 complementaria para ayudar a la interpretación de la histología anogenital. p16 es un marcador tisular de sobreexpresión y transformación del oncogén del VPH y puede apoyar la evaluación histológica.

Las pautas actuales se basan en los criterios de valoración de CIN 3, el correlato más fiable de un precáncer de cuello uterino. Actualmente, no hay datos suficientes para evaluar las estimaciones de riesgo con criterios de valoración histológicos de HSIL. Estudios recientes han demostrado que distinguir CIN 2 y CIN 3 dentro del último grupo histológico HSIL es biológica y clínicamente significativa.³³ Aunque algunos estudios han demostrado que la inmunohistoquímica de p16 mejora la interpretación de las biopsias cervicales, otros han expresado su preocupación por el uso excesivo y el sobrediagnóstico.⁵⁴⁻⁵⁹

F.2 Manejo actualizado de la detección primaria del VPH (reemplaza la guía provisional)

Directriz: Cuando se utiliza el cribado primario del VPH, se prefiere la realización de una prueba de clasificación de reflejos adicional (p. Ej., Citología refleja) para todas las pruebas de VPH positivas independientemente del genotipo (esto incluye las

pruebas positivas para los genotipos de VPH 16/18) (CIII). Sin embargo, si los resultados de la genotipificación de la prueba de detección primaria del VPH son positivos para el VPH 16 o el VPH 18 y la prueba de triaje de reflejos de la misma muestra de laboratorio no es factible, la remisión para una colposcopia antes de obtener una prueba adicional es aceptable (CIII). Si la genotipificación de HPV 16 o HPV 18 es positiva y no se realiza la prueba de triaje antes de la colposcopia, se recomienda la obtención de una prueba de triaje adicional (*p. Ej.*, Citología) en la visita de colposcopia (CIII).

Justificación: La FDA de EE. UU. aprobó la prueba cobas HPV (Roche, Indianapolis, IN), en marzo de 2014, y la prueba Onclarity HPV (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), en abril de 2018, para la prueba primaria del HPV para la detección de pacientes 25 años o más.⁶⁰ Ambas pruebas ofrecen y están aprobadas para la genotipificación parcial del VPH. Es probable que el uso de la detección primaria del VPH aumente en el futuro, ya que es más eficaz que la detección con citología sola y funciona de manera similar y con costos más bajos que la detección con prueba simultánea.^{4,42} Debido a que los resultados positivos de la prueba del VPH-16 y del VPH 18 positivos tienen el mayor riesgo de NIC 3 y cánceres ocultos, se recomiendan procedimientos de diagnóstico adicionales para todos los resultados positivos de la prueba (*p. Ej.*, colposcopia con biopsia para NILM y citología de bajo grado y tratamiento acelerado para citología HSIL que es positiva para VPH tipo 16). Esta guía reemplaza la guía provisional (2015) para el manejo de un resultado positivo para la detección primaria del VPH, que recomendaba la derivación directa a la colposcopia para los resultados positivos de la prueba del VPH para el VPH 16 y / o el VPH 18, y la realización de una citología para los resultados positivos debido a otros (no 16/18) tipos de VPH de alto riesgo.⁴ El riesgo inmediato de CIN3 + en pacientes con HPV 16 positivo y citología HSIL excede el umbral de tratamiento del 60%; por lo tanto, a estos pacientes se les debe dar la opción de un tratamiento acelerado sin una biopsia confirmatoria previa (ver Sección E.3). El tratamiento acelerado solo es posible si se realiza una citología. Por lo tanto, se recomienda la citología refleja para todos los resultados de cribado primario positivo para VPH, independientemente del genotipo del VPH. Si la prueba de reflejos de la misma muestra de laboratorio que la prueba del VPH no es factible, los pacientes deben proceder directamente a la colposcopia.⁴ En esta situación, se recomienda la obtención de una prueba de triaje adicional (*p. Ej.*, Citología) en el momento de la colposcopia para proporcionar más información para el manejo basado en el riesgo (*p. Ej.*, si se identifica una citología HSIL positiva para VPH 16, se puede considerar el tratamiento incluso si la CIN 2+ no se identifica en la biopsia). La combinación de una prueba con alta especificidad (*p. Ej.*, Citología cuando se interpreta como HSIL) con una prueba con alta sensibilidad (*es decir* , prueba de VPH) permite un manejo más preciso y basado en el riesgo de estos pacientes.

F.3 Declaración sobre las pruebas de VPH utilizadas en la gestión

Directriz: Las pruebas de VPH deben usarse para el manejo de acuerdo con su aprobación regulatoria para la detección, a menos que haya datos suficientes para respaldar el uso de la prueba de manera diferente (AI).

Justificación: Se han aprobado varios ensayos del VPH en los Estados Unidos para uso clínico en la detección y la clasificación.⁶¹ Ninguno de estos ensayos tiene indicaciones específicas para el manejo, pero se utilizan ampliamente para la vigilancia poscolposcopia y postratamiento. Para estas indicaciones, las pruebas de VPH aprobadas para el cribado deben usarse de acuerdo con su aprobación regulatoria. Por ejemplo, cuando una prueba de VPH ha sido aprobada para la prueba simultánea, debe usarse en el manejo en el contexto de la prueba simultánea, a menos que haya datos suficientes y excepcionalmente rigurosos para respaldar el uso de la prueba de manera diferente (*p. Ej.*, Como se describe en Clarke *et al.* ⁴⁰). Los ensayos aprobados incluyen ensayos de amplificación de señales y diana del ADN del VPH, así como del ARNm del VPH. La mayoría de los análisis de ADN del VPH aprobados por la FDA tienen características de rendimiento similares.⁶² La mayoría de las pruebas están aprobadas para pruebas complementarias con citología (también conocidas como pruebas conjuntas), mientras que un subconjunto de pruebas de ADN del VPH también han sido aprobadas para pruebas primarias de VPH solas, sin citología concomitante.

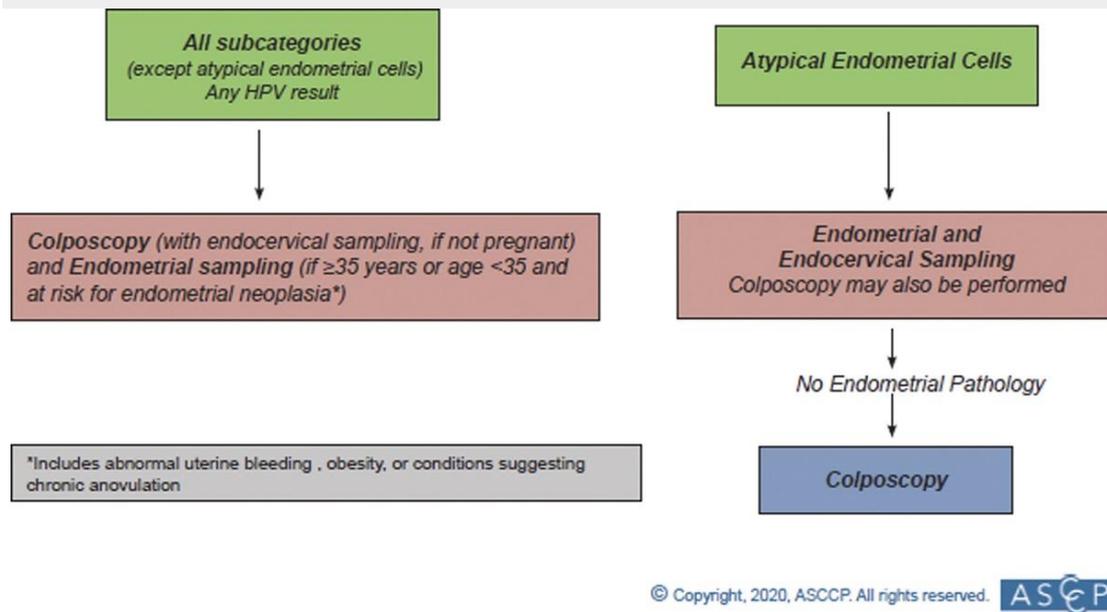
G. RESULTADOS DE CITOLOGÍA RAROS

G.1 Evaluación de la citología interpretada como AGC o AIS

Directriz: Para pacientes no embarazadas de todas las edades con todas las subcategorías de AGC y AIS, excepto cuando se especifican células endometriales atípicas, se recomienda la colposcopia independientemente del resultado de la prueba del VPH; Se recomienda el muestreo endocervical en la colposcopia inicial, excepto durante el embarazo (para el tratamiento durante el embarazo, consulte la Sección K.2) (AII). En consecuencia, no se recomienda el triaje por prueba refleja del VPH y el triaje por citología repetida es inaceptable (DII). Se recomienda el muestreo de endometrio junto con la colposcopia y el muestreo endocervical en pacientes no embarazadas de 35 años o más con todas las categorías de AGC y AIS (AII). También se recomienda el muestreo de endometrio para pacientes no embarazadas menores de 35 años con mayor riesgo de neoplasia endometrial según las indicaciones clínicas (*p. Ej.*, sangrado uterino anormal, condiciones que sugieran anovulación crónica u obesidad) (AII). Para las pacientes con células endometriales atípicas especificadas, se prefiere la evaluación inicial limitada al muestreo endometrial y endocervical, siendo aceptable la colposcopia en el momento de la evaluación inicial. Si se aplazó la colposcopia y no se identifica ninguna patología endometrial, se recomienda una evaluación adicional con colposcopia (ver [Figura 3](#)).

FIGURA 3:

Esta figura describe el estudio inicial de AGC encontrado en citología cervical.

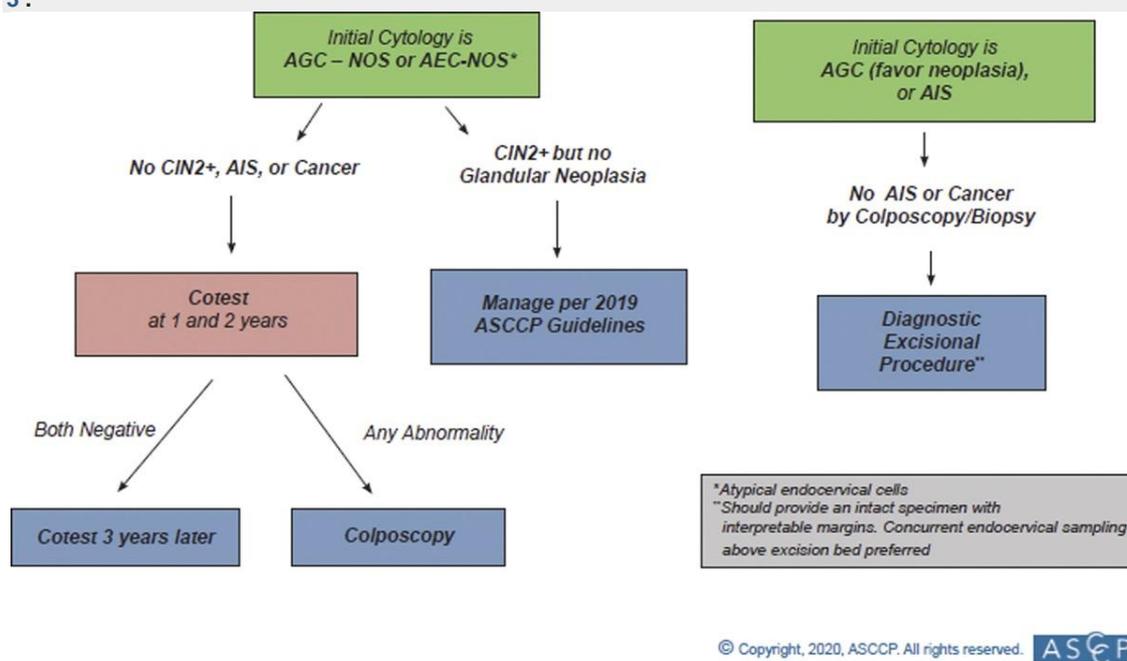


Gestión posterior

Directriz: Para pacientes con citología que muestra AGC no especificado de otra manera o células endocervicales atípicas no especificadas de otra manera en quienes no se identifica HSIL histológico (CIN 2+) o AIS / cáncer, se recomienda realizar una prueba simultánea a 1 y 2 años. Si ambas pruebas complementarias son negativas, se recomienda repetir la prueba a los 3 años. Si alguna prueba es anormal, se recomienda la colposcopia (BII). Si histológicamente se identifica CIN 2 o CIN 3 pero no una lesión glandular para pacientes con citología atípica de células glandulares, endocervicales o endometriales no especificadas de otra manera, el tratamiento debe realizarse de acuerdo con las pautas de 2019 para la lesión diagnosticada (Sección I) (CII). Para los pacientes con células glandulares o endocervicales atípicas "favorecen la neoplasia" o la citología AIS endocervical, si no se identifica la enfermedad invasiva durante el estudio colposcópico inicial, se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico. El procedimiento de escisión de diagnóstico utilizado en este entorno debe proporcionar una muestra intacta con márgenes interpretables (BII). Se prefiere el muestreo endocervical por encima del lecho de escisión (BII) (ver [Figura 4](#)).

FIGURA 4:

Esta figura describe la gestión de seguimiento que debe ocurrir después de los exámenes de diagnóstico descritos en la [Figura 3](#).



Justificación: Las células glandulares atípicas en la citología son una categoría diagnóstica poco reproducible.⁶³ Los resultados positivos de la prueba del VPH, especialmente cuando son positivos para el VPH tipo 18, pueden ser indicativos de un mayor riesgo de lesiones CIN 2+. Sin embargo, se recomienda la colposcopia para todos los pacientes independientemente del resultado del VPH. La literatura es limitada y las comparaciones entre estudios son difíciles debido al uso inconsistente del sistema Bethesda para la clasificación de AGC.⁶⁴ Las células glandulares atípicas pueden asociarse con pólipos y metaplasia, así como con adenocarcinomas del cuello uterino; También se encuentran cánceres de endometrio, trompas de Falopio, ovario y otros sitios,

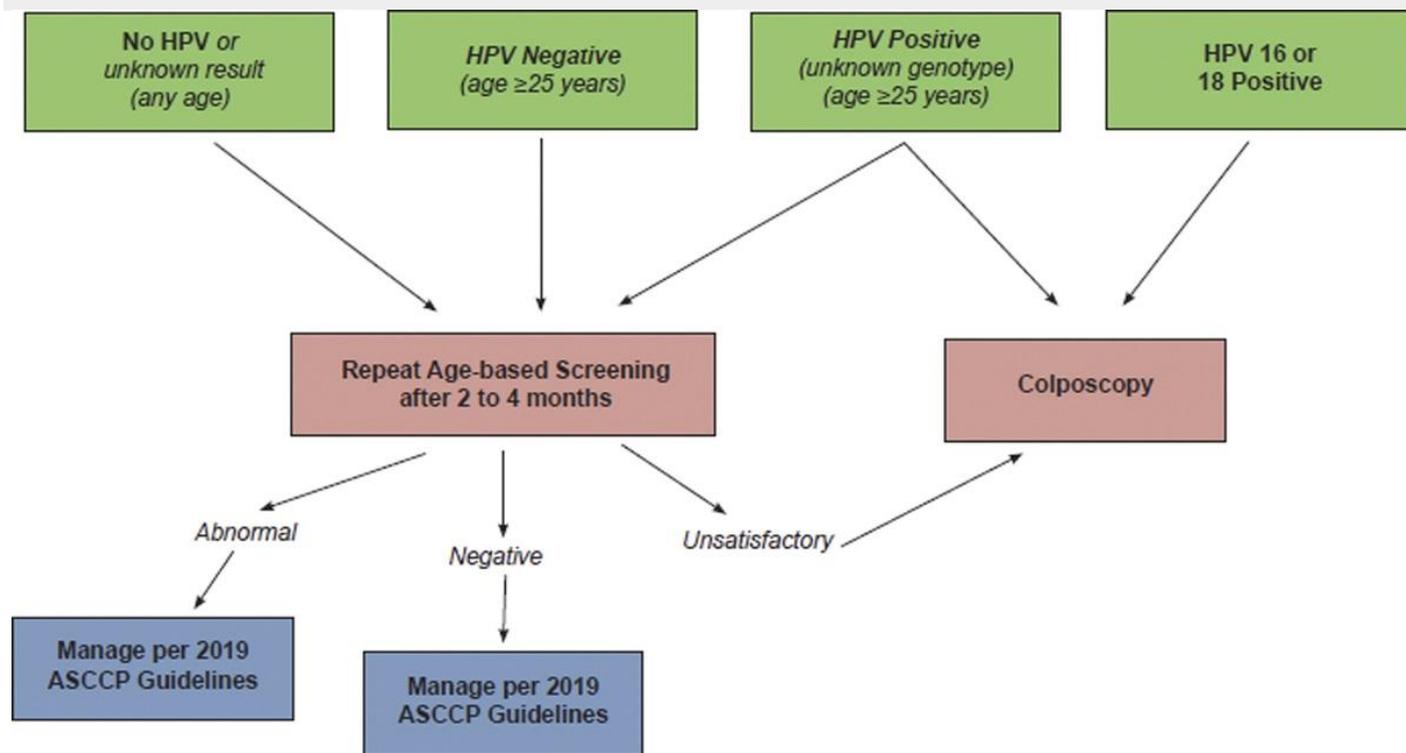
especialmente en mujeres mayores que dan negativo en la prueba del VPH.^{65,66} El uso de la terminología de Bethesda, AGC, favorece la neoplasia o la citología del adenocarcinoma es con frecuencia indicativo de enfermedad invasiva o preinvasiva.⁶⁴ Por esta razón, se recomiendan procedimientos de escisión diagnóstica incluso cuando no se han identificado HSIL o AIS histológicos. Los resultados citológicos de AGC se relacionan con un diagnóstico histológico de AIS en 3 a 4%, CIN 2+ en 9% y cáncer invasivo en 2 a 3%.⁶⁷⁻⁶⁹ En los datos de KPNC, los AGC positivos al VPH (todas las categorías) tenían un riesgo inmediato de CIN 3+ del 26% y los AGC negativos al VPH tenían un riesgo inmediato de CIN 3+ del 1,1%. De acuerdo con otra literatura, los resultados de la prueba de AGC positivos para VPH a favor de neoplasia o adenocarcinoma tenían un riesgo inmediato de CIN 3+ de 55%, mientras que otras categorías de AGC positivas para VPH tenían riesgos inmediatos de CIN 3+ de aproximadamente 20%. Aunque el cáncer de endometrio es poco común en pacientes premenopáusicas sin factores de riesgo, la prevalencia del cáncer de endometrio premenopáusicas está aumentando, lo que subraya la importancia de la toma de muestras de endometrio cuando está indicado.^{70,71}

G.2 Citología insatisfactoria

Directriz: Para los pacientes con un resultado de citología insatisfactorio y un resultado de prueba de VPH negativo, desconocido o nulo, se recomienda repetir la detección basada en la edad (citología, prueba de detección del VPH primaria o prueba primaria) en 2 a 4 meses (BIII). No se recomienda el triaje mediante la prueba del VPH (DIII). Antes de repetir la citología, es aceptable el tratamiento para resolver la atrofia o oscurecer la inflamación cuando existe una infección específica (CIII). Para los pacientes de 25 años o más que se someten a prueba simultánea y tienen una citología insatisfactoria y una prueba de VPH positiva sin genotipado, es aceptable repetir la citología en 2 a 4 meses o la colposcopia (BII). Si una prueba de VPH positiva con genotipado parcial es positiva para VPH 16 o VPH 18, se recomienda la derivación directa para colposcopia (BII) (consulte la [Figura 5](#)).

FIGURA 5:

Esta figura describe los pasos involucrados en el manejo clínico de una citología insatisfactoria. Tenga en cuenta que "genotipo desconocido" se refiere tanto a la prueba del VPH sin genotipado como a la prueba del VPH en la que el genotipo es negativo para los VPH 16 y 18 pero positivo para otros tipos de VPH de alto riesgo.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved.

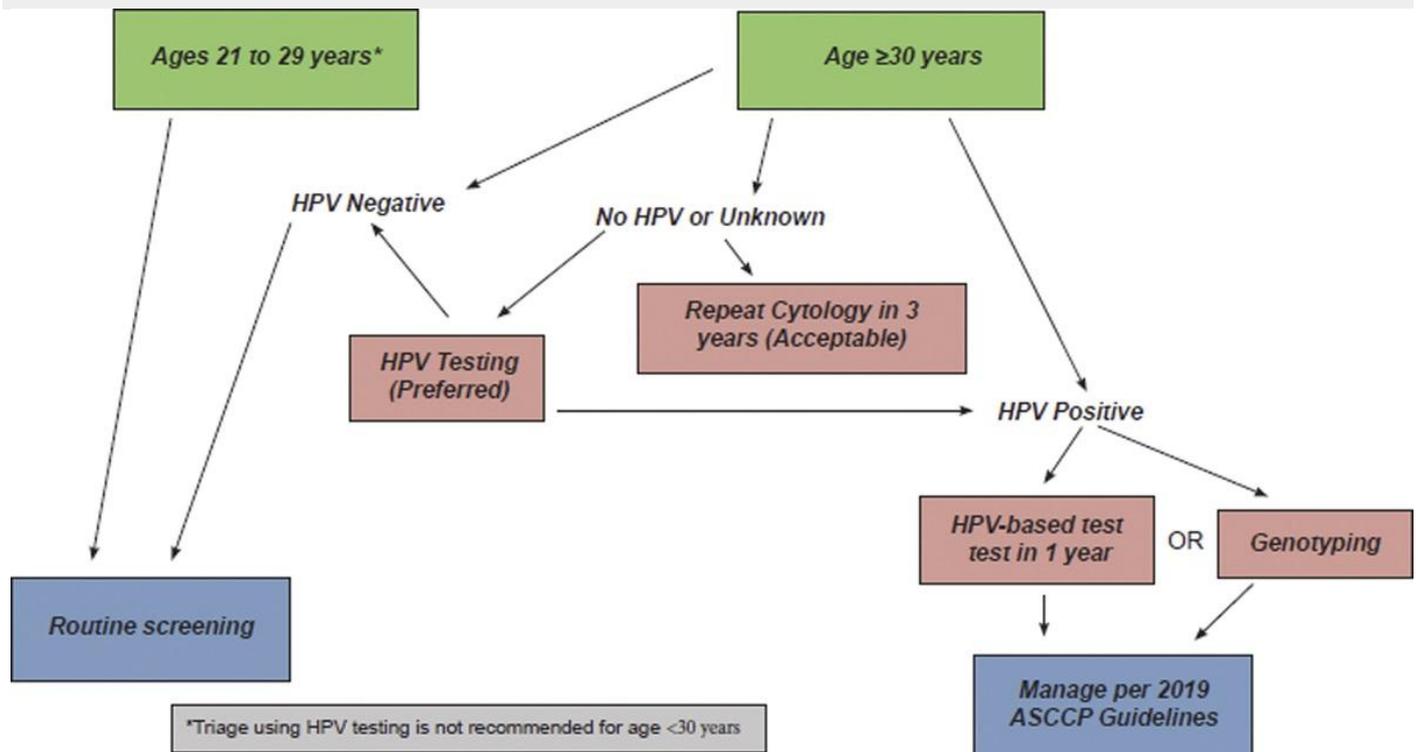
Justificación: Se revisó la literatura de 2012 a 2019 y no se encontró evidencia para cambiar las recomendaciones.⁷²⁻⁸² Cuando se realiza una prueba conjunta, una prueba de VPH negativa en el contexto de una citología insatisfactoria puede reflejar una muestra inadecuada. Aunque una prueba de VPH negativa (realizada con el mismo vial que la citología) puede ser adecuada para la prueba incluso cuando la celularidad de la citología es inadecuada para el diagnóstico, no se ha validado la interpretación del resultado de VPH en el contexto de celularidad insuficiente, lo cual es preocupante dado que no se recomienda repetir la prueba hasta 5 años después de una prueba de detección del VPH negativa. Los resultados negativos en las pruebas de VPH que no están aprobadas por la FDA para la detección del cáncer de cuello uterino primario no deben considerarse válidos en ausencia de una citología adecuada (Sección F.3). *En resumen, un resultado negativo de VPH de una prueba conjunta con celularidad inadecuada en la citología no debe interpretarse como una prueba primaria de VPH negativa y debe repetirse.*

G.3 Zona de transformación ausente en la citología de cribado

Directriz: Para pacientes de 21 a 29 años con citología de detección negativa y ausencia de células endocervicales / componente de la zona de transformación (es decir , células endocervicales o células metaplásicas escamosas), se recomienda la detección de rutina (BIII). Cuando se realiza una citología cervical sola para el cribado, la prueba del VPH como prueba de triaje después de una citología negativa y la ausencia de células endocervicales / componente de la zona de transformación en este grupo de edad es inaceptable (DIII). Para pacientes de 30 años o mayores con citología NILM y ausencia de células endocervicales / componente de zona de transformación y sin resultado de la prueba del VPH o un resultado desconocido, se prefiere la prueba del VPH (BIII). Es aceptable repetir la citología en 3 años si no se realiza la prueba del VPH (BIII). Si se realiza la prueba del VPH, adminístrelo utilizando los umbrales de acción clínica de acuerdo con el consenso de 2019directrices (consulte la [Figura 6](#)).

FIGURA 6:

Esta figura describe los pasos involucrados en el manejo clínico de la citología que es negativa para lesión intraepitelial o malignidad, pero con zona de transformación o células endocervicales ausentes.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved. **ASCCP**

Justificación: La literatura revisada para las guías de 2012 indicó un menor riesgo de NIC 3+ para pacientes con zona de transformación / células endocervicales ausentes que aquellos con células presentes, lo que lleva a una recomendación para manejar estos resultados de manera similar. ³ La prueba del VPH se prefiere en mujeres de 30 años o más para facilitar el manejo posterior basado en el riesgo. Una revisión de la literatura de 2012 a 2019 sobre si la ausencia de un componente de la zona de transformación (TZ / EC, es decir , células endocervicales o células metaplásicas escamosas) en los portaobjetos de citología NILM afectó los riesgos posteriores de los pacientes de HSIL histológico (CIN 2, CIN 3) los diagnósticos no mostraron evidencia para cambiar las recomendaciones de 2012. ^{83,84}

G.4 Células endometriales benignas en pacientes premenopáusicas o células glandulares benignas en pacientes posthisterectomía

Directriz: Para pacientes premenopáusicas asintomáticas con células endometriales benignas, células estromales endometriales o histiocitos, no se recomienda una evaluación adicional (BII). Para pacientes posmenopáusicas con células endometriales benignas, se recomienda la evaluación endometrial (BII). Para los pacientes posthisterectomía con un informe citológico de células glandulares benignas, no se recomienda una evaluación adicional (BII).

Justificación: En el sistema Bethesda para informar la citología cervical, las células endometriales de apariencia benigna citológicamente se informan en mujeres de 45 años o más en la categoría "otros" generales, y el seguimiento se deja al médico. Las células glandulares benignas en mujeres después de una histerectomía se informan en la categoría Bethesda negativa (NILM). La revisión de la literatura para las pautas de 2012 indicó un mayor riesgo de patología endometrial en pacientes posmenopáusicas con células endometriales en la citología, pero no indicó un mayor riesgo de cáncer de endometrio para pacientes premenopáusicas con células endometriales benignas en ausencia de sangrado uterino anormal. ³La revisión de la literatura se actualizó mediante una búsqueda en PubMed de publicaciones recientes desde 2012 que abordan las células

endometriales de apariencia benigna en las células posmenopáusicas y glandulares en pacientes que han sufrido una histerectomía. Se revisaron las referencias y no se encontró evidencia para cambiar las recomendaciones de 2012. ⁸⁵⁻⁹³

H. ESTÁNDARES DE PRÁCTICA DE COLPOSCOPIA Y EXCEPCIONES AL UMBRAL DE ACCIÓN CLÍNICA DE COLPOSCOPIA

H.1 Estándares de colposcopia ASCCP

Los basados en el riesgo ASCCP Gestión de consenso Directrices reafirman que la colposcopia debe ser practicada de acuerdo con el ASCCP Normas colposcopia. ^{10,94} Para aquellos con menor riesgo, definido como citología menor que HSIL, sin evidencia de infección por VPH 16/18 y una impresión colposcópica completamente normal (es decir, sin acetoblanqueamiento, metaplasia u otra anomalía visible, y una unión escamocolumnar completamente visualizada), no se recomiendan biopsias no dirigidas (aleatorias) y los pacientes con una impresión colposcópica completamente normal pueden observarse sin biopsia. Para aquellos que no cumplen con los criterios de riesgo más bajo, se recomiendan múltiples biopsias dirigidas, al menos 2 y hasta 4, dirigidas a todas las áreas acetoblancas para mejorar la detección de precánceres prevalentes. Los estándares de colposcopia de ASCCP enfatizan la necesidad de biopsias incluso cuando la impresión colposcópica es normal, pero existe algún grado de acetoblanqueamiento, metaplasia u otra anomalía para garantizar que no se pase por alto la CIN 2+. ⁹⁴ A medida que más pacientes pueden aplazar la colposcopia según las pautas del Consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCPes fundamental obtener biopsias adecuadas para descartar eficazmente NIC 2+ en cada examen de colposcopia.

Tenga en cuenta que los protocolos de colposcopia KPNC preceden a los estándares de colposcopia y se basan en biopsias de 4 cuadrantes y una ECC que se realizaron ampliamente en KPNC. Las recomendaciones contra las biopsias no dirigidas se basan en el riesgo de NIC 2+ oculta de 1% a 7% y NIC 3+ de menos del 1% entre pacientes con citología menor que HSIL, VPH 16/18 negativo e impresión colposcópica normal. Esto indica que las recomendaciones de manejo que utilizan los estándares de colposcopia de la ASCCP serían equivalentes a las que utilizan los protocolos KPNC en casi todos los casos. Las recomendaciones más recientes relacionadas con el uso de ECC son de las pautas de 2012, reafirmado aquí para mayor claridad: la CEC se prefiere para pacientes no embarazadas cuando la colposcopia es inadecuada, en aquellas que no tienen el menor riesgo en quienes no se identifica una lesión, y es aceptable cuando se observa una lesión.

H.2 Excepciones al umbral de colposcopia

Directriz: Para pacientes con citología ASC-H, se recomienda la colposcopia independientemente del resultado del VPH (AII).

Justificación: En los datos de KPNC, ASC-H VPH negativo y ASC-H VPH positivo tenían tasas de CIN 3+ muy diferentes, pero tasas de cáncer similares. El ASC-H VPH positivo tenía un riesgo inmediato de CIN 3+ de 26% y un riesgo de cáncer de 0,92%, mientras que el ASC-H VPH negativo tenía un riesgo inmediato de CIN 3+ de 3,4%, pero un riesgo inmediato de cáncer de 0,69 %. Debido a que el riesgo de cáncer inmediato para ASC-H es desproporcionadamente alto en comparación con el riesgo de CIN 3+, el grupo de trabajo llevó adelante las recomendaciones de 2012 y recomendó la colposcopia para todos los pacientes con ASC-H, independientemente de los resultados de la prueba del VPH. ³

Directriz: Para pacientes con NILM positivo para VPH 18, se recomienda la colposcopia (AII). (Tenga en cuenta que la colposcopia también se recomienda para NILM positivo para VPH 16, que se repite aquí para mayor claridad).

Justificación: El NILM positivo para VPH 18 tenía un riesgo de prevalencia de NIC 3+ del 3,0%, menor que el umbral de acción clínica para la colposcopia. Sin embargo, el NILM VPH 18 positivo tuvo un riesgo de cáncer desproporcionadamente alto en comparación con otros resultados: 0,2% inmediatamente y 0,56% a los 5 años. Esto sugiere que la CIN 3 o AIS relacionada con el VPH 18 pueden ser difíciles de diagnosticar y / o más aptas para progresar rápidamente de precáncer a cáncer. La prevalencia elevada de cáncer con positividad para el VPH 18 se ha señalado anteriormente, ⁹⁵ y el VPH 18 es uno de los tipos de VPH más comunes que se encuentran en los cánceres de cuello uterino invasivos. ⁹⁶ Dado el riesgo elevado de cáncer, se recomienda la derivación a una colposcopia.

Directriz: La colposcopia debe realizarse después de 2 pruebas de detección consecutivas insatisfactorias (CIII).

Justificación: No se encontraron nuevas pruebas, por lo que se prosiguió con la directriz de 2012. ³

I. GESTIÓN DE LOS RESULTADOS HISTÓRICOS

Consideraciones de tratamiento para pacientes de 25 años o mayores

Las personas que superan los umbrales de tratamiento pueden someterse a un tratamiento acelerado, definido como tratamiento de escisión sin confirmación histológica previa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requerirán tanto la prueba de detección como los resultados de la biopsia colposcópica para determinar el siguiente paso en el tratamiento. La siguiente sección describe los principios rectores que se deben tener en cuenta al gestionar estos resultados. Las pautas de tratamiento están dicotomizadas por menores de 25 años o mayores de 25 años debido a las altas tasas de regresión espontánea de la infección por VPH y CIN 2 y la baja incidencia de cáncer en los menores de 25 años. *Las personas menores de 25 años se tratan en Poblaciones especiales (Sección K).* El término "mujeres jóvenes" ya no se utiliza. Las pautas de consensoreconocer que las pacientes de distintas edades están preocupadas por el impacto potencial del tratamiento en los resultados futuros del embarazo. La toma de decisiones compartida es especialmente crítica cuando las personas consideran el tratamiento de HSIL histológico (CIN 2) y anomalías con

una probabilidad relativamente baja de CIN 3+ subyacente, como LSIL histológico (CIN 1) precedido por HSIL o citología ASC-H, o persistente LSIL histológico (CIN 1).

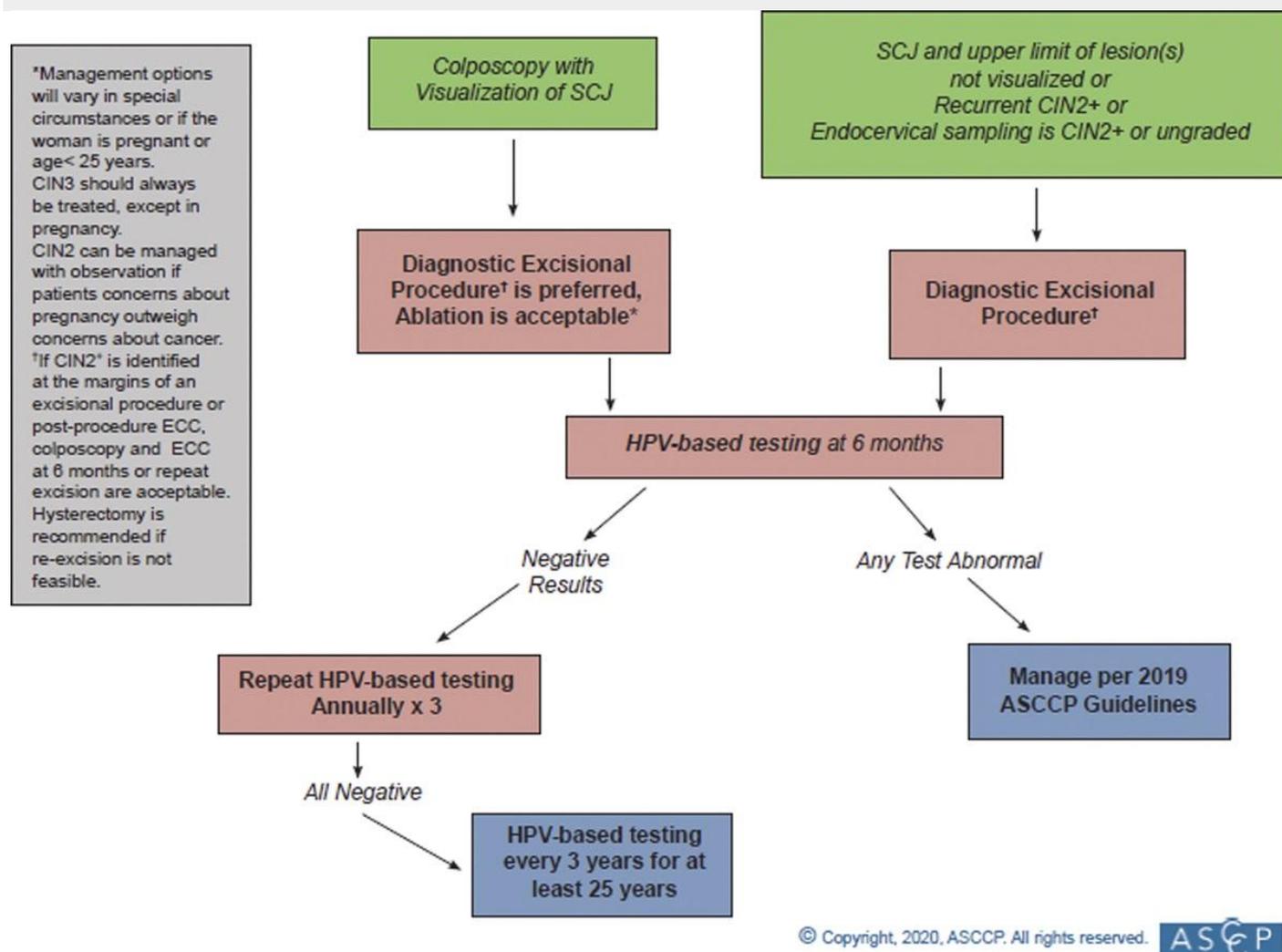
I.1 Manejo de HSIL histológico, no especificado o calificado adicionalmente

El informe histológico de las biopsias de cuello uterino se ha trasladado a los criterios de LAST / WHO, pero su aceptación por parte de los patólogos no ha sido universal. La recomendación de consenso de las últimas guías (Sección F.1) es calificar HSIL histológico usando la nomenclatura CIN (CIN 2 o CIN 3). Debido a las tasas de regresión mensurables para CIN 2,²⁶ las presentes directrices subdividen las opciones de tratamiento según los calificadores CIN de CIN 2 y CIN 3. Sin embargo, los informes de patología que incorporan los criterios LAST pueden no especificar un diagnóstico de CIN.

Directriz: Se prefiere el tratamiento si no se puede especificar HSIL histológico (p. Ej., Informado como HSIL histológico o HSIL histológico [CIN 2,3] (CIII) (ver Figura 7).

FIGURA 7:

Esta figura describe los pasos involucrados en el manejo clínico de HSIL histológico.



Justificación: CIN 3 se considera un precursor directo del cáncer de cuello uterino. Si no se puede excluir CIN 3, se prefiere tratar al paciente como si estuviera presente CIN 3. Este enfoque conservador se consideró más seguro para los pacientes. Alternativamente, el médico podría llamar al patólogo para calificar aún más el equivalente de CIN y emitir un informe adicional, luego manejar usando el diagnóstico revisado.

I.2 Manejo de HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3)

Directriz: En todas las pacientes no embarazadas con un diagnóstico de HSIL histológico (CIN 3), se recomienda el tratamiento y la observación es inaceptable (AII). En las pacientes no embarazadas con HSIL histológico (CIN 2), se recomienda el tratamiento, a menos que las preocupaciones de la paciente sobre el efecto del tratamiento en el embarazo futuro superen las preocupaciones sobre el cáncer (BII). La observación es inaceptable cuando la unión escamocolumnar o el límite superior de la lesión no se visualiza completamente o cuando los resultados de un muestreo endocervical, si se realiza, son CIN 2+ o no clasificados (EIII) (ver Figura 7).³

Justificación: Dado que la NIC 3 se considera un precursor inmediato del cáncer, siempre se recomienda el tratamiento y la observación nunca es aceptable, excepto durante el embarazo (Sección K.2). La observación es aceptable para NIC 2 en pacientes preocupadas por los efectos potenciales del tratamiento en los resultados futuros del embarazo.

Directriz: Cuando se planifica el tratamiento de HSIL histológico, se prefiere el tratamiento de escisión y el tratamiento con ablación es aceptable (BI). Fuera del contexto de un ensayo de investigación clínica, las terapias no quirúrgicas, incluidos los agentes tópicos, las vacunas terapéuticas y otros productos biológicos, son inaceptables para el tratamiento de HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) (DIII). La histerectomía es inaceptable como terapia primaria únicamente para el tratamiento de HSIL histológico (CIN 2, CIN 3 o no calificado) (EII). Al considerar la terapia ablativa, en particular la crioterapia, la ablación es inaceptable en las siguientes circunstancias, según la definición de la OMS: (a) la lesión se extiende hacia el canal y (b) cuando la lesión cubre más del 75% de la superficie del ectocérvix o se extiende más allá de la punta criogénica que se está utilizando.⁹⁷ Las situaciones adicionales para las que no se recomienda la crioterapia incluyen las siguientes: (a) la unión escamoso-cilíndrica o el límite superior de cualquier lesión no se visualiza completamente; (b) la muestra del canal endocervical se diagnostica como CIN 2+ o CIN que no se puede clasificar; (c) después de un tratamiento previo para CIN 2+; (d) en el contexto de biopsias inadecuadas del cuello uterino para confirmar el diagnóstico histológico; y (e) si se sospecha cáncer (EIII).

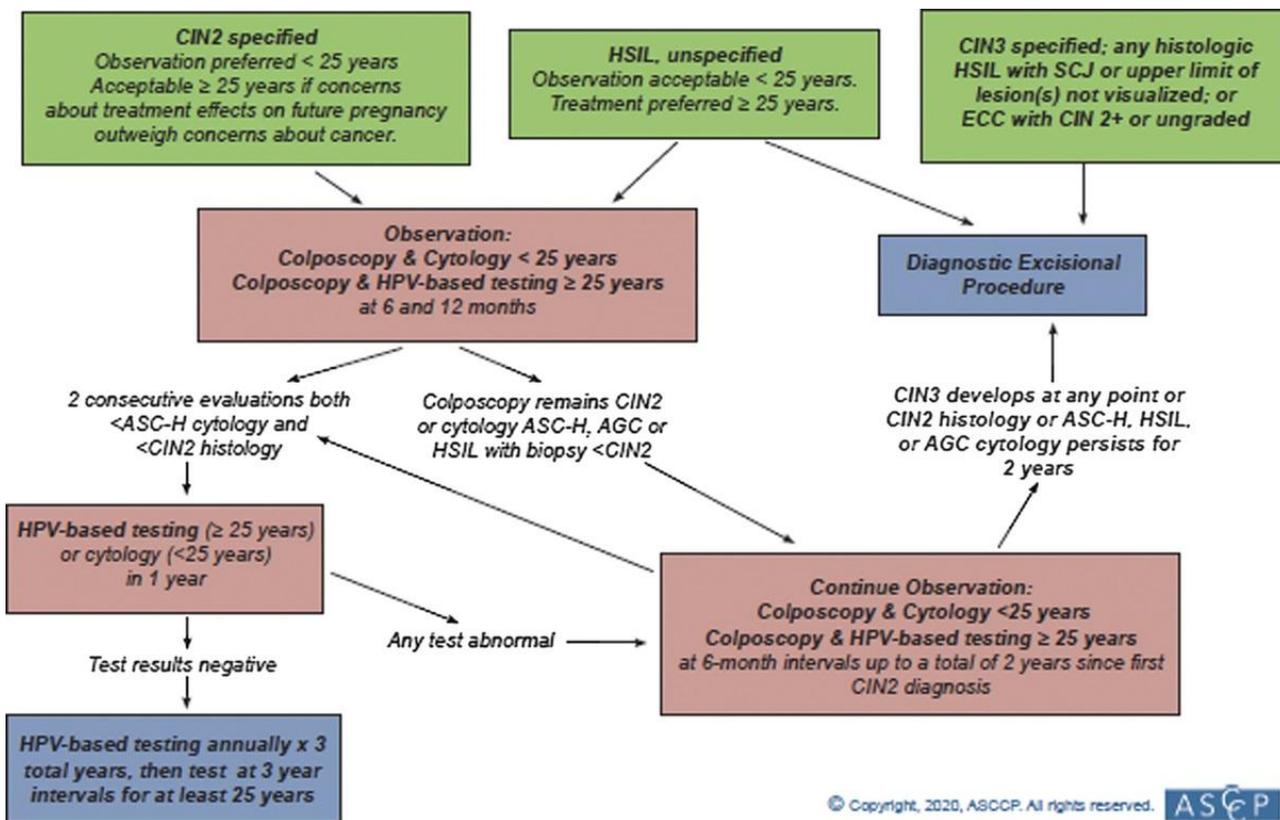
Justificación: La OMS recomienda LEEP sobre la crioterapia en entornos donde LEEP está "disponible y accesible".⁹⁷ En los Estados Unidos, el tratamiento de escisión se usa con más frecuencia que el tratamiento de ablación para el tratamiento de HSIL histológico. La terapia de escisión consiste en un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP o LLETZ), conización con bisturí frío y biopsia de cono láser. El tratamiento de ablación incluye crioterapia, ablación con láser y termoablación.⁹⁸ Pocos datos recientes han comparado la efectividad de la terapia ablativa y la escisión. Los estudios más recientes que evalúan las terapias ablativas se han realizado fuera de los Estados Unidos, principalmente en entornos de bajos recursos. Un metanálisis de ensayos aleatorios demostró una tasa de recurrencia de NIC del 26,6% a los 12 meses después de LEEP en comparación con el 31,0% para la crioterapia.⁹⁹ Sin embargo, otro metaanálisis calculó que la tasa de recurrencia de NIC 2-3 fue del 5,3% después de la crioterapia y LEEP y del 1,4% después de la conización con bisturí frío. Se observaron más eventos adversos con la conización con bisturí frío que con LEEP, y más con LEEP que con crioterapia.¹⁰⁰ Una revisión Cochrane que comparó las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la NIC concluyó que ninguna técnica era claramente superior en términos de fracaso del tratamiento o morbilidad asociada.¹⁰¹ Sin embargo, para las anomalías de alto grado, LEEP tiene el beneficio de proporcionar una muestra histológica, que puede revelar un grado más alto de anomalía escamosa o una anomalía glandular, y también proporciona información sobre el estado de los márgenes, un predictor de persistencia o recurrencia de NIC 2+.^{102,103} La ablación con láser difiere de otras técnicas ablativas y, cuando la realizan proveedores con mucha experiencia, puede ser apropiada en circunstancias especiales, incluido el tratamiento de grandes lesiones cervicales o cuando la lesión se extiende a la vagina, siempre que se cumplan todos los demás criterios para la ablación.

I.3 Manejo de NIC 2 en quienes están preocupados por el efecto potencial del tratamiento en los resultados futuros del embarazo

Directriz: Para pacientes con un diagnóstico de HSIL histológico (NIC 2) cuyas preocupaciones sobre los efectos del tratamiento en un embarazo futuro superan sus preocupaciones sobre el cáncer, la observación o el tratamiento son aceptables siempre que la unión escamoso-cilíndrica sea visible y NIC 2+ o NIC no graduada. no se identifica en el muestreo endocervical (CII) (ver [Figura 8](#)). Si la HSIL histológica no se puede especificar como CIN 2, se prefiere el tratamiento, pero la observación es aceptable (CIII). Para pacientes de 25 años o más, la observación incluye colposcopia y pruebas basadas en el VPH a intervalos de 6 meses durante un máximo de 2 años (consulte la Sección K.1 para conocer la edad de tratamiento para menores de 25 años). Si durante la vigilancia, todas las evaluaciones demuestran menos de CIN 2 y menos de ASC-H en 2 ocasiones sucesivas, con 6 meses de diferencia, la vigilancia posterior debe ocurrir 1 año después de la segunda evaluación y utilizar pruebas basadas en el VPH. Si es negativo en 3 pruebas de vigilancia anuales consecutivas, proceda a la vigilancia a largo plazo (Sección J.3). Si CIN 2 permanece presente durante un período de 2 años, se recomienda el tratamiento (CII) (ver [Figura 8](#)).

FIGURA 8:

Esta figura describe el manejo de CIN 2 en pacientes cuyas preocupaciones sobre los efectos del tratamiento en un embarazo futuro superan sus preocupaciones sobre el cáncer. También se aborda el tratamiento de la HSIL histológica que no se especifica más en mujeres menores de 25 años, para quienes la observación es aceptable, y para mujeres de 25 años o mayores para quienes se prefiere el tratamiento.



Justificación: A diferencia de CIN 3, que se considera un precursor directo del cáncer, CIN 2 tiene una tasa de regresión apreciable. Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de 1973 a 2016 indicaron que entre la NIC 2 administrada de manera conservadora, el 50% retrocedió, el 32% persistió y el 18% progresó a NIC 3+. En particular, la mayor parte de la regresión se produjo dentro de los primeros 12 meses, mientras que las tasas de progresión continuaron aumentando con el tiempo. Las tasas de regresión fueron más altas (60%) en mujeres menores de 30 años.²⁶ Un estudio reciente en el KPNC de 2417 pacientes seguidos durante una mediana de 48 meses con colposcopia y pruebas simultáneas a intervalos de 6 meses encontró resultados similares: el 50% retrocedió a CIN 1 o menos, aunque permaneció en vigilancia intensiva para la positividad persistente del VPH, 30% fueron tratados por persistencia o progresión, y el 20% regresó al cribado de rutina. Seis pacientes de la cohorte KPNC desarrollaron cáncer de cuello uterino, la mitad de los cuales tuvo retrasos significativos en el seguimiento.²⁷

La razón principal para aplazar el tratamiento de la NIC 2 es el riesgo potencial de resultados obstétricos adversos después de la terapia ablativa o escisional; sin embargo, se debate la magnitud de este riesgo.¹⁰⁴ Los estudios se complican por el hallazgo de que los pacientes con NIC no tratada tienen un mayor riesgo de parto prematuro que la población general.^{105,106} Aunque varios estudios han concluido que la escisión se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, especialmente a medida que aumenta la profundidad de la escisión,^{104,105,107-109} otros no han encontrado tal asociación después del ajuste por posibles factores de confusión.¹¹⁰⁻¹¹³ El tratamiento de ablación parece tener poco o ningún efecto sobre los resultados adversos del embarazo.^{105,107,108,114} Una revisión Cochrane concluyó que los resultados deben interpretarse con cautela debido a que los datos son de baja o muy baja calidad.¹⁰⁵

I.4 Manejo de LSIL (CIN 1) o menos precedido por citología ASC-H o HSIL

Directriz: Cuando no se identifica histológicamente CIN 2+ después de un resultado de citología ASC-H o HSIL, es aceptable revisar los hallazgos citológicos, histológicos y colposcópicos. Si la revisión arroja una interpretación revisada, la gerencia debe seguir las pautas para el diagnóstico revisado (CIII). Cuando no se identifica CIN 2+, la citología HSIL se maneja de manera más agresiva que la citología ASC-H. Para la citología que muestra HSIL, pero la biopsia que muestra LSIL histológica (CIN 1) o menos, es aceptable un procedimiento de escisión de diagnóstico inmediato u observación con pruebas basadas en el VPH y colposcopia al año, siempre que en este último caso el examen colposcópico inicial se visualice completamente la unión escamoso-cilíndrica y el límite superior de cualquier lesión, y que el muestreo endocervical, si se recogió, fue menor que CIN 2 (BII). Para ASC-H, si el examen colposcópico puede visualizar completamente la unión escamoso-cilíndrica y el límite superior de cualquier lesión y si la muestra endocervical, si se toma, es negativa, se recomienda la observación al año con pruebas basadas en el VPH; no se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico (BII). Tanto para la citología HSIL como para la ASC-H, si se elige la observación y todas las pruebas son negativas en la visita de 1 año, se recomienda repetir la prueba basada en el VPH en 1 año (a los 2 años de la citología original). Si todas las pruebas son negativas en las visitas de seguimiento de 1 y 2 años, se recomienda regresar para volver a realizar la prueba con pruebas basadas en el VPH en 3 años y luego proceder con la vigilancia a largo plazo (Sección J.3). Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se recomienda repetir la colposcopia y se recomienda el manejo basado en las biopsias resultantes. Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico para pacientes con resultados de citología HSIL en la visita de 1 o 2 años, o resultados de ASC-H que persisten en la visita de 2 años (CIII) (ver si se elige la observación y todas las pruebas son negativas en la visita de 1 año, se recomienda repetir la prueba basada en el VPH en 1 año (a los 2 años de la citología original). Si todas las pruebas son negativas en las visitas de seguimiento de 1 y 2 años, se recomienda regresar para volver a realizar la prueba con pruebas basadas en el VPH en 3 años y luego proceder con la vigilancia a largo plazo (Sección J.3). Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se

recomienda repetir la colposcopia y se recomienda el manejo basado en las biopsias resultantes. Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico para pacientes con resultados de citología HSIL en la visita de 1 o 2 años, o resultados de ASC-H que persisten en la visita de 2 años (CIII) (ver si se elige la observación y todas las pruebas son negativas en la visita de 1 año, se recomienda repetir la prueba basada en el VPH en 1 año (a los 2 años de la citología original). Si todas las pruebas son negativas en las visitas de seguimiento de 1 y 2 años, se recomienda regresar para volver a realizar la prueba con pruebas basadas en el VPH en 3 años y luego proceder con la vigilancia a largo plazo (Sección J.3). Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se recomienda repetir la colposcopia y se recomienda el manejo basado en las biopsias resultantes. Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico para pacientes con resultados de citología HSIL en la visita de 1 o 2 años, o resultados de ASC-H que persisten en la visita de 2 años (CIII) (ver Si todas las pruebas son negativas en las visitas de seguimiento de 1 y 2 años, se recomienda regresar para volver a realizar la prueba con pruebas basadas en el VPH en 3 años y luego continuar con la vigilancia a largo plazo (Sección J.3). Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se recomienda repetir la colposcopia y se recomienda el manejo basado en las biopsias resultantes. Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico para pacientes con resultados de citología HSIL en la visita de 1 o 2 años, o resultados de ASC-H que persisten en la visita de 2 años (CIII) (ver Figuras 9, 10).

FIGURA 9:
Esta figura describe el manejo de LSIL histológico (CIN 1) precedido por citología HSIL.

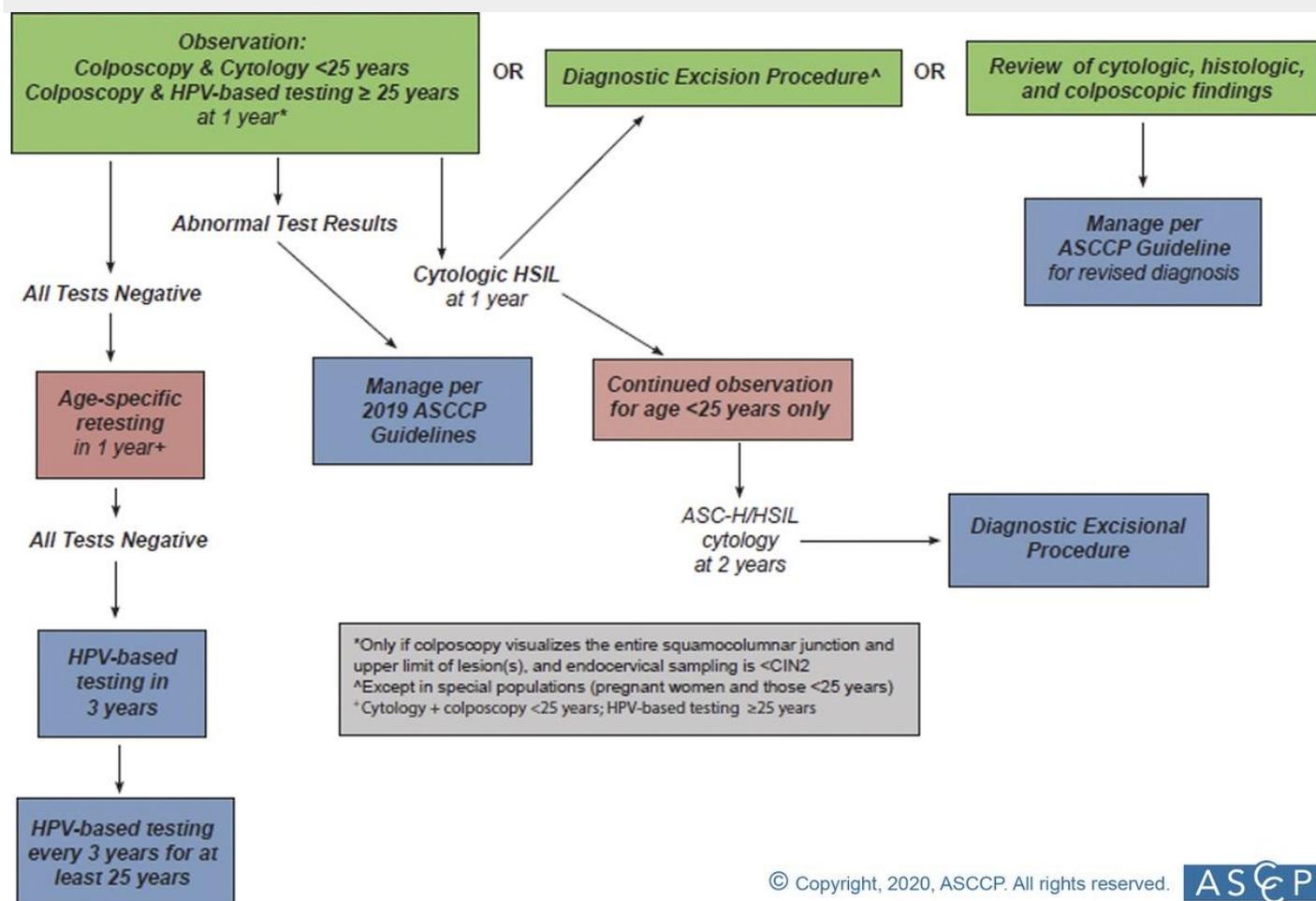
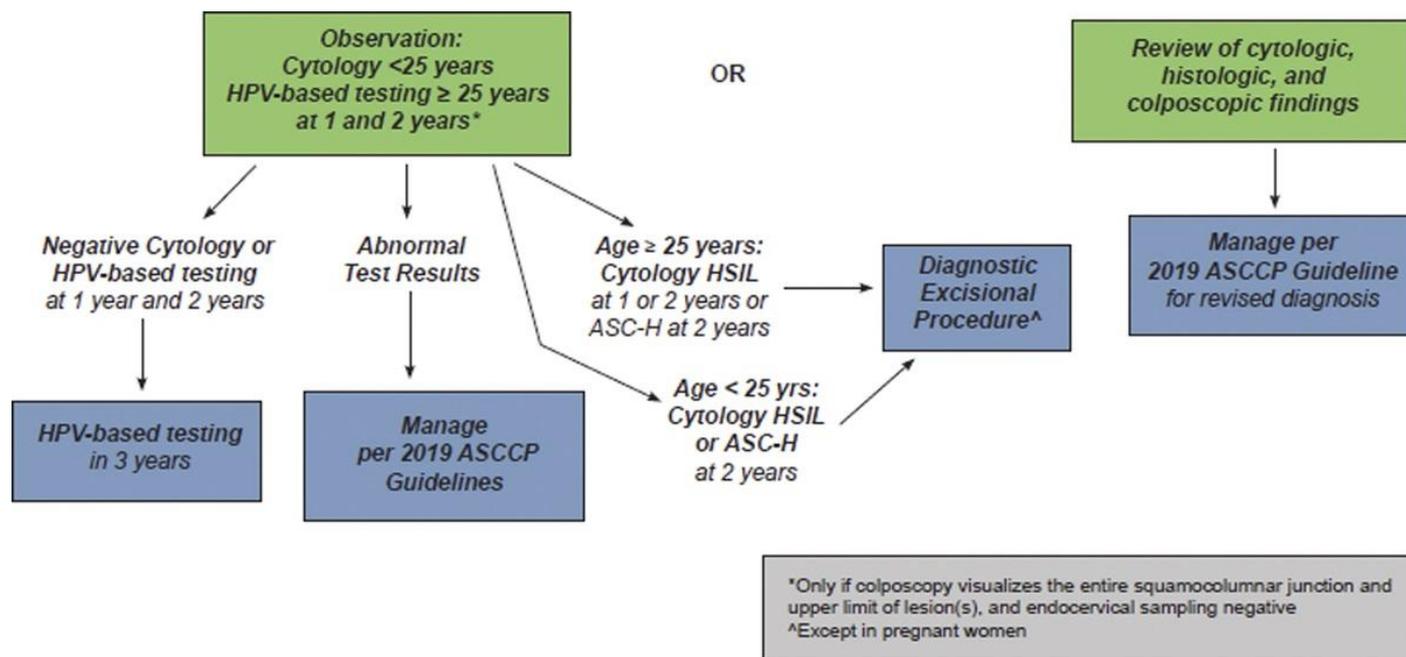


FIGURA 10:

Esta figura describe el manejo de LSIL histológico (CIN 1) precedido por citología ASC-H.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved. **ASCP**

Justificación: Los pacientes con un diagnóstico histológico de LSIL (CIN 1) después de la citología HSIL y ASC-H tienen riesgos de CIN 3+ a 1 año de 3.9% y 1.4%, respectivamente. ⁵ Debido a que la citología HSIL se asocia con un riesgo más alto que la citología ASC-H, se recomienda la colposcopia además de las pruebas basadas en el VPH en el seguimiento de 1 año si no se elige la escisión. El hecho de no detectar CIN 2+ en la colposcopia en pacientes con citología de HSIL no significa que se haya excluido una lesión de CIN 2+, aunque es poco probable que haya carcinoma oculto. Como resultado, los pacientes con citología HSIL que no tienen una escisión diagnóstica inmediata requieren un seguimiento estrecho. Se han informado pocos estudios de citología de HSIL manejados sin tratamiento, y el seguimiento de ellos es limitado; la dirección se basa en la opinión de expertos. ³ Es de destacar que en todo examen colposcópico cuando no se identifica una lesión en el cuello uterino, la vagina y la vulva deben examinarse para detectar neoplasia intraepitelial vaginal o vulvar.

1.5 LSIL histológico (CIN 1) diagnosticado repetidamente durante al menos 2 años

Directriz: Para pacientes de 25 años o más con LSIL histológico (CIN 1) que son diagnosticados en visitas consecutivas durante al menos 2 años, se prefiere la observación (BII) pero el tratamiento es aceptable (CIII). Si se selecciona el tratamiento y toda la unión escamoso-cilíndrica y todas las lesiones se visualizaron completamente durante el examen colposcópico, los tratamientos de escisión o ablación son aceptables (CII).

Justificación: LSIL histológico (CIN 1) es la manifestación histológica de la infección por VPH. La NIC 1 puede estar asociada con infecciones por VPH oncogénicas (de alto riesgo) o de bajo riesgo y puede deberse a una infección persistente con un tipo o infecciones secuenciales con diferentes tipos. El VPH 16 es menos común en NIC 1 que en NIC 3. ^{31a} LSIL histológica (CIN 1) y la ASC-US / VPH + citológica y la LSIL son iguales desde el punto de vista biológico y, por lo tanto, deben tratarse de manera similar. Las tasas de regresión son altas, especialmente en pacientes más jóvenes, y el diagnóstico posterior de CIN 2+ es poco común, independientemente de si se encuentra CIN 1 en el muestreo endocervical o en una biopsia de la zona de transformación. ^{3,115} Los datos de KPNC mostraron un riesgo similar, relativamente bajo a 5 años de NIC 3+ de aproximadamente 2% cuando se encontró NIC 1 o ninguna lesión en la colposcopia / biopsia después de ASC-US o LSIL citológica positiva para VPH. En el conjunto de datos de KPNC de individuos con CIN 1 en biopsia en 2 visitas consecutivas, el seguimiento posterior demostró que el 52% eran VPH negativos, el 48% eran VPH positivos y, del grupo VPH positivo, el 92% tenían NILM, ASC. - Citología de EE. UU. O LSIL. Un estudio de 126 mujeres sometidas a LEEP por CIN 1 diagnosticadas en visitas consecutivas durante 2 años encontró que el 87% tenía CIN 1 o patología negativa, mientras que el 13% tenía HSIL histológico (CIN 2+). ¹¹⁶ Con base en estos datos, y considerando los daños potenciales del tratamiento, las recomendaciones actuales prefieren la observación continua de aquellos con LSIL histológico (CIN1) diagnosticado en visitas consecutivas durante al menos 2 años. El tratamiento es una opción aceptable según la preferencia del paciente, después de la toma de decisiones compartida. Debido a que el riesgo de CIN3 + estimado inmediato es menor que el umbral de tratamiento del 25%, esto se considera una situación especial.

I.6 Manejo de AIS: adopción de las recomendaciones de la Sociedad de Oncología Ginecológica

La Society of Gynecologic Oncology completó recientemente las directrices sobre el tratamiento de AIS; Las recomendaciones fueron adoptadas por el comité de consenso de las Directrices de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019 y se resumen a continuación. La evidencia no se califica ya que el comité de consenso no realizó una revisión de datos primarios.

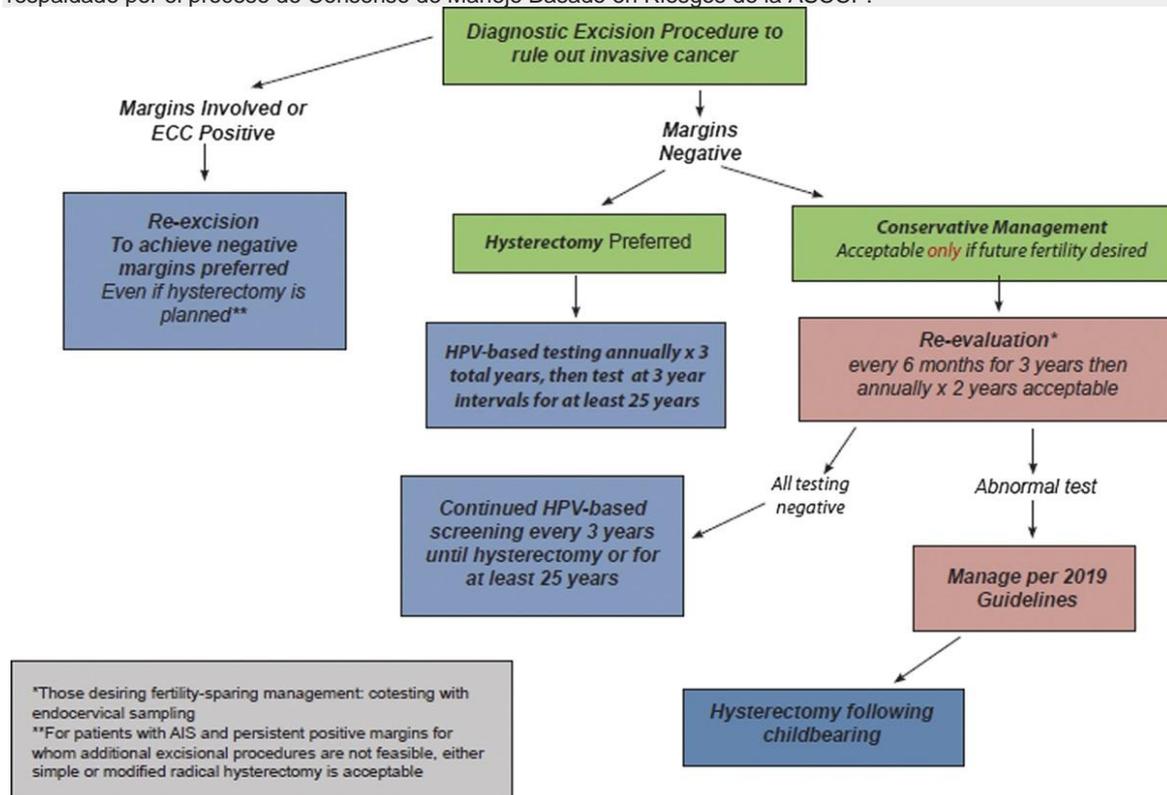
Directriz: Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico para todas las pacientes con un diagnóstico de AIS en la biopsia cervical para descartar un adenocarcinoma invasivo, incluso cuando se planea una histerectomía definitiva. Los procedimientos de escisión deben eliminar de manera óptima una muestra intacta para facilitar la interpretación precisa del estado de los márgenes. Aunque no hay preferencia por la conización con bisturí frío frente a LEEP, la interrupción intencional de la muestra mediante la realización de un LEEP seguida de una escisión endocervical de "sombbrero de copa" para lograr la longitud deseada de la muestra es inaceptable. Se prefiere una muestra de escisión de al menos 10 mm de longitud, que puede aumentarse de 18 a 20 mm para las pacientes que no están preocupadas por el efecto del tratamiento en un embarazo futuro. Se prefieren estas dimensiones independientemente de si se planifica una histerectomía.

Después del procedimiento de diagnóstico inicial, la histerectomía es el tratamiento preferido para todas las pacientes que tienen un diagnóstico histológico de AIS, aunque es aceptable el tratamiento con preservación de la fertilidad para pacientes adecuadamente seleccionadas. Para pacientes con AIS confirmado con márgenes negativos en la muestra de escisión, se prefiere la histerectomía simple. Para las pacientes con AIS confirmado con márgenes positivos en la muestra de escisión, se prefiere la reexcisión para lograr márgenes negativos, incluso si se planea una histerectomía. Para pacientes con AIS y márgenes positivos persistentes para quienes no son factibles procedimientos de escisión adicionales, es aceptable una histerectomía radical simple o modificada. Después de la histerectomía, se recomienda la vigilancia según las pautas de vigilancia de la ASCCP para NIC 2+ tratadas (Sección J.3).

En el caso de pacientes en edad reproductiva que deseen un embarazo futuro, el tratamiento para preservar la fertilidad con un procedimiento de escisión es aceptable siempre que se hayan logrado márgenes negativos en la muestra de escisión y la paciente esté dispuesta y sea capaz de cumplir con las recomendaciones de vigilancia. Si no se pueden lograr márgenes negativos después de los intentos máximos de escisión, no se recomienda el manejo para preservar la fertilidad. Para las pacientes que se someten a un tratamiento para preservar la fertilidad, se recomienda la vigilancia con prueba simultánea y muestreo endocervical cada 6 meses durante al menos 3 años, luego anualmente durante al menos 2 años o hasta que se realice la histerectomía. En el caso de pacientes con resultados de muestreo endocervical y de prueba simultáneos negativos durante 5 años, es aceptable extender el intervalo de vigilancia a cada 3 años a partir del sexto año de vigilancia. Pequeños estudios retrospectivos han demostrado que los resultados de la prueba del VPH son el mejor predictor de enfermedad recurrente. Por lo tanto, para las pacientes que tienen resultados de muestreo endocervical y de prueba simultánea negativos, la vigilancia continua es aceptable después de completar la maternidad. Para las pacientes que han tenido resultados positivos en la prueba del VPH o resultados citológicos / histológicos anormales durante la vigilancia, se prefiere la histerectomía al finalizar la maternidad (ver [Figura 11](#)).

FIGURA 11:

Esta figura describe la gestión de AIS. Este algoritmo de manejo fue desarrollado por la Sociedad de Oncología Ginecológica y respaldado por el proceso de Consenso de Manejo Basado en Riesgos de la ASCCP.



Justificación: La Sociedad de Oncología Ginecológica realizó recientemente una revisión de la literatura y está publicando recomendaciones para el manejo del AIS. Las recomendaciones de la ASCCP adoptaron las recomendaciones de la Sociedad de Oncología Ginecológica y se proporcionan detalles adicionales en la referencia de la Sociedad de Oncología Ginecológica. ¹¹⁷A continuación se proporciona un breve resumen de la justificación. Se recomienda la histerectomía para AIS por varias razones. El adenocarcinoma in situ se localiza con frecuencia dentro del canal endocervical y los cambios colposcópicos pueden ser mínimos; por lo tanto, la determinación de la longitud necesaria de una muestra de escisión cervical puede resultar difícil. El adenocarcinoma in situ también tiene un mayor riesgo de ser multifocal, por lo que los márgenes negativos en una muestra de procedimiento de escisión no garantizan la escisión completa de la enfermedad. Es importante destacar que en el contexto de AIS histológico en la biopsia, el cáncer invasivo no se puede excluir sin un procedimiento de escisión de diagnóstico. Por último, aunque el aumento de la detección y el tratamiento de los precursores del cáncer de células escamosas (p. Ej., CIN 3) se asocia con una disminución en la incidencia de carcinoma de células escamosas invasivo, lo mismo no se ha demostrado para AIS. ¹¹⁸ Debido a los desafíos en el diagnóstico y monitoreo de AIS, la histerectomía sigue siendo el tratamiento estándar para AIS para pacientes que no desean un embarazo futuro. Para los pacientes que desean un embarazo futuro, la observación después de un procedimiento de escisión sigue siendo una opción, pero esto conlleva un riesgo de menos del 10% de AIS recurrente y un riesgo pequeño de cáncer invasivo incluso con márgenes negativos. Tanto el estado de los márgenes como el muestreo endocervical realizado en el momento del procedimiento de escisión predicen la enfermedad residual y el riesgo de cáncer invasivo en la muestra de histerectomía. Después del tratamiento, los resultados de las pruebas de VPH son el predictor más fuerte de AIS recurrente. ¹¹⁹⁻¹²²

J. VIGILANCIA TRAS ANOMALÍAS

J.1 Guía para pruebas específicas e intervalos de prueba al manejar resultados anormales

Directriz: Después de los resultados anormales de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino en pacientes de 25 años o más, los resultados de la biopsia colposcópica o el tratamiento de HSIL histológico, se prefiere la vigilancia con la prueba del VPH sola o la prueba simultánea (AI). La vigilancia con citología cervical sola es aceptable solo si la prueba con VPH o la prueba simultánea no es factible (CIII). Se recomienda la citología a intervalos de 6 meses cuando se recomiendan intervalos de 1 año para HPV o prueba simultánea, y anualmente cuando se recomiendan intervalos de 3 años para HPV o prueba simultánea (AII). La citología debe usarse para pacientes menores de 25 años, con transición a las pruebas basadas en el VPH a los 25 años o más (AII).

Justificación: Las personas tratadas por HSIL histológico o con un resultado reciente de una prueba de detección anormal tienen un riesgo elevado de precáncer de cuello uterino que justifica un seguimiento estrecho. ^{5,123,126} Las pruebas de VPH y la prueba simultánea son más sensibles que la citología sola para detectar NIC 2+ tanto en el entorno poscolposcopia como postratamiento. ¹²⁴⁻¹²⁶ Dado que existe una diferencia marginal entre la prueba simultánea y la prueba del VPH sola en la detección de NIC 2+ recurrente o persistente, cualquiera de las pruebas se puede utilizar para la vigilancia. ^{126,127} Debido a que la citología es menos sensible que el VPH o la prueba simultánea, la citología debe realizarse con más frecuencia para lograr una sensibilidad similar para la detección de CIN 3+. Por ejemplo, en casos de citología de bajo grado seguida de colposcopia / biopsia menor que CIN 2, se recomiendan pruebas de seguimiento al año. Si la prueba de seguimiento es una prueba de VPH con resultados negativos, el riesgo de CIN 3+ a 5 años es 0.51%, consistente con un retorno de 3 años. Sin embargo, si la prueba de seguimiento es citológica solo con resultados negativos, el riesgo de CIN 3+ a 5 años es del 1,5%, lo que coincide con un rendimiento de 1 año.

J.2 Seguimiento a corto plazo después del tratamiento para HSIL histológico

Directriz: Después del tratamiento, se prefiere la prueba basada en el VPH a los 6 meses independientemente del estado de los márgenes de la muestra de escisión (BII) (consulte la [Figura 7](#)). Si las pruebas basadas en el VPH son positivas, se debe realizar una colposcopia y biopsias apropiadas (AII). El seguimiento a los 6 meses con colposcopia y CEC es aceptable (BIII).

Cuando los márgenes son positivos para NIC 2+ o la CEC realizada en el momento del procedimiento de escisión muestra NIC 2+ en pacientes de 25 años o más que no están preocupadas por el efecto potencial del tratamiento en los resultados futuros del embarazo, es aceptable repetir la escisión u observación. Para la observación, se prefiere la prueba basada en el VPH en 6 meses; también es aceptable realizar una colposcopia y CEC a los 6 meses. Para los pacientes menores de 25 años o aquellos que estén preocupados por el efecto potencial del tratamiento en los resultados futuros del embarazo, se recomienda la observación. (Consulte la Sección J.3 para el manejo posterior). Si se desarrolla HSIL histológico recurrente (CIN 2+) después del tratamiento de escisión y la escisión repetida no es factible o no se desea, se recomienda la histerectomía (ver [Figura 7](#)).

Justificación: El uso preferencial de las pruebas basadas en el VPH (prueba simultánea o prueba primaria del VPH) está respaldado por la evidencia de que la prueba del VPH posterior al tratamiento es el predictor más preciso del resultado del tratamiento. ¹²⁵ Aunque el riesgo relativo de HSIL histológico persistente o recurrente (CIN 2+) es casi 5 veces mayor después del tratamiento de escisión con márgenes positivos en comparación con márgenes negativos (RR = 4,8; IC del 95% = 3,2 a 7,2), ¹⁰³ sólo el 56% (IC del 95%, 49-66%) de precáncer persistente / recurrente se predijo por estado de margen positivo. La escasa capacidad del estado del margen para predecir el precáncer persistente / recurrente es un argumento en contra de diferenciar las pruebas de seguimiento solo por el estado del margen. Por el contrario, la capacidad de las pruebas basadas en el VPH para predecir la HSIL histológica persistente / recurrente (CIN 2+) es del 91% (IC del 95% = 82% -96%) y no difiere significativamente entre pacientes con márgenes positivos y negativos. El riesgo absoluto de HSIL histológico persistente / recurrente (CIN 2+) después de la escisión con márgenes positivos es del 17% (IC del 95% = 13-22%). Sin embargo, la repetición del tratamiento de escisión sin repetir la prueba se considera aceptable para ciertos pacientes después del asesoramiento adecuado y la consideración de la edad, la probabilidad de resolución posterior de la infección histológica por HSIL / VPH,

J.3 Orientación para el seguimiento a largo plazo después del tratamiento de histología o citología de alto grado

Guía: En pacientes tratados por HSIL histológica o citológica, después de la prueba inicial basada en el VPH a los 6 meses, se prefiere la prueba anual del VPH o la prueba simultánea hasta que se hayan obtenido 3 pruebas negativas consecutivas (AII). Después del período de vigilancia intensiva inicial, se recomienda la vigilancia continua a intervalos de 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento de histología de alto grado (HSIL histológico, CIN 2, CIN 3 o AIS) o citología de alto grado (HSIL o persistente ASC-H) incluso si se supera la edad de 65 años (BII). Cuando los pacientes con antecedentes de histología o citología de alto grado tratados alcanzan la edad de 65 años, si han completado el período de vigilancia inicial de 25 años, la vigilancia continua a intervalos de 3 años es aceptable y puede continuar mientras el paciente esté en buen estado de salud (BIII). Se recomienda suspender el cribado si un paciente tiene una esperanza de vida limitada. Se recomienda el tratamiento de acuerdo con la anomalía de mayor grado encontrada en histología o citología.

Justificación: Según los datos de KPNC, los riesgos de NIC 3+ a 5 años después del tratamiento de NIC 3 para 1, 2 y 3 pruebas complementarias / pruebas primarias de VPH negativas fueron 1,7% / 2,0%, 0,68% / 0,91% y 0,35% / 0,44%, respectivamente. ⁵ Por lo tanto, se recomienda la vigilancia anual mediante pruebas conjuntas o pruebas del VPH hasta que se hayan obtenido 3 pruebas anuales negativas basadas en el VPH. Después de una tercera prueba negativa basada en el VPH, los datos de KPNC sugieren que el riesgo de CIN 3+ a 5 años permanece por encima del umbral de 0,15% para volver a la detección rutinaria del cuello uterino de 5 años basada en el VPH. Los estudios de población a largo plazo apoyan este hallazgo, ya que demuestran un aumento doble persistente en el riesgo de cáncer de cuello uterino después del tratamiento de HSIL histológico. El riesgo persiste durante al menos 25 años y parece aumentar en pacientes mayores de 50 años. ^{123,128,129} Por lo tanto, se recomienda una vigilancia continua de 3 años durante un mínimo de 25 años. Como el riesgo de cáncer de cuello uterino parece mantenerse por encima de los niveles de población general, ¹²³ continuaron durante el tiempo de detección de los restos de los pacientes en buen estado de salud es aceptable.

J.4 Guía para el seguimiento a largo plazo después de anomalías de citología de bajo grado (NILM positivo para VPH, ASC-US o LSIL) o LSIL histológico (CIN 1) sin evidencia de anomalías histológicas o citológicas de alto grado

Directriz: Entre los pacientes diagnosticados inicialmente con citología de bajo grado o anomalías histológicas o infecciones por VPH, se recomienda la vigilancia continua de acuerdo con la estimación del riesgo utilizando los datos disponibles (CIII).

Justificación: Los riesgos de CIN 3+ a 5 años de resultados anormales en las pruebas de detección sin evidencia de HSIL citológico o histológico seguidos de pruebas negativas basadas en el VPH fueron del 0,51% después de la primera prueba negativa y del 0,23% después de la segunda prueba negativa. Por lo tanto, los pacientes alcanzan los criterios para un retorno de 3 años después de la segunda prueba negativa basada en el VPH. ⁶ La capacidad de realizar una estimación de riesgo precisa para 3 o más rondas de pruebas negativas después de anomalías está limitada por un número muy pequeño de diagnósticos de CIN 3+ en pacientes con pruebas de seguimiento negativas persistentes después de anomalías citológicas o histológicas de bajo grado. Estimamos el riesgo para dos escenarios comunes relacionados con el seguimiento negativo a largo plazo. El primero fue HPV + / NILM seguido de 3 rondas de prueba conjunta negativa. En KPNC, el riesgo estimado de CIN 3+ a 5 años fue 0,17% (95% CI = 0,14% - 0,44%), por lo tanto, se recomienda continuar las pruebas a intervalos de 3 años en este momento. El segundo grupo incluyó pacientes con anomalías de bajo grado, que se sometieron a una colposcopia en la que no se encontró CIN2+, y luego tuvieron 3 rondas de prueba conjunta negativa. Este grupo tenía un riesgo estimado de CIN3+ a 5 años del 0,03% (IC del 95% = 0,0-0,19%), y por lo tanto califica para regresar a un intervalo de 5 años. Los riesgos de CIN3+ a 5 años para varios escenarios clínicos se volverán a estimar a medida que se acumule el seguimiento a más largo plazo o la modificación del riesgo basada en el genotipado esté disponible, y las tablas disponibles públicamente se modificarán en consecuencia (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>).

K. POBLACIONES ESPECIALES

Introducción: Las pautas descritas anteriormente se aplican al individuo de riesgo promedio con un cuello uterino intacto y se basan principalmente en datos de detección y manejo de pacientes de 25 a 65 años en la población de KPNC. Sin embargo, varias poblaciones requieren consideraciones de manejo especiales. A continuación se detalla el manejo de pacientes menores de 25 años, embarazadas, inmunosuprimidas, posthisterectomía y mayores de 65 años.

K.1 Manejo de pacientes menores de 25 años

En las guías de 2012, los pacientes de 21 a 24 años se consideraron una población especial. En las guías actuales, el consenso fue hacer referencia a este grupo como "pacientes menores de 25 años".

Manejo inicial después de un resultado de prueba de detección anormal

Directriz: En pacientes menores de 25 años con resultados de detección de citología de bajo grado de LSIL, ASC-US HPV-positivo o ASC-US sin prueba de HPV, se recomienda repetir la citología solo 1 y 2 años después del resultado inicial anormal (BII). Se recomienda la colposcopia si se encuentra una citología de alto grado en algún momento (HSIL, ASC-H, AGC, AIS) o si la citología de bajo grado persiste en la visita de seguimiento a los 2 años (BII). Si se realiza una prueba de VPH refleja para ASC-US y los resultados son negativos, se recomienda repetir la citología en 3 años (BII). Después de 2 resultados citológicos negativos

consecutivos, se recomienda volver a la detección sistemática basada en la edad (BII). Si se realiza una colposcopia y los resultados son menores que CIN 2 (es decir , LSIL histológico [CIN 1] o menos), repita la citología en 1 año (BII) y maneje como se indicó anteriormente (p. ej., repetir la citología para ASC-US / LSIL, colposcopia para ASC-H o superior). Los médicos deben cambiar al uso de estimaciones de riesgo cuando los pacientes alcancen la edad de 25 años (ver Figuras 12, 13).

FIGURA 12:

Esta figura describe el manejo de anomalías citológicas en pacientes menores de 25 años.

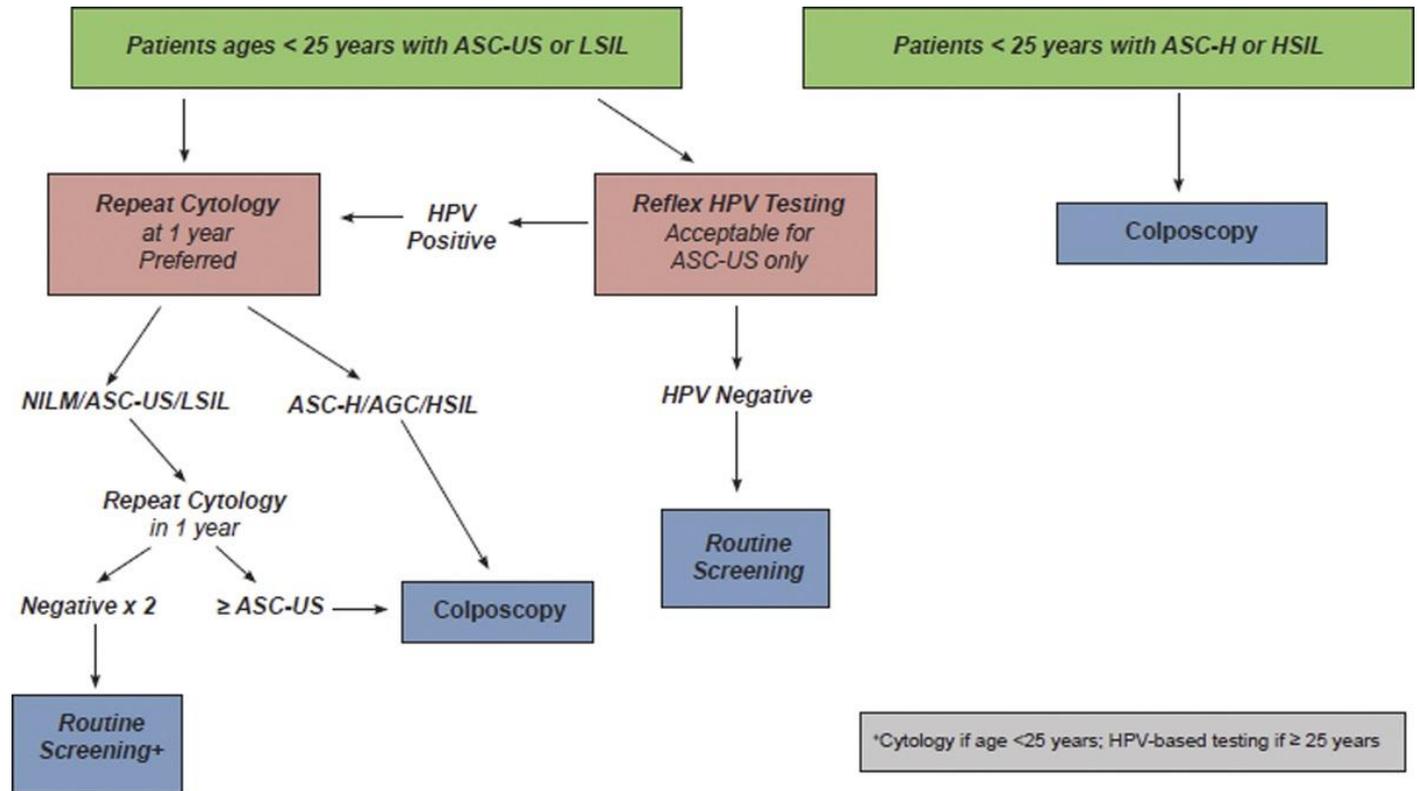
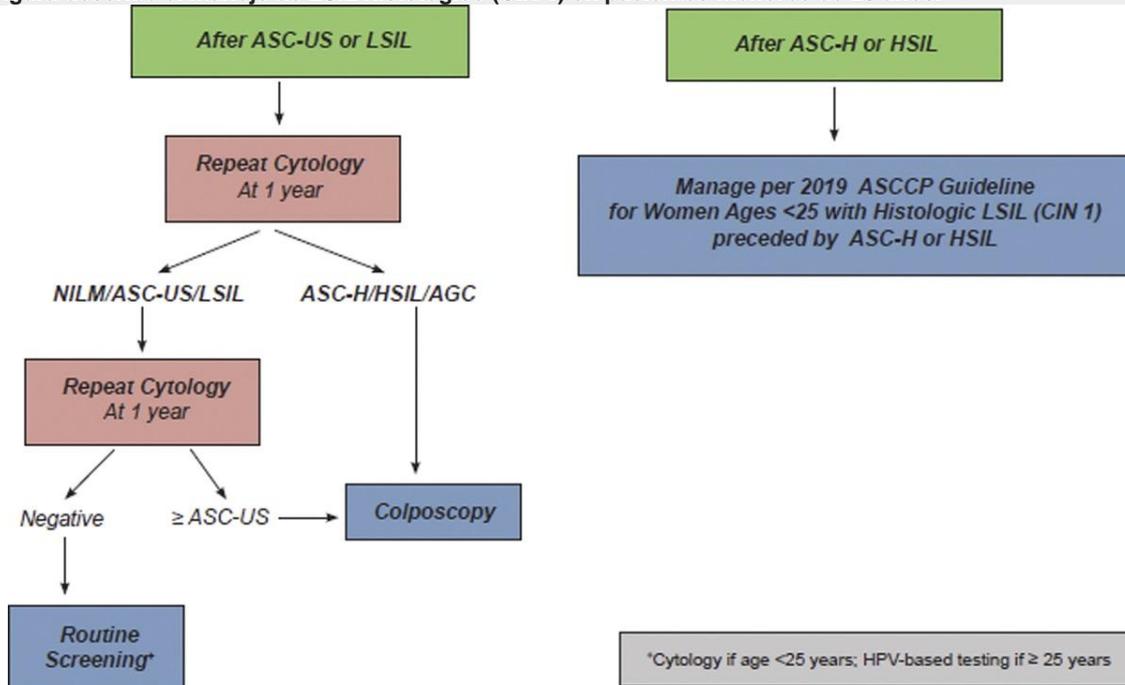


FIGURA 13:

Esta figura describe el manejo de LSIL histológico (CIN 1) en pacientes menores de 25 años.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved. ASCCP

Justificación: La vacuna contra el VPH estuvo disponible en los Estados Unidos en 2006, y los pacientes en la edad objetivo para la vacunación ahora han ingresado al grupo de edad menor de 25 años.¹³⁰ En consecuencia, se espera que los riesgos de NIC 3+ a nivel de población para un resultado de detección dado disminuyan a través de una combinación de inmunidad individual y colectiva. La observación está indicada para resultados de citología de bajo grado (ASC-US, LSIL), que probablemente representen infecciones por VPH no 16/18 con una alta probabilidad de regresión y bajo riesgo de progresión rápida al cáncer. La estimación precisa del riesgo para este grupo de edad es muy difícil porque la vacunación está cambiando rápidamente el riesgo de NIC 3+ a nivel de la población y las guías de manejo conservadoras de 2012 No se recomienda la colposcopia / biopsia para anomalías citológicas menores, lo que limita la capacidad de medir con precisión las tasas de CIN 3+ en este grupo de edad. Por lo tanto, en ausencia de nuevos datos convincentes para la gestión del cambio en este grupo de edad, los algoritmos de 2012 se llevan adelante. Las pautas descritas en este documento están diseñadas para adaptarse a los cambios en la cobertura de vacunación de la población, así como a las nuevas tecnologías, y anticipamos que la incorporación de los efectos de la vacunación contra el VPH en la prevalencia de las infecciones por el VPH a nivel poblacional afectará las recomendaciones de manejo en el futuro cercano.

Manejo de la citología ASC-H y HSIL en pacientes menores de 25 años

Directriz: Se recomienda la colposcopia para pacientes menores de 25 años con citología ASC-H o HSIL (All). No se recomienda el tratamiento inmediato sin confirmación histológica (ver [Figura 13](#)).

Justificación: aunque la prevalencia general de NIC 3+ es menor, los resultados de la citología de ASC-H se asocian con mayores riesgos de NIC 3+ que ASC-US, incluso en pacientes menores de 25 años.³ Por lo tanto, se justifica la colposcopia para evaluar el cuello uterino en busca de NIC 3+. El tratamiento inmediato sin confirmación histológica no está justificado en esta población debido a la alta tasa de resolución de CIN 2+ y los daños potenciales del tratamiento.

Manejo de la histología de menos de CIN 2 precedida por citología ASC-H y HSIL en pacientes menores de 25 años

Directriz: Se recomienda la observación y los procedimientos de escisión diagnóstica no se recomiendan para pacientes menores de 25 años con una citología previa de ASC-H o HSIL y una colposcopia con biopsia de CIN 1 o menos siempre que la unión escamoso-cilíndrica y el límite superior de todas las lesiones se visualizan completamente, el muestreo endocervical es menor que CIN 2 y la revisión de la histología / citología no cambia el diagnóstico. Se recomienda la observación con colposcopia y citología en 1 y 2 años para aquellos con citología HSIL. Se recomienda la citología a 1 y 2 años para aquellos con citología ASC-H, con colposcopia recomendada para ASC-US o superior en la repetición de la prueba. Si se diagnostica NIC 2+, esto se maneja según las pautas descrito en la siguiente sección. Si una anomalía citológica de alto grado (HSIL, ASC-H) sin HSIL histológica persiste durante 2 años, se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico (a menos que la paciente esté embarazada). Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico en pacientes cuando la unión escamocolumnar o el límite superior de todas las lesiones no se visualizan completamente (ver [Figuras 9, 10](#)).

Justificación : CIN 1 o menos precedido por ASC-H citológico o HSIL es un diagnóstico raro y no está bien representado en la población de KPNC. La justificación del tratamiento conservador de esta situación clínica se analiza en la Sección I.4.

Manejo de HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) para pacientes menores de 25 años

Guía: En pacientes menores de 25 años con HSIL histológico (CIN 3), se recomienda tratamiento y la observación es inaceptable (EII). En pacientes menores de 25 años con HSIL histológico (CIN 2), se prefiere la observación y el tratamiento es aceptable (BII). En pacientes menores de 25 años con HSIL histológico no especificado como CIN 2 o CIN 3, la observación o el tratamiento son aceptables. La observación incluye colposcopia y citología a intervalos de 6 meses. Si durante la vigilancia de HSIL histológico, todos los resultados de la citología son menores que ASC-H y los resultados de histología son menores que CIN 2 a los 6 y 12 meses, la vigilancia posterior debe ser 1 año después de la segunda evaluación. Si CIN 2 o HSIL histológico no especificado persiste durante un período de 2 años, se recomienda el tratamiento. [Figura 8](#)).

Justificación: El cáncer de cuello uterino es poco común en pacientes menores de 25 años a pesar de la alta prevalencia de infecciones por VPH y lesiones histológicas de alto grado (especialmente NIC 2).^{16,131} Los pacientes más jóvenes tienen tasas más altas de regresión para HSIL histológico (particularmente CIN 2) y menores riesgos de progresión a cáncer invasivo.^{26,27,132,133} Por lo tanto, las estrategias de manejo menos intensivas que no incluyen la prueba del VPH son apropiadas para esta población. La excepción es CIN 3, que se considera un precursor directo del cáncer de cuello uterino y debe tratarse a cualquier edad.

K.2 Manejo de pacientes durante el embarazo

Guía: En el embarazo, se recomienda el manejo de resultados de detección anormales usando los mismos Umbrales de Acción Clínica para vigilancia y colposcopia establecidos para pacientes no embarazadas (CIII). El legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia son inaceptables durante el embarazo (EIII). Se recomienda un procedimiento de escisión de diagnóstico o una biopsia repetida solo si se sospecha cáncer según la citología, la colposcopia o la histología (BII). Si se diagnostica HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) en el primer examen de colposcopia durante el embarazo, se prefiere la colposcopia de vigilancia y las pruebas (citología de diagnóstico / VPH según la edad) cada 12 a 24 semanas, pero es aceptable diferir la colposcopia hasta el período posparto (BII). Se recomienda repetir la biopsia si se sospecha invasión o empeora el aspecto de la lesión (BII). No se recomienda el tratamiento de HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) durante el embarazo (DII). Si se diagnostica AIS durante el embarazo, se prefiere la derivación a un oncólogo ginecológico, pero el manejo por un ginecólogo experto en el diagnóstico y tratamiento colposcópico de AIS es aceptable (CIII).

En el período posparto, se recomienda la colposcopia no antes de las 4 semanas posteriores al parto (BII). En pacientes diagnosticadas con HSIL histológico (CIN2 o CIN3) durante el embarazo, si se detecta una lesión en la colposcopia posparto, se acepta un procedimiento de tratamiento de escisión o una evaluación diagnóstica completa (citología cervical, VPH y biopsia) (BII). En ausencia de una lesión en la colposcopia, se recomienda una evaluación diagnóstica completa; No se recomienda el tratamiento acelerado (BII).

Justificación: El embarazo se consideró como una población especial en la que se deben considerar las opciones de manejo y tratamiento que sopesan el riesgo para el feto y la madre versus el riesgo de no tener cáncer. No se cree que la tasa de progresión al cáncer sea diferente durante el embarazo. Se consideraron las guías de manejo de 2012 para pacientes embarazadas³ y se revisó la literatura publicada desde 2012.¹³⁴⁻¹³⁹ La adopción de los umbrales de acción clínica en 2019 requirió la modificación de las pautas de 2012, que se basaron en los resultados de las pruebas. Aunque no se sabe que el riesgo de precáncer sea elevado entre las pacientes embarazadas, la hiperemia cervical y otros cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar la probabilidad de precáncer y detección del cáncer. Se sabe que la experiencia del colposcopista, específicamente en la evaluación de la paciente embarazada, afecta la capacidad de distinguir visualmente los cánceres de los cambios relacionados con el embarazo, lo que aumenta el riesgo de un diagnóstico de cáncer perdido. Se prefiere la colposcopia realizada por un proveedor experimentado durante el embarazo.

Los intervalos recomendados para el seguimiento son relativamente amplios teniendo en cuenta la experiencia y el nivel de comodidad del colposcopista, la edad gestacional del feto y la posibilidad de pérdidas durante el seguimiento. El embarazo no parece alterar el riesgo o la tasa de progresión de precáncer de cuello uterino a cáncer, y las biopsias dirigidas por colposcopia en pacientes embarazadas parecen ser seguras. Las pautas de 2019 permiten el aplazamiento de la colposcopia para anomalías menores en mujeres con pruebas de VPH anteriores negativas o exámenes colposcópicos en los que no se encontró CIN2+. Por lo tanto, las mujeres remitidas para colposcopia según las pautas de 2019 tendrán un mayor riesgo de CIN3+ prevalente debido a la falta de detección previa o a infecciones persistentes por VPH. Sin embargo, en general, los datos sobre el embarazo son limitados y la toma de decisiones compartida teniendo en cuenta tanto a la paciente embarazada como al feto es fundamental para el tratamiento.

Aunque el riesgo de progresión al cáncer durante el embarazo es bajo, se estima que el 11% de las nuevas madres pierden su seguro médico en el período posparto. Esta pérdida de acceso a la atención médica afecta de manera desproporcionada a las personas con mayor riesgo de cáncer de cuello uterino; Las tasas de no aseguramiento pueden ser de 2 a 3 veces más altas entre los pacientes de bajos ingresos y las minorías, así como entre los que viven en estados que no expandieron Medicaid.¹⁴⁰ Para las personas que no califican para un seguro médico antes del embarazo, la atención durante el embarazo es un evento único que facilita el ingreso a la cobertura de atención médica. Sin embargo, la cobertura de Medicaid a menudo termina al final del mes calendario en el que ocurrió el parto o entre las 6 y 8 semanas después del parto. Debido a que la mayoría de los partos en los Estados Unidos son para personas con Medicaid, el embarazo puede brindar una oportunidad para identificar los precursores del cáncer e incluso el cáncer en esta población. Se consideró el acceso a la atención médica al desarrollar las pautas. Las personas

que se someten a pruebas de detección con poca frecuencia o que no pueden completar el seguimiento adecuado tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino.¹⁴¹

K.3 Manejo de pacientes con inmunosupresión

Los pacientes inmunodeprimidos incluyen aquellos con VIH, trasplante de órganos sólidos o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, así como aquellos con lupus eritematoso sistémico y aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad reumatológica que requieren tratamientos inmunosupresores actuales. Las pautas de detección del cáncer de cuello uterino para personas que viven con el VIH han sido respaldadas por un número cada vez mayor de publicaciones, incluidos estudios prospectivos. Aunque la bibliografía para otras poblaciones inmunodeprimidas sigue siendo limitada, estas otras afecciones que suprimen la inmunidad mediada por células también se han asociado con cánceres inducidos por virus, incluido el cáncer de cuello uterino.^{142,143} Por lo tanto, las recomendaciones de detección de cáncer de cuello uterino y manejo de resultados anormales para personas inmunodeprimidas sin VIH utilizan las pautas desarrolladas para personas que viven con el VIH¹⁴⁴: la detección debe comenzar dentro de 1 año de la primera actividad sexual por inserción y continuar durante toda la vida del paciente: anualmente durante 3 años, luego cada 3 años (solo citología) hasta la edad de 30 años, y luego continuar con la citología sola o realizar una prueba simultánea cada 3 años después de la edad de 30 años.

Directriz: En pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad, se recomienda la derivación para colposcopia para todos los resultados de citología de ASC-US VPH positivos o superiores. Si la prueba del VPH no se realiza con los resultados de ASC-US, se recomienda repetir la citología en 6 a 12 meses, con remisión de colposcopia para ASC-US o superior. Para cualquier resultado de ASC-US o superior en la citología repetida o si el VPH es positivo, se recomienda la derivación a una colposcopia. Para todos los resultados de citología de LSIL o peor (incluidos ASC-H, AGC, AIS y HSIL), se recomienda la derivación a colposcopia independientemente del resultado de la prueba del VPH, si se realiza.

Justificación: Debido al mayor riesgo de NIC 3+ con anomalías citológicas de bajo grado entre personas VIH+, se recomienda la derivación colposcópica para ASC-US VPH positivo.¹⁴⁵ La falta de datos en KPNC impide la estimación del riesgo para los pacientes inmunosuprimidos. Los pacientes sexualmente activos con infección por VIH que son menores de 21 años pueden tener una alta tasa de progresión a precáncer. No se dispone de datos prospectivos similares para los adolescentes que adquirieron el VIH durante el período perinatal, pero hasta el 30% de los adolescentes infectados perinatalmente tenían ASC-US o más en su primera citología cervical. Debido a la prevalencia relativamente alta del VPH antes de los 30 años, no se recomienda la prueba simultánea del VPH en pacientes menores de 30 años con VIH.¹⁴⁴

K.4 Manejo de pacientes después de una histerectomía

Guía: Después de un diagnóstico de histología o citología de alto grado, las pacientes pueden someterse a una histerectomía por razones relacionadas o no con sus anomalías cervicales. Si se realiza una histerectomía para el tratamiento, las pacientes deben someterse a 3 pruebas anuales consecutivas basadas en el VPH antes de ingresar a la vigilancia a largo plazo. La vigilancia a largo plazo después del tratamiento para HSIL histológico (CIN 2 o CIN 3) o AIS implica pruebas basadas en el VPH a intervalos de 3 años durante 25 años, independientemente de si la paciente se ha sometido a una histerectomía ya sea para el tratamiento o en cualquier momento durante el período de vigilancia (CIII). Entre las pacientes que se han sometido a una histerectomía pero no tienen un diagnóstico previo de NIC 2+ en los 25 años anteriores o han completado el período de vigilancia de 25 años, generalmente no se recomienda la detección. Sin embargo, si se realiza,¹⁴⁶

Justificación: El riesgo de neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado es elevado entre las pacientes que se han sometido a una histerectomía para el tratamiento de HSIL histológico.¹⁴⁶ Aunque la prueba del VPH no está aprobada por la FDA para muestras vaginales, la sensibilidad de las pruebas basadas en el VPH en el contexto de una posthisterectomía para HSIL histológico parece superior a la citología sola.¹⁴⁷ Para pacientes que se han sometido a una histerectomía por enfermedad benigna y se someten a cribado con citología y / o pruebas de VPH, la citología ASC-US HPV-positivo y LSIL debe manejarse con seguimiento en 12 meses y solo aquellos con citología de alto grado (HSIL, ASC-H, AGC) deben derivarse de inmediato para una colposcopia vaginal.¹⁴⁸

K.5 Manejo de pacientes mayores de 65 años con antecedentes de anomalías previas

Pauta: Si los pacientes mayores de 65 años se someten a pruebas de VPH, pruebas conjuntas o citología, se recomienda el manejo de acuerdo con las pautas para pacientes de 25 a 65 años (CII). Si se recomiendan las pruebas de vigilancia ya sea por antecedentes de resultados de detección anormales o por tratamiento para el precáncer, la interrupción de la vigilancia es inaceptable si el paciente se encuentra en un estado de salud razonablemente bueno y las pruebas son factibles (DII). Se recomienda la interrupción de la vigilancia para pacientes con una esperanza de vida limitada (EIII).

Justificación: El cribado de pacientes mayores de 65 años debe seguir las directrices nacionales.^{14,149} Sin embargo, aproximadamente el 20% de los cánceres de cuello uterino ocurren en pacientes mayores de 65 años.^{150,151} Para mitigar el riesgo de cáncer en pacientes mayores de 65 años, las pautas de manejo de consenso previas incluían pruebas continuas en pacientes con resultados anormales, así como en aquellos que no cumplen con los criterios de salida.^{13,14,152} Aunque la sensibilidad de la citología, las pruebas de VPH y la colposcopia parecen ser más altas en las pacientes premenopáusicas que en las posmenopáusicas, la evidencia indica que el cribado en pacientes mayores de 65 años se asocia con un menor riesgo de desarrollo posterior de cáncer de cuello uterino.¹⁵³ Debido a que se recomienda el cese del cribado de rutina en pacientes adecuadamente cribados a la edad de 65 años, los datos sobre el valor pronóstico de los resultados de las pruebas de cribado específicas en pacientes mayores son limitados. Sin embargo, como las tasas de cáncer siguen siendo apreciables después de los 65 años,^{150,151} y los procedimientos de diagnóstico del cáncer como la mamografía, la biopsia de mama y la colonoscopia se recomiendan después de los 65 años,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ la decisión de consenso fue utilizar las guías para pacientes de 25 a 65 años en la

evaluación de personas mayores con resultados anormales pero sin esperanza de vida limitada. Las pacientes con NIC 3+ anterior parecen tener un riesgo elevado de por vida de desarrollar cáncer de cuello uterino o de vagina y, por lo tanto, pueden requerir pruebas de vigilancia después de los 65 años.¹²³ Sin embargo, la comodidad del paciente y las limitaciones de posicionamiento y examen de los pacientes mayores deben entrar en la conversación de toma de decisiones compartida sobre cuándo interrumpir el cribado. Se puede considerar el uso de estrógeno vaginal durante un tiempo limitado (3 semanas) para obtener una muestra adecuada.¹⁵⁷

L. CONSIDERACIONES ACTUALES Y DIRECCIONES FUTURAS

L.1 Consideraciones actuales

Las pautas de 2019 están diseñadas para tener en cuenta los factores que influyen en los umbrales de acción clínica. Los grupos de trabajo consideraron los factores de riesgo para determinar su importancia para su inclusión en las aplicaciones clínicas de las guías, teniendo en cuenta tanto la magnitud del efecto sobre el riesgo estimado como la viabilidad de recopilar datos precisos en la práctica clínica para informar a la gestión. El historial de detección influyó profundamente en las estimaciones de riesgo, específicamente en los resultados actuales de las pruebas citológicas y del VPH, los resultados previos de las pruebas del VPH y los antecedentes histológicos de HSIL. A menudo se desconocen los antecedentes de detección del paciente; por lo tanto, la historia desconocida se considera por separado como un factor de riesgo. Se consideraron factores adicionales debido a su asociación con el cáncer de cuello uterino en la literatura: vacunación contra el VPH, edad, uso de anticonceptivos hormonales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, paridad, tabaquismo, obesidad y comportamientos sexuales, incluida la edad de la primera relación sexual y múltiples parejas.^{158,159} Sin embargo, el estado de vacunación contra el VPH se omitió en esta revisión de las guías porque (a) las guías de manejo son muy conservadoras en la población menor de 25 años, (b) la prevalencia poblacional de la vacunación puntual contra el VPH en la población de 25 a 29 años La población de un año de edad es actualmente menor que la necesaria para la inmunidad colectiva,¹⁶⁰ por lo que aún no se justifica cambiar las recomendaciones para esta población en su conjunto, y (c) En los Estados Unidos no es práctico hacer recomendaciones específicas para cada persona basadas en la edad al inicio de la serie de vacunas y el número de dosis recibidas en ausencia de registros de inmunización estatales, integrales y vinculables. En general, ninguno de los otros factores contribuyó a un riesgo clínicamente significativo más allá del proporcionado por los factores de detección indicados anteriormente. Por lo tanto, no se incluyeron factores adicionales en las estimaciones de riesgo. Los análisis fueron limitados para antecedentes de tabaquismo intenso y menores de 30 años.

L.2 Direcciones futuras

Se propondrá un sucesor del grupo de nuevas tecnologías para continuar el proceso de consenso y para proporcionar actualizaciones futuras continuas a las pautas a medida que se disponga de nuevas pruebas para su manejo. Se espera una disminución en la prevalencia de la infección por el VPH en la población general, especialmente los genotipos del VPH 16/18, a medida que las personas vacunadas cuando los adolescentes alcancen la edad de detección. Las pautas que se describen en este documento están diseñadas para adaptarse a las disminuciones en la prevalencia del VPH oncogénico debido a la vacunación contra el VPH, así como a las nuevas tecnologías de detección y manejo. A medida que los datos sobre los riesgos de CIN 3+ asociados con los resultados de las pruebas de detección estén disponibles para las personas de 25 a 29 años que recibieron la vacunación oportuna, anticipamos que las disminuciones en la prevalencia de infecciones por VPH a nivel poblacional afectarán las recomendaciones de manejo para este grupo de edad en los próximos años. futuro. Además, las nuevas tecnologías que ingresen al mercado serán evaluadas por su utilidad para mejorar el diagnóstico y manejo de CIN 3+. Ejemplos de productos clínicamente útiles serían aquellos con mayor especificidad para detectar anomalías de alto grado o la capacidad durante el seguimiento longitudinal para distinguir las infecciones por VPH incidentes (nuevas) de las prevalentes (persistentes).

En un futuro cercano, también completaremos análisis relacionados con costos, beneficios y efectividad. El grupo de atención de alto valor presentó una agenda de investigación futura que incluye modelos de simulación para estimar la calidad de vida y los efectos económicos de los cambios propuestos para manejar aquellos con resultados anormales de pruebas de detección de cáncer de cuello uterino durante múltiples rondas de detección.

Finalmente, tenemos la tarea de difundir estas pautas dentro de los Estados Unidos para crear un nuevo estándar nacional de atención para el manejo de los resultados anormales de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino. Cambiar de recomendaciones que los médicos podrían memorizar fácilmente a pautas que incorporan tanto los resultados actuales como la historia es una tarea importante. Sin embargo, el resultado de una adopción exitosa debería ser la reducción de pruebas innecesarias y procedimientos invasivos en pacientes de bajo riesgo y la identificación de pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de una vigilancia más intensiva. Maximizar los beneficios de la prevención del cáncer y minimizar los daños del sobreprueba y el sobretratamiento es un objetivo valioso pero elevado, y estas pautas requieren planes de implementación más sólidos que las iteraciones anteriores. El proceso de difusión de las directrices implicará un plan integral de comunicación y difusión utilizando las mejores prácticas para la comunicación de riesgos y la promoción de la salud. Los componentes incluyen lo siguiente: presentaciones en reuniones nacionales, regionales y locales, divulgación en las redes sociales para involucrar a los médicos y sociedades médicas, y desarrollo de materiales promocionales para responder preguntas frecuentes. Las áreas adicionales para la investigación futura incluyen el desarrollo de un proceso de evaluación e impacto para estas nuevas recomendaciones sobre prácticas clínicas. Debido a que las mujeres de bajos ingresos y pertenecientes a minorías soportan la mayor carga de cáncer de cuello uterino, se hará especial hincapié en trabajar con estas comunidades y los proveedores que las atienden.

GLOSARIO

CIN 2+: este término incluye CIN 2, CIN 3, AIS y cáncer

CIN 3+: este término incluye CIN 3, AIS y cáncer

Umbral de acción clínica: este término se refiere a los niveles de riesgo que impulsan diferentes estrategias de manejo clínico. Por ejemplo, un riesgo inmediato de CIN 3+ del 4% es el umbral de acción clínica para la colposcopia; los riesgos por debajo de este umbral se someten a vigilancia, mientras que los riesgos por encima de este umbral, pero por debajo del umbral de tratamiento acelerado, se someten a una colposcopia.

Estándares de colposcopia: este término se refiere a los Estándares de colposcopia de ASCCP que proporcionan recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica de la colposcopia.

Cotización: este término se refiere a la detección o vigilancia realizada tanto con citología como con pruebas de VPH.

Tratamiento acelerado: este término significa tratamiento sin biopsia colposcópica confirmatoria (*p. Ej., Ver y tratar*).

Tratamiento por escisión: este término incluye procedimientos que eliminan la zona de transformación y producen una muestra para análisis histológico, como el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), biopsia de cono láser, escisión con asa grande de la zona de transformación (LLETZ) y conización con bisturí frío.

VPH: este término se refiere al virus del papiloma humano. En este texto, el VPH se refiere específicamente al VPH de alto riesgo según lo define la IARC, incluidos los 12 tipos que se consideran carcinógenos de clase 1, más el tipo 68, que se considera carcinógeno de clase 2A (*es decir* , los tipos de VPH 16, 18, 31, 33). , 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68).

Prueba basada en el VPH: este término se utiliza en este documento para describir el uso de la prueba de detección del VPH primaria o simultánea para la vigilancia después de anomalías. No se aplica a las pruebas reflejas del VPH para la clasificación de la citología ASC-US en este documento. *Las pruebas del VPH y los resultados positivos del VPH que se analizan a lo largo de este documento se refieren únicamente a los tipos de VPH de alto riesgo.*

Terminología escamosa anogenital inferior (ÚLTIMA): este término se refiere a los criterios de patología de 2 niveles para evaluar muestras histológicas obtenidas mediante biopsia colposcópica.

Prueba primaria del VPH: prueba con la prueba del VPH sola como prueba de detección o de vigilancia.

Prueba de reflejos : esto significa que los laboratorios deben realizar una prueba de triaje adicional específica en el contexto de una prueba de detección positiva para informar los próximos pasos en el manejo. Por ejemplo, una citología ASC-US debería desencadenar una prueba refleja del VPH. Como novedad para estas pautas , una prueba de detección del VPH primaria positiva y positiva debe desencadenar tanto una prueba de genotipado reflejo (para determinar la presencia / ausencia de VPH 16/18 si esa información no está incluida en el resultado de la prueba primaria inicial) y también una citología refleja prueba para determinar si el paciente sería candidato para un tratamiento acelerado.

Vigilancia: este término se refiere a la repetición de la prueba (detección primaria del VPH, prueba simultánea o citología sola) que se produce a intervalos más cortos que los recomendados para la detección de rutina. Por ejemplo, pruebas primarias de VPH o pruebas simultáneas a intervalos de menos de 5 años, o citología sola a intervalos de menos de 3 años.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente:

https://journals.lww.com/jlgt/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx

Autores colaboradores adicionales para el Comité de Directrices de Consenso de Gestión Basada en Riesgos de la ASCCP

Deborah Arrindell, Washington DC

Pelin Batur, MD, Cleveland OH

Alicia Carter, MD, Burlington NC

Patty Cason, MS, FNP, Los Ángeles, CA

Xiaojian Chen MS, Bethesda, MD

Li Cheung PhD, Bethesda, MD

Kim Choma, DNP, Teaneck Nueva Jersey

Megan Clarke, PhD, MHS, Rockville MD

Christine Conageski, MD, Aurora CO

Miriam Cremer, MD, MPH, Cleveland, OH

Barbara Crothers, DO, Silver Spring MD

Teresa Darragh, MD, San Francisco CA

María Demarco, PhD, Rockville MD

Eileen Duffey-Lind, MSN, Boston, MA

Ysabel Duron, BA, San José CA

Didem Egemen PhD, Bethesda, MD

Carol Eisenhut, MD, MBA, Indianápolis IN

Tamika Felder, Dra. De Upper Marlboro

Sarah Feldman, MD, MPH, Boston MA

Michael Gold, MD, Tulsa OK

Robert Goulart, MD, Springfield MA

Paul Han, MD, Portland ME

Sally Hersh, DNP, Portland OR

Aimee Holland, DNP, Birmingham AL

Eric Huang, MD, Seattle, WA

Michelle Khan, MD, MPH, San Leandro CA

Rachel Kupets, MD, Toronto ON, Canadá

Margaret Long, MD, Rochester MN

Thomas Lorey MD, Berkeley, CA

Jennifer Loukissas, MPP, Bethesda MD

Jeanne Murphy, PhD, Washington DC

Amber Naresh, MD, MPH, Nueva Orleans LA

Erin Nelson, MD, San Antonio TX

Akiva Novetsky, MD, MS, Newark Nueva Jersey

Jeffrey Quinlan, MD, Bethesda, MD

Debbie Saslow, PhD, Atlanta GA

Kathryn Sharpless, MD, PhD, Portland ME

Katie Smith, MD, MS, Oklahoma City OK

Elizabeth Stier, MD, Boston MA

Colleen Stockdale, MD, MS, Iowa City IA

Sana Tabbara, MD, Washington DC

Deanna Teoh, MD, MS, Minneapolis MN

Elizabeth Unger, PhD, MD, Atlanta GA

Alan Waxman, MD, MPH, Albuquerque NM

Kelly Welch, North Falmouth, MA

Claudia Werner, MD, Dallas TX

Amy Wisner, MD, Portland OR

Rosemary Zuna, MD, Ciudad de Oklahoma OK

REFERENCIAS

1. Wright TC, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:127–43.

- [Cited Here](#)

2. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346–55.

- [Cited Here](#)

3. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46.

- [Cited Here](#)

4. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178–82.

- [Cited Here](#)

5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132–43.

- [Cited Here](#)

6. Cheung LC, Egemen, Chen, et al. A 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90–101.

- [Cited Here](#)

7. Drug and Therapeutics Bulletin. An introduction to patient decision aids. *BMJ* 2013;347:f4147–7.

- [Cited Here](#)

8. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of Several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:20–9.

- [Cited Here](#)

9. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:501–8.

- [Cited Here](#)

10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:216–22.

- [Cited Here](#)

11. Demarco M, Cheung LC, Kinney WK, et al. Low risk of cervical cancer/precancer among most women under surveillance postcolposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:97–103.

- [Cited Here](#)

12. Perkins RB, Schiffman M, Guido RS. The next generation of cervical cancer screening programs: making the case for risk-based guidelines. *Curr Probl Cancer* 2018;42:521–6.

- [Cited Here](#)

13. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:674–86.

- [Cited Here](#)

14. 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. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516–42.

- [Cited Here](#)

15. Elfgrén K, Elfström KM, Naucler P, et al. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:264.e1–7.

- [Cited Here](#)

16. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;154:354–9.

- [Cited Here](#)

17. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 2009;125:2151–8.

- [Cited Here](#)

18. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, et al. Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1,700 women referred to colposcopy in Oklahoma. *Int J Cancer* 2009;124:964–9.

- [Cited Here](#)

19. Pauker SG, Kassirer JP. The Threshold Approach to Clinical Decision Making. *N Engl J Med* 1980;302:1109–17.

- [Cited Here](#)

20. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, et al. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. *Eur J Cancer* 1993;29A:745–9.

- [Cited Here](#)

21. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e900.

- [Cited Here](#)

22. ASCCP. Committee opinion: evaluation of the cervix in patients with abnormal vaginal bleeding. 2017. Available at: <http://www.asccp.org>. Accessed November 20, 2019.

- [Cited Here](#)

23. Perkins RB, Fuzzell LN, Lake P, et al. Incorporating Stakeholder Feedback in Guidelines Development for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:167–77.

- [Cited Here](#)

24. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol* 2017;146:546–53.

- [Cited Here](#)

25. Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:441–6.

- [Cited Here](#)

26. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, et al. Hierarchical clustering of human papillomavirus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Res* 2010;70:8578–86.

- [Cited Here](#)

27. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165–70.

- [Cited Here](#)

28. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373–80.

- [Cited Here](#)

29. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.

- [Cited Here](#)

30. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129:75–80.

- [Cited Here](#)

31. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, 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. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205–42.

- [Cited Here](#)

32. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition - WHO - OMS. Available at: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006>. Accessed January 10, 2020.

- [Cited Here](#)

33. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology. *Arch Pathol Lab Med* 2019. doi:10.5858/arpa.2019-0241-OA. [Epub ahead of print].

- [Cited Here](#)

34. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:46.e1–11.

- [Cited Here](#)

35. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. The onclarity human papillomavirus trial: design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol* 2018;149:498–505.

- [Cited Here](#)

36. Gage JC, Schiffman M, Hunt WC, et al. Cervical histopathology variability among laboratories: a population-based statewide investigation. *Am J Clin Pathol* 2013;139:330–5.

- [Cited Here](#)

37. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *Int J Cancer* 2013;132:198–207.

- [Cited Here](#)

38. Ekwueme DU, Uzunangelov VJ, Hoerger TJ, et al. Impact of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program on cervical cancer mortality among uninsured low-income women in the U.S., 1991-2007. *Am J Prev Med* 2014;47:300–8.

- [Cited Here](#)

39. Cheung LC, Pan Q, Hyun N, et al. Mixture models for undiagnosed prevalent disease and interval-censored incident disease: applications to a cohort assembled from electronic health records. *Stat Med* 2017;36:3583–95.

- [Cited Here](#)

40. Clarke MA, Darragh TM, Nelson E, et al. Reporting and assessing the quality of diagnostic accuracy studies for cervical cancer screening and management. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:157–66.

- [Cited Here](#)

41. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946–9.

- [Cited Here](#)

42. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189–97.

- [Cited Here](#)

43. Stoler MH, Wright TC Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011;135:468–75.

- [Cited Here](#)

44. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Mar 28;(3):CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.

- [Cited Here](#)

45. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, et al. Similar risk patterns after cervical screening in two large U.S. populations: implications for clinical guidelines. *Obstet Gynecol* 2016;128:1248–57.

- [Cited Here](#)

46. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.

- [Cited Here](#)

47. SEER. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html#incidence-mortality>. Accessed October 7, 2019.

- [Cited Here](#)

48. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2 or worse by cytology, human papillomavirus 16/18, and colposcopy impression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018;132:725–35.

- [Cited Here](#)

49. Smith HJ, Leath CA, Huh WK, et al. See-and-treat for high-grade cytology: do young women have different rates of high-grade histology? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:243–6.

- [Cited Here](#)

50. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, et al. See-and-treat loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical cytology: are we overtreating? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:247–51.

- [Cited Here](#)

51. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, et al. 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;9:2–6.

- [Cited Here](#)

52. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a "see-and-treat" versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol* 2009;20:164–8.

- [Cited Here](#)

53. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:144–7.

- [Cited Here](#)

54. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395–406.

- [Cited Here](#)

55. Stoler MH, Wright TC, Ferenczy A, et al. Routine use of adjunctive p16 immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation: results from the CERTAIN study. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1001–9.

- [Cited Here](#)

56. Thrall MJ. Effect of Lower Anogenital Squamous Terminology recommendations on the use of p16 immunohistochemistry and the proportion of high-grade diagnoses in cervical biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2016;145:524–30.

- [Cited Here](#)

57. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: a systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol* 2014;142:767–72.

- [Cited Here](#)

58. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A, et al. Role of the biomarker p16 in downgrading -IN 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1708–18.

- [Cited Here](#)

59. Torres S, Wentzensen N, Stoler M, et al. Estimating the benefits and harms of p16 utilization on cervical biopsy interpretation in routine clinical practice. *Under Review*.

- [Cited Here](#)

60. FDA Executive Summary New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee. Available at: <https://www.fda.gov/media/122799/download>. Accessed November 2, 2019.

- [Cited Here](#)

61. FDA. *Meeting materials of the microbiology devices panel*. FDA. Bethesda, MD; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM388564.pdf>. Accessed November 10, 2019.

- [Cited Here](#)

62. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26.

- [Cited Here](#)

63. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;117:96–102.

- [Cited Here](#)

64. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:399–406.

- [Cited Here](#)

65. Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114:383–9.

- [Cited Here](#)

66. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, et al. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;138:303–10.

- [Cited Here](#)

67. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50–5.

- [Cited Here](#)

68. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224–9.

- [Cited Here](#)

69. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006;107:701–8.

- [Cited Here](#)

70. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115:243–8.

- [Cited Here](#)

71. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:689.e1–17.

- [Cited Here](#)

72. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012;2:e000847.

- [Cited Here](#)

73. Selvaggi SM. Factors contributing to high ThinPrep® Pap test unsatisfactory rates in an academic medical center laboratory. *Diagn Cytopathol* 2014;42:380–3.

- [Cited Here](#)

74. Randolph ML, Wu HH, Crabtree WN. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep papanicolaou tests using a modified SurePath preparation technique. *Cancer Cytopathol* 2014;122:343–8.

- [Cited Here](#)

75. Mirzamani N, Chau K, Rafael O, et al. Quality assessment and improvement of 'Unsatisfactory' liquid-based cervicovaginal papanicolaou smears. *Diagn Cytopathol* 2017;45:873–7.

- [Cited Here](#)

76. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR, et al. Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol* 2014;122:694–701.

- [Cited Here](#)

77. Quiroga-Garza G, Satrum LS, Trujillo CJ, et al. Common causes for unsatisfactory Pap tests in a high-risk population: insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2014;3:256–60.

- [Cited Here](#)

78. Nygård JF, Sauer T, Nygård M, et al. CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. *J Med Screen* 2004;11:70–6.

- [Cited Here](#)

79. Carozzi FM, Del Mistro A, Cuschieri K, et al. HPV testing for primary cervical screening: laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1):S22–8.

- [Cited Here](#)

80. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, et al. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer* 2016;16:510.

- [Cited Here](#)

81. Ghofrani M, Zhao C, Davey DD, et al. Update on the College of American Pathologists experience with high-risk human papillomavirus proficiency testing for cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1371–4.

- [Cited Here](#)

82. College of American Pathologists Commission on Laboratory Accreditation. *Laboratory Accreditation Program: Cytopathology Checklist* 2017. http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytopathology_08.21.2017.pdf (behind firewall).

- [Cited Here](#)

83. Sultana F, English DR, Simpson JA, et al. High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer* 2014;135:1213–9.

- [Cited Here](#)

84. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. *Diagn Cytopathol* 2018;46:584–8.

- [Cited Here](#)

85. Hastings JW, Alston MJ, Mazzone SE, et al. Frequency of adequate endometrial biopsy in evaluation of postmenopausal women with benign endometrial cells on Pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:258–60.

- [Cited Here](#)

86. Moyer AB, El-Zaatari ZM, Thrall MJ. The effects of the Bethesda System 2014 on endometrial cell reporting and follow-up endometrial biopsies in women 45 years of age and over. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7:201–4.

- [Cited Here](#)

87. Fischer G, Haddad M, Cormier K. Endometrial cells on Pap tests: ideal reporting is more complex than just finding the right age. *Diagn Cytopathol* 2017;45:587–91.

- [Cited Here](#)

88. Grada Z, Paquette C, Eklund CM, et al. Evaluating the age cutoff criterion for reporting benign-appearing endometrial cells in routine pap tests: an 8-year retrospective review. *Acta Cytol* 2017;61:194–8.

- [Cited Here](#)

89. Colletti SM, Tranesh GA, Nassar A. Significance of finding benign endometrial cells in women 40-45 versus 46 years or older on Papanicolaou tests and histologic follow-up. *Cytojournal* 2017;14:22.

- [Cited Here](#)

90. Weiss VL, Cate F, Bloom L, et al. Age cut-off for reporting endometrial cells on a Papanicolaou test: 50 years may be more appropriate than 45 years. *Cytopathology* 2016;27:242–8.

- [Cited Here](#)

91. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sanii S, et al. Normal-appearing endometrial cells in Pap tests of women aged forty years or older and cytohistological correlates. *Acta Cytol* 2015;59:175–9.

- [Cited Here](#)

92. Kir G, Gocmen A, Cetiner H, et al. Clinical significance of benign endometrial cells found in papanicolaou tests of Turkish women aged 40 years and older. *J Cytol* 2013;30:156–8.

- [Cited Here](#)

93. Ramdall RB, Wallach RC, Cangiarella J, et al. Origin, frequency and clinical significance of glandular cells in liquid-based pap tests from patients posthysterectomy. *Acta Cytol* 2009;53:1–9.

- [Cited Here](#)

94. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP Colposcopy Standards: risk-based colposcopy practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:230–4.

- [Cited Here](#)

95. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual cervical human papillomavirus types in neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:293–6.

- [Cited Here](#)

96. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S26–34.

- [Cited Here](#)

97. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/>. Accessed January 13, 2020.

- [Cited Here](#)

98. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. Accessed January 13, 2020.

- [Cited Here](#)

99. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:145–51.

- [Cited Here](#)

100. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132:266–71.

- [Cited Here](#)

101. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001318.

- [Cited Here](#)

102. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, et al. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:113–6.

- [Cited Here](#)

103. Arbyn M, Redman CWE, Verdoordt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.

- [Cited Here](#)

104. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i3633.

- [Cited Here](#)

105. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–98.

- [Cited Here](#)

106. Reilly R, Paranjothy S, Beer H, et al. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study: birth outcomes following colposcopy treatments. *BJOG* 2012;119:236–44.

- [Cited Here](#)

107. Bruinsma F, Quinn M. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis: cervical dysplasia and preterm birth: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031–41.

- [Cited Here](#)

108. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:1265–73.

- [Cited Here](#)

109. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:543.e1–4.

- [Cited Here](#)

110. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2006;114:70–80.

- [Cited Here](#)

111. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009;114:727–35.

- [Cited Here](#)

112. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5174.

- [Cited Here](#)

113. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605–8.

- [Cited Here](#)

114. Weinmann S, Naleway A, Swamy G, et al. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One* 2017;12:e0165276.

- [Cited Here](#)

115. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, et al. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:255–60.

- [Cited Here](#)

116. Lueng SOA, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Soc Gynecol Oncologists* 2020.

- [Cited Here](#)

117. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol* 2020.

- [Cited Here](#)

118. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035–44.

- [Cited Here](#)

119. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:182.e1–5.

- [Cited Here](#)

120. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129–32.

- [Cited Here](#)

121. Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490–5.

- [Cited Here](#)

122. Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancermedicalscience* 2015;9:528.

- [Cited Here](#)

123. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.

- [Cited Here](#)

124. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125:500–7.

- [Cited Here](#)

125. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):F88–99.

- [Cited Here](#)

126. Clarke M, Unger ER, Zuna R, et al. A systematic review of tests for post-colposcopy and post-treatment surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:148–56.

- [Cited Here](#)

127. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1):S56–61.

- [Cited Here](#)

128. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8.

- [Cited Here](#)

129. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183–5.

- [Cited Here](#)

130. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2017;66:1–28.

- [Cited Here](#)

131. Benard VB, Watson M, Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1117–23.

- [Cited Here](#)

132. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, et al. Regression and progression predictors of CIN2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:213–7.

- [Cited Here](#)

133. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, et al. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:212–8.

- [Cited Here](#)

134. He Y, Wu YM, Wang T, et al. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1237–42.

- [Cited Here](#)

135. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:692–9.

- [Cited Here](#)

136. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:74.

- [Cited Here](#)

137. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118:141–4.

- [Cited Here](#)

138. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res* 2018;38:2439–42.

- [Cited Here](#)

139. Wu YM, Wang T, He Y, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1071–7.

- [Cited Here](#)

140. McMorrow, Stacey and Kenney, Genevieve. Despite progress under the ACA, many new mothers lack insurance coverage. 2018. Available at: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20180917.317923/full/>. Accessed November 22, 2019.

- [Cited Here](#)

141. Downs LS, Smith JS, Scarinci I, et al. The disparity of cervical cancer in diverse populations. *Gynecol Oncol* 2008;109:S22–30.

- [Cited Here](#)

142. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87–101.

- [Cited Here](#)

143. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13590.

- [Cited Here](#)

144. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 2018. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus>. Accessed November 25, 2019.

- [Cited Here](#)

145. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS* 2017;31:1035–44.

- [Cited Here](#)

146. Khan MJ, Massad LS, Kinney W, et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *Gynecol Oncol* 2016;141:364–70.

- [Cited Here](#)

147. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113.e1–5.

- [Cited Here](#)

148. Cong Q, Song Y, Wang Q, et al. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int* 2018;2018:5894801.

- [Cited Here](#)

149. USPSTF. Screening for Cervical Cancer. Available at: <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspstfscerv.htm> 2003. Accessed April 10, 2012.

- [Cited Here](#)

150. Gravitt PE, Landy R, Schiffman M. How confident can we be in the current guidelines for exiting cervical screening? *Prev Med* 2018;114:188–92.

- [Cited Here](#)

151. Feldman S, Cook E, Davis M, et al. Cervical cancer incidence among elderly women in massachusetts compared with younger women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:314–7.

- [Cited Here](#)

152. Gage JC, Katki HA, Schiffman M, et al. The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical management: low precancer risk after HPV-negative/ASC-US. *Cancer Cytopathol* 2014;122:842–50.

- [Cited Here](#)

153. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol* 2016;142:395–400.

- [Cited Here](#)

154. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279–96.

- [Cited Here](#)

155. American Cancer Society. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. 2018. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>. Accessed November 17, 2019.

- [Cited Here](#)

156. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:2564–75.

- [Cited Here](#)

157. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas - New Edition - ASCCP*. 3rd ed. Rockville, MD: ASCCP; 2011.

- [Cited Here](#)

158. Castle PE, Xie X, Xue X, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med* 2019;118:44–50.

- [Cited Here](#)

159. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.

- [Cited Here](#)

160. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565–80.

- [Cited Here](#)

Palabras clave:

citología cervical; Prueba de VPH; manejo de pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales; pautas

Copyright © 2020 El autor (es). Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. en nombre de ASCCP.