

# AEPCC



## Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

### PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

Documento de consenso de las sociedades científicas



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



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.

## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero se basa en el cribado de las mujeres asintomáticas y la evaluación de aquellas que presentan resultados anormales. Actualmente las pruebas de cribado que se utilizan son la citología cervical y la prueba del VPH. La conducta clínica ante los resultados de las pruebas de cribado es fundamental ya que de ella depende en gran medida la posibilidad de prevenir el riesgo de cáncer de cuello de útero.

La presente Guía es un documento basado en la evidencia científica y desarrollado de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas en la prevención del cáncer de cuello de útero.

### Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

## 2. METODOLOGÍA

### La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de la Guía incluye los siguientes aspectos:

- El Comité de Redacción de la Guía estará constituido por un Coordinador, un secretario y un Comité de expertos representativos de las cuatro Sociedades Científicas participantes.
- Elaboración y revisión consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de la Guía en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por las diferentes sociedades científicas.



### **Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.**

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCC-Guías** todas las recomendaciones realizadas han tenido en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCC-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

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

#### **Para ello se han seguido las siguientes etapas:**

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

# CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

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

\* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);

\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de  $>2$  ( $<0,5$ ), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

\*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de  $>5$  ( $<0,2$ ), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

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

# FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

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

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



# PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

## ÍNDICE

|  |           |   |           |
|--|-----------|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>09</b> | <b>6. CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LA CITOLOGÍA.....</b>                                     | <b>55</b> |
| <b>2. BASES DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA.....</b>   | <b>10</b> | 6.1. Citología no satisfactoria   | 55        |
| 2.1. Concepto de cribado   | 10        | 6.2. Citología. Situaciones especiales  | 56        |
| 2.2. Beneficios, daños y limitaciones del cribado  | 10        | 6.3. Atipia en células escamosas de significado incierto (ASC-US)                                     | 57        |
| 2.3. Población diana del cribado   | 12        | 6.4. Atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) | 65        |
| 2.4. Control de calidad del programa de cribado  | 16        | 6.5. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)  | 66        |
| <b>3. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO. PRUEBAS Y CARACTERÍSTICAS.....</b>   | <b>22</b> | 6.6. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)  | 73        |
| 3.1. Cribado con citología cervical  | 22        | 6.7. Citología de atipia de células glandulares (ACG)   | 76        |
| 3.2. Cribado con prueba VPH  | 25        | 6.8. Citología con presencia de células endometriales   | 77        |
| 3.3. Colposcopia   | 35        | 6.9. Citología con sospecha de carcinoma escamoso   | 77        |
| 3.4. Estudio histológico   | 37        | <b>7. CONDUCTA ANTE RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES.....</b>  | <b>78</b> |
| <b>4. CONDUCTA CLÍNICA BASADA EN EL RIESGO ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO .....</b>                                 | <b>41</b> | 7.1. Conducta ante el diagnóstico histológico de LSIL/CIN1  | 78        |
| 4.1. Conducta clínica basada en el riesgo de HSIL/CIN3+  | 41        | 7.2. Conducta ante el diagnóstico histológico HSIL/CIN2-3   | 85        |
| 4.2. Determinantes del riesgo de HSIL/CIN3+: historia previa de cribado, resultado de la citología, prueba VPH, genotipado y colposcopia | 41        | 7.3. Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma in situ (AIS)            | 88        |
| 4.3. Umbrales de riesgo y actitud clínica  | 43        | <b>8. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS LESIONES CERVICALES INTRAEPITELIALES.....</b>                      | <b>90</b> |
| 4.4. Colposcopia basada en el riesgo de HSIL/CIN3+.  | 44        | 8.1. Colposcopia en el tratamiento de lesiones cervicales   | 90        |
| <b>5. CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LA PRUEBA VPH. MÉTODOS DE SELECCIÓN.....</b>   | <b>48</b> | 8.2. Métodos de tratamiento de las lesiones cervicales  | 91        |
| 5.1. Prueba VPH positiva. Significado clínico.   | 48        | <b>9. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO.....</b>   | <b>96</b> |
| 5.2. Métodos de <i>triage</i> de las pacientes con prueba VPH positiva   | 48        | 9.1. Seguimiento a corto plazo  | 96        |
| 5.3. Conducta clínica ante una prueba VPH positiva   | 51        | 9.2. Seguimiento a largo plazo tras controles negativos   | 98        |
| 5.4. Seguimiento de las pacientes con infección VPH persistente sin lesión cervical  | 53        | <b>10. VACUNACIÓN VPH EN PACIENTES TRATADAS POR SIL/CIN.....</b>                                      | <b>99</b> |

# Participantes

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO,  
2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS  
PRUEBAS DE CRIBADO

## COMITÉ ORGANIZADOR

### Coordinador

**Aureli Torné Bladé**

*Ginecología, Hospital Clínic, Barcelona*

### Secretaria

**Dra. Marta del Pino**

*Ginecología, Hospital Clínic, Barcelona*

## CONSENSO DE EXPERTOS

**Daniel Andía Ortiz**

*Ginecología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao*

**Rosario Granados Carreño**

*Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid*

**Belén Lloveras Rubio**

*Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona*

**Amina Lubrano Rosales**

*Ginecología, Las Palmas de Gran Canaria*

**Jaume Ordi Majà**

*Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona*

**Xavier Matias Guiu**

*Anatomía Patológica, Hospital Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat*

**Mar Ramírez Mena**

*Ginecología, Hospital Clínic San Carlos, Madrid*

**Raquel Ibáñez**

*Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat.*

**Juan Carlos Martínez Escoriza**

*Ginecología, Hospital General Universitario, Alicante*

**Silvia de Sanjosé Llongueras**

*Senior consultant, NCI, USA*

**Jesús de la Fuente**

*Ginecología, Hospital Infanta Leonor, Madrid*

**Norberto Medina**

*Ginecología, Hospital Universitario Materno- Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria*

**Pluvio Coronado**

*Ginecología, Hospital Clínic San Carlos, Madrid*

**Cristina Centeno**

*Ginecología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona*

**Cristina Vanrell**

*Ginecología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

**Laia Bruni**

*Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat.*

**José Cruz Quílez Conde**

*Ginecología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao*

## SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCO)

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

Sociedad Española de Citología (SEC)

# 1. Introducción

La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero (CCU) se ha fundamentado, durante más de 50 años, en la citología cervical como método de detección de las lesiones precursoras o del CCU en fase inicial y la colposcopia y biopsia como métodos de diagnóstico para evaluar los resultados anormales de la citología.

En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que, el cribado primario con una prueba VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del CCU. Esta prueba va dirigida a mujeres mayores de 30-35 años ya que, en mujeres jóvenes (con elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias) implica un notable riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por tanto, la citología cervical queda limitada a las mujeres entre 25 y 30-35 años en los nuevos programas de cribado<sup>(1)</sup>.

En España, las sociedades científicas implicadas en la prevención del CCU (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [SEGO], Sociedad española de Anatomía Patológica [SEAP], Sociedad Española de Citología [SEC] y Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia [AEPC]) publicaron en 2014 una guía clínica nacional que recomendaba de forma preferente el cribado primario con prueba VPH<sup>(1)</sup>. Un año después la Guía Europea de cribado del CCU recomendaba a nivel internacional el cribado primario con prueba VPH<sup>(2)</sup>. En 2019 el Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar modificó el Real Decreto de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud<sup>(3)</sup> por el cual las comunidades autónomas debían sustituir progresivamente el cribado citológico por la prueba VPH y el cribado oportunista por el cribado poblacional. Finalmente, en diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el documento sobre las “Estrategias Globales de Eliminación del cáncer de cuello de útero como problema de salud pública”<sup>(4)</sup>, priorizando la implementación del cribado mediante prueba VPH. Actualmente, la mayoría de los países, entre ellos el nuestro, están en pleno proceso de transformación de los programas de cribado del CCU, incorporando el cribado primario con prueba VPH y el *triage* de las mujeres VPH positivas previo a la colposcopia.

Sin duda, el cribado primario con prueba VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico

de HSIL/CIN2+, pero presenta una menor especificidad. Esto significa que un elevado porcentaje de mujeres con prueba VPH positiva no presentan lesiones premalignas o CCU y, por tanto, necesitan una prueba de *triage* que permita estratificar el riesgo de HSIL/CIN2+. El objetivo es seleccionar a las mujeres que requieren colposcopia dado su mayor riesgo de lesión. Remitir a colposcopia a todas las mujeres VPH positivas, sin *triage* implica un elevado riesgo de sobrediagnóstico, sobretratamiento y sobre coste asociado a la detección de lesiones VPH sin riesgo de progresión.

La citología cervical se ha propuesto como prueba de *triage* debido a su elevada especificidad. Idealmente, ésta debería realizarse con el material sobrante de la muestra obtenida para la determinación del VPH (citología *réflex* en medio líquido)<sup>(1)</sup>. También se ha propuesto realizar un genotipado en las mujeres con prueba VPH positiva y utilizar la información del genotipo en la conducta clínica<sup>(5)</sup>. El *triage* de mujeres con prueba VPH positiva mediante citología, genotipado parcial u otras pruebas moleculares (ARNm E6/E7, metilación, tinción dual) permite su estratificación según el riesgo de lesión cervical. Además, dicho riesgo varía según la combinación de pruebas realizadas y el momento del proceso estudiado (cribado primario, seguimiento de lesiones antes o después del tratamiento).

Recientemente, las guías clínicas enfatizan la importancia de individualizar la conducta clínica en función del riesgo. Con ello, se pretende que las mujeres con el mismo nivel de riesgo se evalúen o traten de la misma manera (“*equal risk, equal management*”), asegurando la equidad y coherencia dentro de las estrategias de cribado. Definir los umbrales de riesgo y basar la conducta clínica en función de estos permite decidir con mayor precisión la mejor opción en cada caso: 1) realizar seguimiento con citología y/o prueba VPH, 2) realizar colposcopia con o sin biopsia, 3) realizar tratamiento en caso de lesión cervical con un elevado potencial premaligno o 4) realizar seguimiento post-tratamiento acorde con el nivel de riesgo de recurrencia/persistencia lesional. Este nuevo enfoque permite realizar estrategias de cribado más eficientes y robustas, pero sobre todo consigue individualizar la conducta clínica según el riesgo específico de cada paciente<sup>(6)</sup>.

Somos conscientes de que, desde la perspectiva asistencial, es muy importante definir cuál debe ser la conducta clínica específica ante un resultado anormal de las pruebas de cribado del CCU. La presente Guía supone un nuevo enfoque con protocolos actualizados en base a las novedades del cribado del CCU: 1) sustitución de la citología por la prueba VPH como cribado primario, 2) uso del genotipado parcial del VPH, otras pruebas moleculares o la citología como pruebas de *triage* en las mujeres VPH positivas y 3) conducta clínica en mujeres con pruebas de cribado anormal basada en el riesgo de tener o desarrollar una lesión con elevado potencial premaligno o maligno.

Esta Guía aborda los diferentes escenarios clínicos y establece recomendaciones concretas (especificando el grado y la calidad de la evidencia), la justificación y la conducta clínica en base a la evidencia disponible.

Esperamos que esta Guía constituya la base fundamental en la que se sustente la actuación ante los resultados anormales de las pruebas de cribado, que facilite la labor clínica de los profesionales y en definitiva que contribuya de manera decisiva a incrementar la calidad asistencial de la prevención secundaria del CCU.

## 2. Bases de la prevención secundaria

### 2.1. CONCEPTO DE CRIBADO

El objetivo último del cribado poblacional del CCU es reducir la mortalidad por dicha neoplasia. Idealmente, el cribado debe identificar: 1) mujeres asintomáticas con lesiones cervicales precursoras que presentan riesgo de transformación a CCU y cuyo tratamiento evita la progresión, y 2) mujeres con CCU en estadio inicial que pueden tratarse con menor radicalidad y mayor efectividad.

De forma genérica, los principales requisitos para que un cribado de cáncer tenga los beneficios poblacionales esperados son<sup>(7,8)</sup>.

- Que la historia natural del cáncer a cribar tenga una lesión precancerosa o que se pueda identificar en un estadio temprano, antes de una posible diseminación. En el caso del CCU la detección de HSIL/CIN3, se considera la lesión precursora de cáncer, y por tanto es la entidad que mejor permite valorar la eficacia del cribado.
- Que la(s) prueba(s) de cribado identifiquen las lesiones precancerosas o la enfermedad localizada con fiabilidad.
- Que el programa de cribado permita garantizar el acceso a un diagnóstico confirmatorio y a un tratamiento efectivo de la lesión precursora o la neoplasia en estadio.
- Que el cribado y el seguimiento de los individuos con pruebas positivas alcance una alta cobertura entre la población a riesgo.

Para maximizar el equilibrio entre esfuerzos y beneficios, el análisis de las estrategias de cribado evalúa cuales son los

grupos etarios, los intervalos y las pruebas de cribado más adecuadas para conseguir un máximo impacto en salud con un menor coste para la sociedad<sup>(9)</sup>.

### 2.2. BENEFICIOS, DAÑOS Y LIMITACIONES DEL CRIBADO

El cribado del CCU se realiza en mujeres asintomáticas, presuntamente sanas. Esto significa que las pruebas utilizadas en el proceso de cribado deben ser aceptables y causar el mínimo daño. Un programa de cribado debe de tener un equilibrio favorable hacia los beneficios.

#### 2.2.1. Beneficios del cribado

Los principales beneficios del cribado son:

- Reducir la incidencia y mortalidad por CCU. Conseguir la curación de mujeres tratadas tras ser diagnosticadas gracias al programa de cribado que, en su ausencia, habrían desarrollado y/o muerto por CCU.
- Mejorar de la calidad de vida gracias a la posibilidad de realizar tratamientos menos agresivos de lesiones premalignas o CCU inicial detectados por el cribado.
- Beneficiar psicológicamente a las mujeres al saber que el resultado de una prueba de cribado negativa ofrece un intervalo de seguridad libre de enfermedad (riesgo mínimo de desarrollar un CCU o lesiones precursoras de alto grado)<sup>(10)</sup>.

## 2.2.2. Daños potenciales del cribado

Todo programa de cribado conlleva un cierto riesgo de que se produzcan daños en parte debido a que no existe una prueba de cribado perfecta. Es esperable que una proporción de mujeres, idealmente pequeña, tenga resultados erróneos en las pruebas de cribado (falsos positivos o falsos negativos). A su vez, es esperable que algunas mujeres sometidas a exámenes ginecológicos o a tratamientos sufran algún efecto adverso relacionado con el propio proceso.

Los perjuicios potenciales del cribado pueden agruparse en físicos y psicológicos:

- Molestias físicas asociadas a la exploración como dolor, sangrado o complicaciones derivadas del tratamiento de lesiones.
- Efectos obstétricos adversos asociados a tratamientos (escisionales o destructivos) de lesiones precancerosas.
- Ansiedad al recibir un resultado de cribado anormal y someterse a un examen colposcópico y tratamiento posteriores. Este aspecto es más importante cuando se utiliza la prueba VPH ya que muchas mujeres pueden tener resultados positivos sin tener ninguna lesión asociada. Presentar una prueba positiva, someterse a exploraciones adicionales y/o tener que esperar meses para comprobar si la infección persiste, con frecuencia genera ansiedad y un impacto adverso en las relaciones de pareja. Sin embargo, es importante señalar que la ansiedad generada en estos casos suele remitir en pocas semanas<sup>(11)</sup>.
- Preocupación sobre si la muestra se ha tomado correctamente en caso de autotoma de la prueba VPH.
- Retraso diagnóstico de la lesión debido a la presencia de resultados falsamente negativos. Este efecto adverso es relevante y puede además agravarse por la sensación inicial de falsa seguridad.
- Sobretratamiento asociado a los resultados falsamente positivos con consecuencias directas como sangrado, infecciones, ansiedad y efectos adversos reproductivos posteriores.

Algunos de estos aspectos pueden ser más o menos notorios según la cultura, el grado de educación de la mujer y la información recibida.

## 2.2.3. Limitaciones del cribado

Bajo el supuesto de que en el programa de cribado se han seleccionado las mejores pruebas y que estas están adecuadamente validadas, la principal limitación de un programa de cribado es que este no llegue a toda la población de riesgo, es decir, que tenga una baja cobertura respecto a la población asignada.

La ausencia de cribado es actualmente el factor de riesgo más importante para desarrollar un CCU. En España el 60%-70% de las mujeres diagnosticadas de CCU no se habían realizado ninguna prueba de cribado en los 10 años previos al diagnóstico<sup>(12,13)</sup>. Estos datos, que también se describen en otros países industrializados, refuerzan la necesidad de implementar programas de cribado poblacional con amplia cobertura que incluyan una invitación individualizada y aseguren tanto un adecuado seguimiento de los casos positivos, como un adecuado retorno al cribado rutinario de los casos negativos<sup>(14-19)</sup>.

En resumen, para maximizar el beneficio del cribado se debe garantizar que los distintos aspectos del proceso estén bien engranados y que tengan un alto nivel de calidad<sup>(7)</sup>.

Para ello, es muy importante enfatizar la necesidad de:

- Reforzar la cobertura mediante invitaciones personalizadas y recordatorios de visitas.
- Utilizar una prueba de cribado que identifique correctamente a las mujeres con riesgo de enfermedad y que, además, sea precisa, reproducible y objetiva.
- Utilizar pruebas de *triage* que identifiquen sólo a las mujeres con mayor probabilidad de presentar una lesión con capacidad de progresión, especialmente aquellas que necesitan ser tratadas.
- Realizar tratamientos eficaces, accesibles a las mujeres identificadas en el cribado.

Además, se debe tener en cuenta que para minimizar los daños del cribado se pueden realizar las siguientes acciones:

- Asegurar una buena información sobre los beneficios del cribado dirigida al público general y a las mujeres diana en particular. Este aspecto es fundamental para asegurar una buena participación en el programa.
- Realizar controles de calidad de todos los procesos que garanticen un buen funcionamiento de cada uno de los circuitos del cribado.

- Tener un correcto registro de los resultados de las pruebas.
- Evitar la ansiedad vinculada al proceso de *triage* y de seguimiento.
- Evitar el sobrecribado.
- Evitar el sobretratamiento.
- Minimizar los efectos adversos del tratamiento

Un indicador utilizado para evaluar el equilibrio entre los beneficios y daños de un programa de cribado suele ser el número de colposcopias necesarias para detectar un caso de HSIL/CIN2+<sup>(20)</sup>. Cada programa debe establecer el número de colposcopias asumibles para la detección de un caso que requiera tratamiento. Este indicador es crítico para garantizar el cribado y equilibrar la demanda de servicios especializados, así como reducir en lo posible el sobrediagnóstico y sobretratamiento de las mujeres.

## 2.3. POBLACIÓN DIANA DEL CRIBADO

### 2.3.1. Edad de inicio del cribado

La mayoría de los programas de cribado del CCU se inician a los 25 años, con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales, del estado vacunal u otros factores de riesgo. La incidencia de CCU por debajo de 25 años es extremadamente baja y el cribado no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia, ya que tiene poco o ningún impacto en las tasas de CCU invasivo hasta los 30 años<sup>(21-23)</sup>. Por el contrario, el cribado en mujeres jóvenes comporta, la detección en un elevado número de casos, con alteraciones citológicas menores e infecciones por VPH transitorias cuyo estudio se traduce en un elevado coste económico, sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones con escaso potencial maligno<sup>(24,25)</sup>. Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria del CCU, y recomendar la vacunación VPH, así como difundir medidas de salud destinadas a la planificación familiar y prevención de otras enfermedades de transmisión sexual<sup>(25)</sup>.

En los próximos años las cohortes vacunadas frente al VPH llegarán a la edad de cribado. Dado el impacto esperado de la vacuna en la prevalencia de la enfermedad y el bajo riesgo de desarrollar lesiones cervicales deberá considerarse un retraso en el inicio del cribado. Actualmente, en Italia se está teniendo en cuenta el estatus vacunal para retrasar

en mujeres vacunadas el inicio del cribado a los 30 años<sup>(26)</sup>.

La decisión de restringir el cribado a un grupo de edad determinado se fundamenta en el análisis de coste-efectividad que evalúa el mejor rendimiento de un programa en términos de coste-eficacia. Díaz et al. realizaron un análisis de coste-eficacia con datos correspondientes a la población y situación española. En estos modelos se evaluaron distintas posibilidades, por ejemplo, cómo afecta al análisis si el inicio del cribado es a los 25 o a los 30 años, o si la finalización es a los 65 o a los 70 años<sup>(9)</sup>.

Este análisis indicó que, en las mujeres no vacunadas, resulta más coste-efectivo iniciar el cribado a los 30 años y finalizar a los 70 años, sustituyendo el cribado citológico por el cribado basado en la prueba VPH a los 35 años. Concretamente, en las mujeres vacunadas, resultó más coste-efectivo empezar el cribado a los 35 años directamente con la prueba VPH<sup>(9)</sup>. Si el cribado se inicia a los 25 años la estrategia más coste-efectiva es: 1) en mujeres no vacunadas cribado citológico entre 25 y 35 años y prueba VPH entre 35 y 65-70 años, y 2) en mujeres vacunadas cribado exclusivo con prueba VPH entre 30-65 años<sup>(9,27)</sup>.

### 2.3.2. Edad de finalización del cribado

El cribado de CCU se finaliza habitualmente a los 65-70 años, considerando, además de la edad, los antecedentes de cribado previos. Una condición para finalizar el cribado es que este haya sido negativo durante los 10 últimos años (dos pruebas de VPH o tres citologías negativas). En las mujeres con edad de finalizar el cribado y cribado previo inadecuado (no realizaron las pruebas recomendadas en los intervalos establecidos) y sin antecedentes de patología cervical, se recomienda realizar una prueba VPH y un co-test a los 5 años antes de finalizar definitivamente el cribado. Tras finalizar el cribado, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes de patología cervical, no hay motivo para reiniciarlo<sup>(28,29)</sup>.

En mujeres mayores de 65 años con cribado adecuado y negativo la incidencia de lesiones HSIL/CIN2+ es extremadamente baja<sup>(30)</sup>. Las mujeres entre 50 y 64 años, que han seguido correctamente los programas de cribado y sus resultados han sido negativos tienen una sexta parte del riesgo de desarrollar CCU entre 65 y 83 años, en comparación con las mujeres que no se realizaron pruebas

de cribado. Por tanto se recomienda finalizar el cribado entre 60-69 años en mujeres con un cribado previo adecuado y negativo. Se ha planteado si es conveniente retrasar la edad de finalización del cribado en base al aumento de la esperanza de vida<sup>(31)</sup>. En este sentido, países como Noruega, Suiza o Canadá extienden la recomendación del cribado hasta los 69 años y Australia hasta los 74 años<sup>(23,32)</sup>. Probablemente, en un futuro próximo y con la llegada de las cohortes vacunales, se plantearán modificaciones en este sentido.

En las mujeres con antecedentes de patología cervical, la finalización del cribado se puede realizar tras un periodo mínimo de cribado de 20 años desde la resolución de la patología y con pruebas de cribado negativas<sup>(33)</sup>. Aquellas mujeres que han recibido tratamiento por una lesión preneoplásica deben continuar participando en los programas de cribado como mínimo 20-25 años tras el mismo, dado que tienen un riesgo de CCU entre 5-10 veces mayor que la población general<sup>(33)</sup>.

### 2.3.3. Cribado en mujeres entre 25 y 29 años

Se acepta que el cribado en mujeres entre 25 y 29 años no vacunadas debe realizarse únicamente con citología cada 3 años. No utilizar la prueba VPH permite evitar el sobrediagnóstico derivado de la identificación de infecciones o lesiones sin capacidad de progresión. A esta edad, aproximadamente una tercera parte de las mujeres son portadoras de infecciones VPH transitorias. La llegada a la edad de inicio del cribado de las primeras cohortes vacunadas en la preadolescencia genera un importante debate sobre cuál es la mejor estrategia de cribado en estas mujeres (tanto a qué edad debe iniciarse, como qué pruebas e intervalos de cribado deben utilizarse).

La citología tiene una sensibilidad subóptima y variable, que oscila entre 40% y 75%, lo que obliga a un cribado repetido y frecuente para compensar esta baja sensibilidad. El intervalo de cribado óptimo es el periodo en el que es muy improbable que se desarrolle un CCU. Por tanto, el intervalo entre citologías se establece en base al número de CCU y mortalidad evitada, y al número de colposcopias y costes asociados para evitar un caso de CCU<sup>(34-37)</sup>. El cribado con citología en intervalos de 1-2 años no ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad y

aumenta considerablemente el número de colposcopias, los costes, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento<sup>(29)</sup>. Diferentes estudios han evidenciado que el número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años es de 3, 4-6 y 5-8 casos respectivamente con una mortalidad para estos mismos intervalos es de 0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1000 mujeres respectivamente<sup>(34,37)</sup>, concluyendo que el intervalo más adecuado entre citologías negativas es cada 3 años<sup>(29)</sup>. Por otro lado, estudios de casos y controles mostraron que incrementar este intervalo por encima de 3 años desde la última citología negativa aumentaba considerablemente el riesgo de CCU, por lo que 3 años es el intervalo óptimo para repetir la citología<sup>(7,22)</sup>.

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

En mujeres vacunadas antes del inicio de las relaciones sexuales la probabilidad de una lesión precancerosa es mínima, y por ello, el inicio del cribado podría probablemente retrasarse hasta los 30 años<sup>(38)</sup>.

### 2.3.4. Cribado en mujeres a partir de los 30 años

La mejor opción de cribado en mujeres a partir de los 30-35 años es realizar una prueba VPH clínicamente validada que debe repetirse cada 5 años si el resultado es negativo. Idealmente, la toma de la muestra debe realizarse en un medio líquido ya que posibilita realizar una citología réflex o en diferido, así como otras pruebas moleculares adicionales cuando esté indicado.

Una revisión sistemática llevada a cabo por la Cochrane library<sup>(39)</sup> en la que se incluyeron un total de 40 estudios, con más de 140.000 mujeres de entre 20 y 70 años, evidenció que la sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ de la prueba VPH, citología convencional y citología en base líquida fue del 89,9%, 62,5% y 72,9%, respectivamente, y la especificidad del 89,9%, 96,6% y 90,3%, respectivamente. Los resultados no difirieron según la edad de las mujeres (menores o mayores de 30 años) o en estudios con sesgo de verificación. Los resultados para la sensibilidad de las diferentes pruebas fueron heterogéneos, con un rango de 52% a 94% para la citología líquida y 61% a 100% para

la prueba VPH. En general, la prueba VPH presentó una sensibilidad relativa para HSIL/CIN2+ de 1.52 (IC 95%: 1.24 a 1.86) y una especificidad relativa de 0.94 (IC 95%: 0.92 a 0.96) en comparación con la citología convencional y de 1.18 (IC 95%: 1.10 a 1.26) y 0.96 (IC 95%: 0.95 a 0.97) en comparación con la citología líquida. Los valores relativos para HSIL/CIN3+ fueron de 1.46 (IC 95%: 1.12 a 1.91) y 0.95 (IC 95%: 0.93 a 0.97) para la sensibilidad y especificidad en comparación con la citología convencional y de 1.17 (IC 95%: 1.07 a 1.28) y 0.96 (IC 95%: 0.95 a 0.97) en comparación con la citología líquida<sup>(39)</sup>.

Varios ensayos clínicos aleatorizados realizados en países europeos en los que se comparó el cribado citológico con el cribado con VPH, con seguimiento de al menos dos rondas de cribado, demostraron que la detección del VPH como prueba primaria, en mujeres mayores de 30 años, ofrecía un incremento en la protección contra CCU del 60-70% en comparación con la citología<sup>(40)</sup>. Además, se vio que el número de casos de CCU registrados en el grupo de VPH fue menor que en el grupo de la citología, y que el intervalo de seguridad tras un resultado VPH negativo fue superior a los 5,5 años mientras que para la citología no superó los 3,5 años. Finalmente, la prueba VPH presenta la ventaja de incrementar sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precancerosas en comparación con la citología<sup>(40)</sup>.

Entre los múltiples métodos de detección del VPH comercializados para el cribado primario deben utilizarse únicamente aquellos clínicamente validados<sup>(41,42)</sup>. Idealmente la prueba VPH no debe buscar la máxima capacidad de detección (sensibilidad analítica) sino la mejor detección de lesiones (HSIL/CIN2+) relacionadas con el VPH (sensibilidad clínica). Las pruebas VPH validadas han demostrado una mejor reproducibilidad respecto a la citología (menor variabilidad intra e inter-laboratorio). Además, poseen un elevado valor predictivo negativo (VPN), cercano al 99% en mujeres mayores de 30 años, lo que significa que una prueba negativa se traduce en una muy baja probabilidad de tener una lesión HSIL/CIN2+ actual y desarrollarla al menos en los próximos 5 años<sup>(43-47)</sup>. Dada toda la evidencia, la OMS ha actualizado la segunda edición de la “guía para el cribado y el tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino”, en la que recomienda utilizar la detección del VPH como prueba primaria de cribado en lugar de la citología, en mujeres a

partir de los 30 años, con un intervalo de repetición de la prueba de entre 5 a 10 años para las mujeres con pruebas negativas<sup>(48)</sup>.

El cribado primario con prueba VPH debe realizarse dentro de un programa de cribado poblacional según recomendaciones del Ministerio de Sanidad y de la Unión Europea<sup>(3,48)</sup>. El estudio de los casos VPH positivos (entre un 5-10% del total de mujeres cribadas) requiere unos circuitos de derivación a centros especializados bien establecidos, ágiles y con protocolos bien definidos.

En caso de no disponer de la prueba VPH, realizar un cribado con citología es una opción aceptable.

### 2.3.5. Cribado en mujeres con antecedente de histerectomía

Se recomienda finalizar el cribado en las mujeres con antecedente de histerectomía total por patología benigna, independientemente de la edad, la existencia o no de cribado previo adecuado negativo o de factores de riesgo sexual.

El cribado después de una histerectomía total en mujeres a las que no se les había diagnosticado previamente SIL/CIN o CCU no está justificado, ya que el cáncer primario de vagina es uno de los menos frecuentes del tracto genital (0,69 casos por 100.000 mujeres)<sup>(49)</sup>.

Diversos estudios han evaluado el rendimiento del cribado en este grupo de mujeres tras un seguimiento de hasta 20 años, y la tasa de alteraciones citológicas fue inferior al 1% y no se diagnosticó ningún caso de cáncer de vagina<sup>(50-53)</sup>.

Ante el diagnóstico incidental de SIL/CIN en la pieza de histerectomía realizada por otros motivos, se deberán seguir los mismos controles recomendados para las mujeres histerectomizadas por HSIL/CIN2+.

Por otra parte, las mujeres con histerectomía por neoplasias malignas no vinculadas al VPH (ovario, endometrio, intestino, mama, etc.) no deben realizar pruebas de cribado para el CCU, aunque sí deben realizar el seguimiento indicado para su patología de base.

### 2.3.6. Cribado en mujeres con antecedente de lesión HSIL/CIN2+

En las mujeres con antecedente de HSIL/ CIN+2 tratadas, inicialmente debe realizarse un seguimiento específico y si este es negativo, posteriormente podrán ser remitidas a cribado rutinario. El cribado en estas mujeres debe realizarse durante un periodo mínimo de 20-25 años, independientemente de que la mujer haya alcanzado la edad de finalización del cribado.

El antecedente de lesión HSIL/CIN2+ tratada o con resolución espontánea durante los últimos 2 años conlleva un riesgo de CCU entre 5 y 10 veces mayor que el de la población general<sup>(33,54-60)</sup>. Dicho riesgo persiste durante un largo periodo de tiempo (al menos hasta 25 años), lo que justifica el seguimiento a largo plazo en estas mujeres.

### 2.3.7. Cribado en mujeres inmunodeprimidas independientemente de la causa

Los datos más recientes sugieren iniciar el cribado cervical a los 25 años<sup>(46)</sup>. Generalmente se recomienda realizar una citología anual a partir de los 25 años. En el caso de las mujeres con VIH se plantea un cribado en función del estado de inmunodepresión. A partir de los 30 años, se suele recomendar co-test trienal en mujeres con CD4 > 200 cl/ $\mu$ L o con tratamiento antiretroviral activo y co-test anual si los CD4 < 200 cl/ $\mu$ L o no reciben tratamiento antiretroviral.

Las pacientes con inmunodepresión por infección VIH son altamente susceptibles a la infección persistente por VPH y poseen mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras o CCU<sup>(61,62)</sup>. La prevalencia de VPH en estas poblaciones suele superar el 30% y además se observa una elevada proporción de alteraciones citológicas<sup>(62,63)</sup>.

En la revisión de datos publicados en 31 estudios sobre el impacto del tratamiento antiretroviral en la evolución de infecciones por VPH y riesgo de precáncer y CCU se observó un impacto beneficioso de dicho tratamiento en personas VIH positivas<sup>(64)</sup>. Es probable que el inicio temprano de la terapia antirretroviral (TAR) y la adherencia sostenida reduzcan la incidencia y la progresión de SIL/ CIN y en última instancia, la incidencia de CCU. En tres estudios con 15.846 mujeres VIH positivas, la TAR se

asoció con una reducción en la incidencia de CCU del 60%. La TAR acompañada de un manejo adecuado de las lesiones parecen, a su vez, reducir el riesgo de lesiones precancerosas en el seguimiento de pacientes con patología cervical previa<sup>(65)</sup>.

Las recomendaciones de las guías clínicas americanas para estas pacientes son iniciar el cribado a los 21 años con citología anual hasta los 29 y realizar un co-test a partir de los 30 años. En mujeres con cribado negativo se recomienda repetirlo a intervalos de 3 años<sup>(66)</sup>. Sin embargo, una revisión de la evidencia realizada en Australia por el Comité Asesor de Servicios Médicos (MSAC), sugiere que el co-test ofrece pocos beneficios adicionales, en comparación con la prueba VPH sola. Por ello, en consonancia con las recomendaciones internacionales, en Australia no se recomienda el co-test en esta población, considerando que la prueba del VPH por sí sola ofrece beneficios muy similares al co-test<sup>(67)</sup>.

Si bien las recomendaciones de cribado de CCU en mujeres VIH está basada en los datos publicados de estudios retrospectivos y prospectivos, las evidencias para el cribado de CCU en personas inmunodeprimidas por otras causas distintas al VIH siguen siendo limitadas dado el reducido número de estudios. La población de mujeres inmunodeprimidas podría, por tanto, seguir las pautas establecidas para la población general como seguir las pautas para las mujeres infectadas por el VIH. Según Moscicki et al. las mujeres con trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas, enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con inmunosupresores, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, son poblaciones que presentan un mayor riesgo de CCU comparado con la población general<sup>(68)</sup>. Por ello las pautas recomendadas para las mujeres infectadas por el VIH podrían considerarse como un modelo extensible de prevención secundaria en estas poblaciones inmunodeprimidas no VIH.

Aquellas mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal o con artritis reumatoide o diabetes tipo I que no toman inmunosupresores, deben seguir las pautas de cribado de la población general.

### 2.3.8. Conducta ante pacientes con síntomas clínicos

El cribado forma parte del programa de prevención secundaria en mujeres asintomáticas para patología del CCU. Por tanto, ante la presencia de síntomas que pueden indicar una patología cervical (coitrorragia, dolor abdominal bajo, etc.) se debe atender a las pacientes en los circuitos asistenciales (fuera del programa de cribado) para asegurar el diagnóstico diferencial de la patología cérvico-uterina / genital. Ante síntomas sugestivos de neoplasia cervical debe remitirse lo antes posible a la unidad de patología cervical especializada.

### 2.3.9. Cribado en mujeres gestantes

En esta población se aplicarán los criterios generales del cribado de CCU.

En caso de que le corresponda realizarse una prueba de cribado, se recomienda realizar citología o prueba VPH (según el grupo de edad que corresponda) durante la gestación en los casos en los que no se ha realizado un cribado regular previo, y por tanto no se han seguido las recomendaciones de cribado establecidas. Siempre que sea posible, se aconseja hacer el cribado durante el primer trimestre de la gestación.

La toma de muestra en esta población no difiere de la que se realiza en la población general, aunque la toma endocervical con escobillón debe hacerse con suavidad y sin penetrar excesivamente en el canal.

## 2.4. CONTROL DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE CRIBADO

El control de calidad de un programa de cribado consiste en la monitorización sistemática y evaluación de los diversos aspectos de un servicio para garantizar que se cumplan los estándares de calidad. La evaluación de la calidad permite asegurar que todos los procesos y los sistemas se desarrollan y funcionan de forma adecuada, lo que garantiza la seguridad y el uso eficiente de los recursos disponibles para que los resultados sean óptimos, y se maximice el beneficio en salud para la población objetivo.

Todo plan nacional de prevención de cáncer debe tener una estrategia de garantía de la calidad para los programas de cribado, así como una política de cribado bien definida y un protocolo de actuación basado en la evidencia científica como marco de referencia esencial, además de disponer de un presupuesto asignado para su ejecución.

Garantizar una buena calidad en el cribado del CCU requiere un sistema de gestión y coordinación robusto, que garantice que todos los procesos que forman parte de este se realizan de forma adecuada. Los beneficios esperados del programa, como una reducción significativa de la morbilidad y de la mortalidad por CCU, sólo podrán alcanzarse si se consigue una calidad adecuada en cada uno de los pasos del proceso del cribado, desde la identificación de la población diana hasta el seguimiento y tratamiento adecuado de las mujeres con resultados anormales.

Para ello es importante identificar indicadores que incluyan información sistemática que permitan evaluar la calidad y que un equipo de expertos registre y analice esta información con la finalidad de adecuar las reformas necesarias en caso de no alcanzar los objetivos de cobertura, calidad, seguimiento y tratamiento requeridos.

El control de calidad se debe extender a todos los procesos del programa: cribado primario, conducta clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento post-tratamiento. La comparación con estándares de referencia y contraste a ciegas de resultados entre los equipos va a facilitar la identificación de errores y la mejora del programa.

Es imprescindible documentar la actividad de evaluación de forma accesible y periódica, e involucrar a todos los estamentos profesionales y representantes de mujeres para que aporten respuestas a los problemas identificados y que puedan formar parte intelectual de un programa de salud pública. La aceptación del cribado por parte de la población y de los profesionales está altamente relacionada con la cobertura y la satisfacción.

El Consejo de la Unión Europea recomienda la implementación de un control de calidad a todos los niveles involucrados en los programas de cribado del CCU en Europa<sup>(69,70)</sup>.

### 2.4.1. Control de calidad de la prueba VPH, la citología y el personal de laboratorio

Es imprescindible controlar la calidad, no solo de las técnicas o pruebas diagnósticas utilizadas en el cribado, sino también del laboratorio y de los procedimientos utilizados. Para ello, se recomienda que los laboratorios y unidades de cribado consigan la acreditación de calidad con la norma UNE-EN ISO 15189<sup>(71,72)</sup>. El contenido de la norma UNE-EN ISO 15189 contempla, junto con el requisito de un sistema de gestión, todos los elementos fundamentales de un servicio de diagnóstico clínico como: procedimientos, personal, equipamiento e instalaciones en todas las etapas del proceso, pre-analítica, analítica y post-analítica. Esta norma está especialmente enfocada al uso final del informe de laboratorio diagnóstico, la toma de decisiones clínicas y al cuidado de paciente<sup>(69,72)</sup>.

#### Control de calidad de la prueba VPH

El control de calidad de la prueba VPH comienza con la elección de la prueba. Esta debe reunir los criterios adecuados para su uso en el cribado. Existen criterios de validación de las pruebas VPH, desarrollados por un grupo internacional de expertos, que permiten verificar su adecuación en el cribado sin la necesidad de hacer largos estudios prospectivos<sup>(42)</sup>. Pese a las limitaciones de esta validación (su interpretación estricta excluye la evaluación de la prueba en mujeres menores de 30 años, la evaluación del rendimiento de la plataforma asociada a la prueba y también la evaluación de las pruebas no basadas en ADN), es recomendable considerarlas a la hora de elegir una prueba VPH para el cribado<sup>(71)</sup>. Por otro lado, también es recomendable tener en cuenta si la prueba VPH está autorizada para el cribado por agencias de regulación como la FDA o la EMA. Finalmente, hay que destacar que es importante alcanzar el mayor grado de automatización para reducir posibles contaminaciones, errores analíticos y de trazabilidad de las muestras<sup>(72)</sup>.

Control de calidad interno: cuando se realizan pruebas moleculares diagnósticas es recomendable que el laboratorio incorpore medidas de control de calidad interno para evaluar la validez de la prueba con relación a posibles cambios en la sensibilidad por errores o desviaciones de la normalidad<sup>(72)</sup>.

Recomendaciones para un control de calidad interno<sup>(71,72)</sup>:

- Llevar un registro y realizar una estadística continua de los resultados de las pruebas VPH que permitan conocer posibles desviaciones de los resultados.
- Re-analizar un número determinado de muestras clínicas informadas previamente. La utilización de muestras clínicas de resultado conocido como controles internos es un complemento a los controles que suelen ofrecer los kits comerciales. También se pueden utilizar como controles internos muestras comerciales (líneas celulares, plásmidos) pero éstas no reflejan de forma tan precisa los problemas de fase preanalítica, como por ejemplo los relacionados con el líquido conservante o con el proceso de extracción de ácidos nucleicos.
- Correlacionar el resultado de la prueba VPH y de la citología y biopsia si las hubiera. Dicha monitorización debe realizarse como mínimo anualmente y estas cifras deben permitir un análisis profundo de las causas si se observan desviaciones.
- Monitorizar los resultados por el personal implicado de manera individual, para detectar errores o desviaciones relacionados con los distintos operadores implicados.
- Informar rápidamente a la casa comercial y a los responsables del laboratorio en el caso de observar posibles desviaciones relacionadas con el lote de los reactivos.

Control de calidad externo: en términos generales, los controles de calidad externos están diseñados para evaluar el desempeño analítico en laboratorios individuales. Son una parte importante del monitoreo de calidad y un bajo rendimiento puede evidenciar problemas operativos<sup>(71)</sup>. Evalúan de forma periódica la calidad de los laboratorios de referencia del programa de cribado mediante el envío de muestras anonimizadas a otro laboratorio central de referencia. Este laboratorio central analiza de nuevo las muestras y envía un informe de resultados a cada laboratorio. En caso de discrepancias (cada programa de calidad marca un valor umbral, generalmente de una o dos desviaciones estándar) se requerirán medidas correctoras, por ejemplo, repetición de los análisis y seguimiento estricto<sup>(72)</sup>.

Los controles de calidad internos y externos se deben realizar de manera periódica durante el año (al menos un control anual).

## Control de calidad de la citología

La calidad de un laboratorio de citología cervical depende del procesamiento y tinción adecuados de las muestras, su interpretación y su notificación de los resultados.

En citología, los controles internos, son los realizados por los diferentes servicios de anatomía patológica, y los controles externos los realizados por centros o sociedades científicas acreditadas.

Control de calidad interno: es muy importante realizar una revisión de los resultados<sup>(69,72)</sup>. Se recomienda constatar y valorar las citologías y/o biopsias previas, así como los datos clínicos y radiológicos. Todos los informes deben ser firmados por un patólogo. La revisión de los casos patológicos consiste en:

- Revisión por un patólogo del 100% de los casos.
- Revisión de citologías previas negativas o con discrepancia severa en los casos de HSIL, carcinoma escamoso infiltrante o adenocarcinoma (ver apartado discrepancia severa de un periodo previo de 3-5 años)

La revisión de los casos negativos se puede realizar con diferentes métodos:

- Revisión rápida del 100% de los casos por un peer-review (citotécnico) revisando cada caso durante 30 y 120 segundos.
- Revisión aleatoria del 10% de los casos incluyendo los de pacientes de alto riesgo (de toda la laminilla) por un citotécnico supervisor o por un patólogo.
- Revisión de las muestras correspondientes a un grupo determinado de pacientes más susceptibles de tener lesión, en base a la historia clínica, antecedentes patológicos, y/o citologías previas positivas.
- Revisión citotécnico-citotécnico (aconsejado 1%).
- Revisión automatizada.

Las comparaciones internas cruzadas incluyen los procedimientos en los que una misma citología es revisada por más de un profesional del mismo servicio. Este procedimiento puede realizarse de diferentes maneras:

- Revisión entre pares en casos patológicos o de especial dificultad entre dos patólogos; (citopatólogo o patólogo experto en la materia).
- Revisión de muestras anteriores negativas en casos positivos.
- Revisión de muestras negativas patólogo-citotécnico; citotécnico-citotécnico.

- Revisión patólogo-patólogo, del 1% de casos seleccionados de forma aleatoria negativos o positivos.

**Control de calidad externo:** las comparaciones externas cruzadas incluyen aquellos procedimientos en los que las citologías son revisadas por profesionales externos al servicio:

- Revisión aleatoria de citologías tanto negativas como positivas enviadas desde los servicios de anatomía patológica a centros o sociedades científicas acreditadas. Actualmente en nuestro medio existen diferentes programas de intercambio establecidos entre sociedades de diferente ámbito (Sociedad Española de Citología, Sociedad Española de Anatomía Patológica, European Federation of Cytology Societies, College of American Pathologists...).
- Pruebas de competencia entre diferentes hospitales con posterior puesta en común y valoración de los resultados. Cada hospital selecciona un número de casos que son revisados por otros centros. Se trata de revisar los resultados obtenidos con los profesionales implicados en el diagnóstico citológico de forma que sea también un método de formación continuada.

Las discrepancias diagnósticas incluyen dos opiniones diagnósticas para una citología o bien diferente diagnóstico entre la citología y el estudio histológico<sup>(72)</sup>. En estos casos es aconsejable gradarlas según el impacto en el diagnóstico y la repercusión en el manejo de la paciente. En el supuesto de detectarse una vez realizado el informe y siempre y cuando sean moderadas o graves se aconseja realizar un informe complementario y comunicarlo a los profesionales implicados.

Es importante que todos los diagnósticos se codifiquen y reporten según las guías de consenso internacionales (informes estandarizados), por ejemplo, Sistema Bethesda en citología cervical.

## Control de calidad del personal de laboratorio

Además de los aspectos técnicos, también se debe prestar atención a la calificación del personal involucrado. Tanto el laboratorio de citología como el de VPH deben procesar un número suficiente de pruebas para poder mantener la experiencia adecuada entre su personal. Cada profesional involucrado ha de tener la titulación adecuada para que el

desempeño de sus funciones y responsabilidades se lleve a cabo de manera segura y precisa. Es importante incorporar medidas de control de calidad para cada categoría profesional, así como evaluar la formación continuada y de las cargas de trabajo.

Existen diferentes documentos que describen con detalle la cualificación, formación, cargas de trabajo, y evaluación de la competencia y formación continuada que ha de tener cada miembro que trabaje en un laboratorio de citología – histología (administrativos, citopreparadores, citotécnicos y citopatólogos)<sup>(69)</sup>.

### 2.4.2. Control de calidad del nivel asistencial: información a la paciente

Es imperativo comunicar de manera apropiada e imparcial la información sobre el cribado, mencionando tanto los peligros como los beneficios del cribado, para que las mujeres puedan tomar una decisión informada<sup>(69)</sup>.

Es muy importante que toda mujer que se realiza una prueba de cribado esté informada sobre su resultado. En caso de prueba positiva todavía es más importante informar sobre la conducta clínica derivada del resultado (necesidad de pruebas adicionales, tratamiento o seguimiento específico). Antes de realizar una colposcopia, todas las mujeres deberían recibir información del proceso y su finalidad.

El tiempo para informar del resultado de las pruebas de cribado debe estar previamente definido y no debe ser tan largo como para que influya en el pronóstico por la demora en el tratamiento de lesiones significativas.

Los resultados de las pruebas y la política de seguimiento deben ser comunicados a su médico de familia.

### 2.4.3. Control de calidad de la colposcopia

Las Unidades de Colposcopia deben disponer de protocolos clínicos que sigan las guías nacionales. Estos protocolos deben ser accesibles y abiertos y estar sometidos a una actualización periódica. Además, deben tener documentados los estándares de calidad y realizar un control periódico que permita valorar su cumplimiento<sup>(73)</sup>. El control de calidad en colposcopia es un proceso que debe

llevarse a cabo a tres niveles (individual, institucional y, externamente, a nivel regional o nacional) para conseguir el mayor nivel de calidad en la asistencia<sup>(73)</sup>. Tanto la Federación Europea de Colposcopia (EFC), a nivel internacional, como la AEPCC, a nivel nacional, cuyo objetivo primordial es promover un elevado nivel de calidad en colposcopia, han elaborado guías y establecido indicadores y estándares de calidad que apoyan una práctica colposcópica satisfactoria en todos los países miembros<sup>(73,74)</sup>.

### Personal de la Unidad de Colposcopia

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

Se recomienda que la conducta diagnóstica y el control de las pacientes se realicen por colposcopistas entrenados en centros de referencia con Unidades de Colposcopia coordinadas o dirigidas por un profesional/s que tenga/n gran experiencia en esta área<sup>(69,73)</sup>. Idealmente, los miembros del equipo de una unidad de colposcopia deben estar acreditados para su actividad y realizar formación continuada periódica. Es deseable que en todas las Unidades de Colposcopia, al menos el 50% de los colposcopistas, dispongan de la acreditación en colposcopia<sup>(73)</sup>. Además, se debe auditar su trabajo para confirmar que el resultado de su evaluación colposcópica y del tratamiento dirigido por colposcopia se ajusta a los estándares acordados internacionalmente. Asimismo, deberían someterse a un control de calidad interno con análisis de todas las facetas de la práctica colposcópica, manteniendo una permanente evaluación en cuanto a la correlación entre citología y colposcopia, citología e histología y colposcopia e histología. Para ello, el almacenamiento de imágenes es imprescindible para el adecuado seguimiento de los casos clínicos<sup>(73)</sup>.

Las Unidades de Colposcopia deben coordinar y consensuar el flujo de pacientes derivados desde los programas de cribado en base a las Guías regionales o nacionales.

## Unidad de colposcopia

Es fundamental que una Unidad de Colposcopia tenga establecido un circuito de comunicación de cualquier error, dificultad o carencia. En la Tabla 1 quedan recogidos los puntos fundamentales que deben formar parte de los estándares de calidad de las Unidades de Colposcopia.

Tabla 1 estándares de calidad de las Unidades de Colposcopia <sup>(73,74)</sup>

| Estándares de calidad de las Unidades de Colposcopia   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guía de buenas prácticas</li> <li>• Equipamiento</li> <li>• Estrategia diagnóstica</li> <li>• Tiempos máximos de derivación tras una citología anormal</li> <li>• Criterios de derivación para colposcopia diferentes de citología anormal</li> <li>• Test en colposcopia</li> <li>• Protocolos de los procedimientos</li> <li>• Consentimientos informados para los procedimientos</li> <li>• Organización con asignación de funciones de los miembros</li> <li>• Trabajo Multidisciplinar</li> <li>• Entrenamiento y acreditación de los colposcopistas</li> <li>• Bases de datos</li> <li>• Definición de estándares por procesos</li> <li>• Estándares para colposcopia</li> <li>• Reducir ansiedad de las mujeres</li> <li>• Seguimiento de las que no acuden a visitas</li> </ul> |

El control de calidad de una Unidad de Colposcopia no es posible sin una adecuada recogida de los datos de la actividad asistencial de la Unidad. Tener un sistema de recogida de datos sistemático que permita una evaluación de la actividad de la Unidad es fundamental para realizar un buen control de calidad.

La progresiva introducción de las vacunas frente al VPH y de las pruebas VPH en el cribado conllevará una reducción de la incidencia de CCU y de HSIL/CIN3, lo que se traducirá en una disminución del VPP de la colposcopia, en una mayor dificultad para su interpretación y en un riesgo asociado de infra o sobre-tratamientos. Por ello, el control de calidad en esta área es fundamental, asegurando una impecable formación en colposcopia, y la adhesión a los indicadores y estándares de calidad, consiguiendo de esta forma una monitorización sistemática y una evaluación

continua a nivel estatal tanto del colposcopista como de las instituciones especializadas<sup>(73)</sup>.

La necesidad de un alto grado de formación y especialización para una correcta práctica colposcópica, así como la importancia de mantener adecuados controles de calidad motiva que sea muy recomendable que este procedimiento se realice en clínicas colposcópicas especializadas.

(Los indicadores auditables en una Unidad de colposcopia se resumen en la tabla 2)

### 2.4.4. Control de calidad en histología

La toma de una biopsia cervical se debe realizar, bajo visión colposcópica, incluyendo las diferentes áreas con mayor anormalidad<sup>(73)</sup>. El diagnóstico final de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se fundamenta en el estudio histopatológico de las biopsias dirigidas y de las piezas quirúrgicas de escisión.

El diagnóstico histológico constituye el estándar de oro con el que se comparan tanto las técnicas de cribado (citología y/o técnicas moleculares de detección del VPH) como los resultados de la colposcopia. Por tanto, los programas de calidad de estas técnicas toman como referencia el diagnóstico histológico. Por último, el diagnóstico histológico representa la fuente principal de los diagnósticos que figuran en los registros de cáncer, y que se utilizan para la evaluación de los programas de cribado<sup>(69)</sup>. Por tanto, garantizar la máxima calidad del diagnóstico de las biopsias y piezas quirúrgicas es de una gran relevancia para la prevención secundaria del CCU.

La precisión del diagnóstico histopatológico depende de la adecuación de las muestras de tejido, obtenidas mediante biopsia dirigida por colposcopia (o legrado endocervical si es necesario), por escisión de la zona de transformación o por conización. Un diagnóstico histológico preciso depende, además, de una descripción macroscópica adecuada, del procesamiento técnico y de la interpretación microscópica. Todo el personal involucrado en el procesamiento y diagnóstico histológico del cribado de CCU debe comprender cada paso del procedimiento de evaluación. La evaluación de la calidad interna orientada al proceso debe incluir un manual de laboratorio, instrucciones y protocolos de seguridad<sup>(69)</sup>. Los informes

Tabla 2. Indicadores auditables en la Unidad de Colposcopia<sup>(73)</sup>.

| INDICADOR   | Valor ESPERADO  |
|---|---|
| Porcentaje de biopsias dirigidas positivas para lesión  | ≥ 80%   |
| Nivel de aciertos entre la impresión diagnóstica de la colposcopia y el resultado de la biopsia                       | Sensibilidad ≥ 80%<br>Especificidad ≥ 70%   |
| Cumplimiento de los tiempos de espera desde el diagnóstico a la realización de la colposcopia                         | ≥ 90%   |
| Registro de las reclamaciones o quejas por parte de las pacientes   | Registrar el nº de reclamaciones o quejas anuales y realizar análisis de los motivos. |
| Número de sesiones en la Unidad de Colposcopia y de sesiones interdisciplinarias establecidas en la unidad            | Registrar el número anual   |
| El tipo de ZT (1,2,3) debe estar documentado en la colposcopia  | 100%  |
| Porcentaje de casos con colposcopia previa al tratamiento por citología anormal                                       | 100%  |
| Porcentaje de mujeres con diagnóstico histológico definitivo de ≥ HSIL/CIN 2. En biopsias o tratamientos escisionales | 85%   |
| Número de colposcopias (personales) realizadas al año de bajo grado tras una citología anormal, en cribado            | > 50  |
| Número de colposcopias (personales) realizadas al año de alto grado tras una citología anormal, en cribado            | > 50  |

histológicos deben permitir la comparación y correlación con la citología y la colposcopia (ver control de calidad de la citología). Las reuniones internas periódicas para la resolución de problemas técnicos, la capacitación y la discusión del diagnóstico deben completar el procedimiento de trabajo. Adicionalmente, se recomiendan las reuniones interdisciplinarias de patólogos, citotécnicos y ginecólogos con discusión de preparaciones citológicas, imágenes colposcópicas y preparaciones histológicas<sup>(69,72)</sup>.

Para la utilización de p16, los laboratorios de Anatomía Patológica deberían considerar las recomendaciones indicadas por el Colegio de Patólogos Americano (CAP):

- Lesiones dudosas en las que el diagnóstico diferencial incluya lesión de alto grado (atrofia, metaplasia escamosa inmadura, etc.)
- Discrepancias entre patólogos

- Diagnóstico diferencial entre LSIL y HSIL (CIN2 en nomenclatura de Richart)
- Casos con citología de HSIL y biopsia <HSIL/CIN.

### 2.4.5. Control de calidad en el tratamiento quirúrgico de lesiones preneoplásicas

El control de calidad del tratamiento de las lesiones preneoplásicas incluye la evaluación del procedimiento, cómo se realiza, y en qué condiciones, así como los resultados obtenidos y los posibles efectos secundarios. En la tabla 3 se detallan los indicadores de calidad aceptados y publicados en la Guía de control de calidad en colposcopia de la AEPCG para el tratamiento quirúrgico de las lesiones precancerosas<sup>(73)</sup>:

Tabla 3. *Controles de calidad del tratamiento de lesiones cervicales*<sup>(73)</sup>

| INDICADOR  | Valor ESPERADO  |
|--|---|
| Número de conizaciones anuales   | Registrar el número de conizaciones realizadas cada año       |
| Tratamientos realizados con cada modalidad terapéutica                                       | Registrar el tipo de tratamiento realizado en todos los casos |
| Conizaciones realizadas en régimen ambulatorio   | ≥ 70% del total de conizaciones                               |
| Conizaciones realizadas bajo control colposcópico  | ≥ 90% del total de conizaciones                               |
| Escisiones con pieza única   | ≥ 80% del total de conizaciones                               |
| Conizaciones realizadas con confirmación histológica de HSIL/ CIN2+                          | ≥ 70% del total de conizaciones                               |
| Conizaciones realizadas sin confirmación histológica SIL/CIN                                 | ≤ 15% del total de conizaciones                               |
| Conizaciones realizadas con márgenes positivos en la pieza de escisión                       | ≤ 20% del total de conizaciones                               |
| Conizaciones realizadas con márgenes endocervicales positivos                                | ≤ 15% del total de conizaciones                               |
| Vacunación VPH en conizadas  | ≥ 90% de las mujeres con conización                           |
| Persistencia / recurrencia lesional ≥ HSIL / CIN2 a los 6 meses del tratamiento              | ≤ 10% del total de las escisiones quirúrgicas                 |
| Persistencia / recurrencia lesional ≥ HSIL / CIN2 los 24 meses del tratamiento               | ≤ 5% del total de las escisiones quirúrgicas                  |
| Complicaciones hemorrágicas graves (que requieren tratamientos adicionales) tras tratamiento | ≤ 5% del total de tratamientos                                |
| Re-ingresos debidos a complicaciones asociadas al tratamiento                                | ≤ 2% del total de tratamientos                                |

## 3. Prevención del cáncer de cuello de útero. Pruebas y características

### 3.1. CRIBADO CON CITOLOGÍA CERVICAL

La citología cervical ha contribuido de forma importante a la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU desde que se introdujo a mediados del siglo XX. Esta técnica se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por raspado o cepillado de la superficie del exocérvix y endocérvix. Estas células son susceptibles de presentar alteraciones secundarias a la infección VPH, pero también por otros organismos, o cambios en la flora vaginal normal. La capacidad diagnóstica de los citotecnólogos y citopatólo-

gos se basa en: 1) distinguir los cambios específicos de la infección VPH (lesiones precursoras del CCU) de los inespecíficos y 2) graduar el daño celular, que nos informa del riesgo de lesión subyacente.

La citología sigue siendo el método de cribado del CCU más utilizado actualmente a nivel mundial. La nomenclatura más ampliamente aceptada y utilizada para describir los hallazgos citológicos es la de Bethesda de 2014 (Anexo 01)<sup>(75)</sup>. Los avances más importantes en la citología durante estos últimos años son la incorporación de la citología en medio líquido y la lectura automatizada.

### 3.1.1. Citología convencional, citología líquida, y sistemas de lectura automatizada

#### Citología convencional

La citología cervical convencional consiste en la extensión y fijación de la muestra cervical sobre un soporte de cristal (portaobjetos). Para garantizar una correcta lectura de la muestra son fundamentales los siguientes pasos:

- Obtener una muestra adecuada
- Realizar una correcta extensión de la muestra (que contenga suficiente material sin grumos o exceso de muestra que impida la lectura)
- Realizar una adecuada fijación que permita la preservación de la morfología celular.

Múltiples estudios evidencian que la sensibilidad de la citología convencional para HSIL/CIN2+ se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta baja sensibilidad se debe a diversos factores:

- Variabilidad del material obtenido en la toma
- Calidad de la extensión citológica
- Preservación de la muestra
- Diferente capacidad de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales

La baja sensibilidad de una citología única se ha compensado con la repetición de la prueba. Esta estrategia en parte ha sido posible por el relativo bajo coste del procedimiento. En contraste con esta baja sensibilidad, la citología ha demostrado una elevada especificidad, inherente a que dicha prueba detecta las alteraciones relacionadas con la lesión.

#### Citología en medio líquido

La citología en medio líquido como alternativa a la citología convencional permite:

- Fijar de forma inmediata la muestra
- Realizar una extensión celular en “monocapa”
- Disminuir considerablemente la presencia de artefactos y obtener un fondo más limpio gracias a la eliminación de la celularidad inflamatoria y los detritus celulares

Con este método se consigue una mejoría de la calidad de la muestra y un menor porcentaje de citologías inadecuadas para valoración. Además, este método permite la utilización de sistemas de análisis automatizados con es-

cáneres y sistemas de inteligencia artificial, lo que facilita su evaluación.

Entre los diferentes sistemas de citología en medio líquido desarrollados, dos de ellos han sido validados en ensayos clínicos y por diferentes organismos como la *Food and Drug Administration* (FDA) (ThinPrep de Hologic y SurePath de BD). Por tanto, la citología en medio líquido se ha implementado en la mayoría de los grandes laboratorios de Europa y Estados Unidos<sup>(76-78)</sup>.

El material obtenido con la toma cervical se conserva y fija inmediatamente en suspensión en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, que facilita su almacenaje y transporte. El procesamiento técnico, la extensión y la tinción se realizan de forma automatizada en el laboratorio de citología.

A medida que los laboratorios han ido incorporando este tipo de citología, las ventajas se han centrado en la mejora de la calidad de la muestra comparada con la de la citología convencional y en la posibilidad de utilizar el material de una sola toma para realizar otras pruebas como la detección del VPH<sup>(79-81)</sup>. Los citotécnicos y patólogos se han adaptado rápidamente en la interpretación de preparaciones más fáciles de observar por la disposición celular en un fondo más limpio y con una mejor preservación de las características microscópicas de los núcleos y citoplasmas celulares.

Diversos estudios publicados y un metanálisis coinciden en que la citología en medio líquido: 1) disminuye los casos inadecuados para diagnóstico, 2) acorta el tiempo de estudio microscópico por parte de los citotécnicos y 3) conlleva un discreto aumento de la sensibilidad en algunos laboratorios<sup>(80,82-83)</sup>.

La recogida de la muestra en medio líquido frente a la citología convencional permite el uso de la misma muestra para distintas pruebas, como son la determinación de VPH y la de otros biomarcadores potenciando claramente su utilización<sup>(79-81)</sup>.

Los estudios de comparación entre los dos medios ThinPrep y SurePath muestran resultados satisfactorios con las pruebas de VPH validadas clínicamente<sup>(80)</sup>. No obstante, algunas de las técnicas de detección de VPH están validadas solamente para uno de los dos métodos.

## Sistemas de lectura automatizada

Los sistemas de lectura automatizada para el cribado citológico, validados por la FDA, se basan en el análisis de muestras procesadas mediante citología en medio líquido. Con esta tecnología se seleccionan automáticamente las imágenes que requieren la interpretación por un citólogo experto. Existen diferentes algoritmos aplicados a las imágenes escaneadas. Por ejemplo, el sistema ThinPrep Imaging System de Hologic con muestras preservadas en PreservCyt selecciona los 22 campos que tienen el mayor riesgo de contener células atípicas y que deben ser revisados siempre por el citotécnico.

El algoritmo de BD FocalPoint GS Imaging System, clasifica las citologías en cuatro categorías: 1) sin necesidad de revisión adicional (éstas representan el 25% con menor probabilidad de contener alguna anomalía en las que puede obviarse la revisión por parte del citotécnico); 2) requieren revisión; 3) requieren revisión del proceso por problemas técnicos, y 4) requieren revisión para control de calidad (15% de los casos negativos para una nueva revisión completa).

Una ventaja importante de estos sistemas es que reducen el tiempo de lectura de la muestra por parte del citotécnico y son más eficientes al permitir una atención más sostenida debido a la disminución del número de campos microscópicos a estudiar<sup>(78,94-96)</sup>.

En relación con el aumento de la sensibilidad de los sistemas automatizados existe todavía controversia y sería necesario desarrollar estudios independientes y aleatorizados<sup>(87,91,95,97-104)</sup>. Una opción escogida en algunos laboratorios es incorporar la citología con lectura automatizada como herramienta de control de calidad<sup>(105)</sup>.

### Recomendación

- La toma y evaluación de la citología cervical debería realizarse en medio líquido ya que permite: 1) realizar pruebas complementarias (VPH y biomarcadores) en la misma muestra sin necesidad de otra visita, 2) disminuir del número de muestras insatisfactorias y 3) disminuir el tiempo de estudio microscópico. Opción preferente (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

- La toma y evaluación de la citología cervical convencional es adecuada. Opción aceptable (nivel de evidencia alto, recomendación débil a favor)
- Los sistemas de lectura automatizada validados para la prevención del CCU son adecuados. Las principales ventajas son la disminución del tiempo de cribado y la estandarización de los procesos en el laboratorio. Es imprescindible que los laboratorios que incorporen esta tecnología monitoricen sus resultados y lleven a cabo el pertinente control de calidad. Opción aceptable (nivel de evidencia moderado, recomendación moderada a favor)
- El cribado primario mediante citología cada 3 años es el método de elección en mujeres entre los 25 y los 30-35 años. (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
- El cribado primario mediante citología cada 3 años es un método aceptable en mujeres mayores de 30-35 años si no se dispone de prueba VPH. (nivel de evidencia alto, recomendación débil a favor)
- No se recomienda realizar co-test en el cribado primario del CCU. (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

### Justificación:

En los últimos años la citología en medio líquido ha sustituido progresivamente a la citología convencional. Tanto las guías internacionales como nacionales recomiendan la citología en medio líquido fundamentalmente porque el fijador y conservante mantienen la muestra a temperatura ambiente durante meses, garantizando la calidad, tanto para el estudio molecular, como para el estudio citológico posterior (como puede ser en el *triage* de mujeres con prueba VPH positiva), evitando la realización de tomas adicionales que implican nuevas consultas y por tanto un aumento del gasto.

La lectura automatizada con sistemas basados en análisis de imagen de la muestra en monocapa, disminuyen el número de diagnósticos insatisfactorios y reducen el tiempo de análisis microscópico. Algunos estudios señalan una mayor detección de lesiones HSIL/CIN2+ con la citología

en medio líquido frente a la citología convencional<sup>(106)</sup>. Estos aspectos son importantes a la hora de valorar los recursos destinados al cribado, que conlleva altos volúmenes de muestras<sup>(106,107)</sup>.

La justificación para realizar la citología como herramienta de cribado en las mujeres entre los 25 y los 30-35 años está en la alta prevalencia de infección por VPH existente en estas edades. Se estima que el 90% de estas infecciones son transitorias<sup>(29)</sup>, lo que desaconseja usar la prueba VPH como método de cribado primario.

En algunos países, como en Reino Unido, Australia o Estados Unidos, en los que un elevado porcentaje de mujeres con edad de cribado están vacunadas, se recomienda realizar la prueba VPH a partir de los 25 años a diferentes intervalos y edad de finalización<sup>(108-111)</sup>. La citología en las cohortes de mujeres vacunadas presenta una disminución de la sensibilidad, a la vez que un aumento proporcional de la detección de lesiones citológicas de bajo grado causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico<sup>(108)</sup>. En nuestro país no se dispone de datos suficientes en esta población para modificar las directrices de cribado.

Actualmente, todavía hay países en los que no se ha implementado totalmente el cribado con prueba VPH o no se tiene acceso a dichas pruebas, por lo que deben realizar el cribado con citología<sup>(2,108)</sup>. En estos casos se acepta realizar cribado primario mediante citología cada 3 años en espera de la transición al cribado con prueba VPH.

No está justificado realizar co-test como cribado primario, ya que supone un mínimo incremento de la sensibilidad en la detección de lesiones premalignas con un aumento considerable de los costes y de la complejidad del programa de cribado. Por este motivo las guías europeas no recomiendan el uso del co-test como cribado primario en ninguna circunstancia<sup>(2)</sup>. En Estados Unidos, desde el 2011, se ha recomendado el co-test cada 5 años en mujeres entre 30 y 65 años, o la citología cada 3 años como una alternativa opcional<sup>(29)</sup>. Recientemente, la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) ha modificado su recomendación en favor del cribado primario con VPH cada 5 años entre los 25 y 65 años (como opción preferente), y contempla como alternativas el co-test cada 5 años o la citología cada 3 años<sup>(108)</sup>. Otros países como Alemania recomiendan cribado primario con co-test cada 5 años en mujeres mayores de 35 años

y citología bianual en mujeres entre 20 y 34 años<sup>(112)</sup>. La justificación para que algunos programas de cribado incluyan el co-test se basa en la pequeña reducción del riesgo de HSIL/CIN3+ (de 0,14 a 0,11)<sup>(113)</sup>. El ligero aumento de la sensibilidad del co-test se explica por la existencia de un porcentaje variable de CCU con prueba VPH negativa (del 5 al 19% según autores) que son detectados por la citología<sup>(114,115)</sup>. Los casos de CCU negativos para VPH son más frecuentemente adenocarcinomas y presentan un peor pronóstico<sup>(115,116)</sup>. Respecto a las lesiones premalignas, se estima que aproximadamente el 3,5% de HSIL/CIN3 o AIS se diagnostican en el co-test en base a las alteraciones citológicas<sup>(115)</sup>. Por otro lado, también se debe considerar el incremento del grado lesional citológico inducido por el conocimiento de la positividad previa de la prueba VPH por parte del citólogo<sup>(117)</sup>.

### 3.1.2. Control de calidad en citología

El control de calidad en citología ginecológica es un elemento esencial para mantener el estándar en una prueba con un gran componente de subjetividad. En los laboratorios de citología debe existir un manual de calidad donde se especifiquen las medidas de monitorización, los procesos estandarizados, el control de los aparatos y reactivos, las personas responsables de cada tarea y los indicadores que se calculan periódicamente. Existen guías de sociedades científicas que facilitan la implementación de un sistema de gestión de la calidad.

Es recomendable que los laboratorios introduzcan la acreditación de la citología con normativas estandarizadas, como la norma ISO 15189 que evalúa la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), lo que otorga además un reconocimiento internacional a los resultados emitidos. El contenido de la norma UNE-EN ISO 15189 contempla todos los elementos fundamentales de un laboratorio de diagnóstico clínico (personal, procedimientos, instalaciones y equipamiento) con un enfoque dirigido al uso final del informe de laboratorio diagnóstico: la toma de decisiones clínicas y el cuidado del paciente.

Se puede dividir la gestión de la calidad por fases: 1) fase preanalítica (toma de muestra, petición y transporte); 2) analítica (procesamiento en el laboratorio e interpretación microscópica); 3) postanalítica (elaboración y emisión del informe con el resultado de la prueba). Las tres fases de-

ben estar sometidas rigurosamente a control de calidad con una serie de indicadores que permitan correcciones ante posibles desviaciones.

En la fase preanalítica destacan la toma adecuada de la muestra, su correcta identificación, transporte en condiciones de seguridad, así como la información clínica necesaria en la petición.

En la fase analítica es importante tener protocolos para las distintas técnicas utilizadas (p.ej. Papanicolaou) con registros de los controles y del cambio o filtrado de reactivos. También debe existir un registro de los casos procesados (técnico de laboratorio) y examinados al microscopio por cada profesional (citotécnico/patólogo).

En la fase post-analítica debe establecerse un sistema de revisión de casos patológicos y no patológicos con registro de las discrepancias entre los diferentes profesionales.

El informe debe presentar en una secuencia lógica todos los datos importantes para ayudar a la toma de decisiones en la conducta clínica ante la paciente. La utilización de sistemas estandarizados de informe citológico facilita la comprensión, en este sentido se recomienda utilizar la terminología de Bethesda. Cada institución ha de desarrollar políticas y procedimientos destinados a la comunicación de errores y resultados inesperados.

#### Indicadores más habituales:

- Número de muestras citológicas rechazadas por cualquier motivo: <1%
- Número de peticiones y muestras correctamente identificadas: >99%
- Tasa de concordancia citotécnico - citopatólogo, en lesiones de alto grado (CIN2+): > 90%
- Registro de la revisión de citologías previas negativas en los casos positivos
- Registro y evaluación de discrepancias cito-histológicas
- Tasa de falsos negativos inferior a 5%
- Control de cargas de trabajo del citotécnico: < 80 citologías ginecológicas por jornada de trabajo (8h.). La carga puede variar en función de los conocimientos y otras tareas a realizar

## 3.2. CRIBADO CON PRUEBA VPH

La citología cervical en el cribado del CCU se ha cuestionado en los últimos años, ya que múltiples estudios transversales y longitudinales han demostrado consistentemente que la prueba VPH confiere una mayor protección frente al CCU que la citología, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones escamosas premalignas y lesiones glandulares<sup>(40,118)</sup>.

### 3.2.1. Métodos de detección de ADN y ARN: pruebas validadas

En la actualidad, existen múltiples técnicas de detección molecular del VPH comercializadas. Aunque la mayor parte de ellas han sido contrastadas, en al menos, un estudio, existen diferencias notables entre ellas en cuanto al nivel de evidencia sobre su eficacia en el cribado del CCU. Esto significa que existen diferencias importantes en su sensibilidad y especificidad analítica y clínica<sup>(79,119–122)</sup>. **Idealmente, para que una prueba VPH sea útil en el cribado no debe tener la máxima capacidad de detección del virus (sensibilidad analítica) sino la máxima capacidad de detección de lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinomas y, al mismo tiempo, poca detección de infecciones por VPH, generalmente transitorias, no asociadas con HSIL/CIN2+ (sensibilidad clínica).**

En la tabla 4 se especifican las principales características de las técnicas de detección de VPH aprobadas por la FDA para su uso en el cribado de CCU (Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR, Roche Cobas HPV test, Aptima HPV assay, y BD onclarity HPV assay). Todas ellas han sido aprobadas como prueba réflex, es decir, como triaje tras un resultado citológico de atipias de significado incierto (ASC-US) o como co-test. Solamente dos técnicas (Cobas y Onclarity) disponen de la aprobación por la FDA para su uso en el cribado primario (actualmente en intervalos de 3 años en USA). Es importante reseñar que dicha aprobación está vinculada a la del material conservante para citología líquida (Thinprep Pap test de Hologic en el caso de Cobas y SurePath™ liquid-based Pap test de BD en el caso de Onclarity). La tabla 1 también incluye para cada una de las técnicas el año de aprobación por la FDA, los estudios realizados para avalar su eficacia y los datos de sensibilidad y especificidad para la detección de HSIL/CIN2+<sup>(25, 122)</sup>.

Tabla 4: Pruebas de detección de VPH según estado de validación para uso en cribado de cáncer de cuello uterino<sup>(158)</sup>

| Prueba según estado de validación   | Sensibilidad relativa para ≥ HSIL/CIN2 | Especificidad relativa para ≥ HSIL/CIN2 |
|---|--|---|
| <b>Pruebas ADN validadas para VPH</b>   |  |   |
| Abbot Real Time/HC2 o GP5+/6+ EIA   | 0,99 (0,96-1,01)                       | 1,02 (1,01-1,02)                        |
| Alinity/HC2   | 1,05 (0,99-1,01)                       | 1,01 (0,99-1,02)                        |
| Anyplex HR/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 1,01 (0,96-1,04)                       | 1,00 (0,99-1,02)                        |
| BD Onclarity/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 1,00 (0,97-1,03)                       | 1,00 (0,98-1,01)                        |
| Cobas 4800/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 1,00 (0,98-1,03)                       | 1,00 (0,99-1,01)                        |
| Cobas 6800/ Cobas 4800  | 0,98 (0,96-1,01)                       | 0,99 (0,97-1,01)                        |
| HPV-Risk/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 0,99 (0,96-1,02)                       | 1,02 (1,00-1,04)                        |
| PapilloCheck/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 0,97 (0,91-1,04)                       | 1,02 (0,98-1,07)                        |
| Xpert HPV/HC2 o GP5+/6+ EIA   | 1,00 (0,97-1,03)                       | 1,00 (0,98-1,02)                        |
| <b>Pruebas ADN parcialmente validadas</b>   |  |   |
| AmpFire/HC2 o GP5+/6+ EIA   | 1,03 (0,97-1,10)                       | 1,00 (0,99-1,01)                        |
| Cervista/HC2  | 0,98 (0,95-1,01)                       | 1,01 (0,98-1,04)                        |
| CLART/mod GP5+/6+ LMNX (SurePath)   | 1,03 (0,95-1,11)                       | 1,00 (0,97-1,02)                        |
| CLART/mod GP5+/6+ LMNX (PreservCyt)   | 0,98 (0,94-1,01)                       | 1,08 (1,06-1,11)                        |
| EUROArray/HC2   | 0,98 (0,93-1,03)                       | 1,00 (0,98-1,03)                        |
| GP5+/6+ LMNX/ GP5+/6+ EIA   | 1,02 (0,97-1,08)                       | 1,00 (0,98-1,03)                        |
| HBRT-H14/HC2  | 0,98 (0,93-1,03)                       | 1,01 (0,99-1,03)                        |
| Linear Array/HC2  | 1,02 (0,98-1,06)                       | 1,02 (1,00-1,04)                        |
| MALDI-TOF/HC2   | 0,97 (0,94-1,00)                       | 1,09 (1,01-1,16)                        |
| RIATOL pPCR/HC2   | 1,05 (0,95-1,16)                       | 1,01 (0,99-1,02)                        |
| SeqHPV/Cobas 4800   | 0,99 (0,92-1,06)                       | 1,00 (0,99-1,01)                        |
| <b>Pruebas ARN para VPH*</b>  |  |   |
| APTIMA/HC2 o GP5+/6+ EIA  | 0,97 (0,95-1,00)                       | 1,03 (1,01-1,05)                        |
| Pretec HPV-Proofer/HC2  | 0,78 (0,68-0,89)                       | 1,12 (1,11-1,13)                        |
| OncoTec/HC2   | 0,98 (0,89-1,09)                       | 2,33 (1,96-2,77)                        |
| <b>Pruebas ADN que no alcanzan los criterios de validación para cribado de cáncer de cuello uterino</b> |  |   |
| careHPVTest/HC2   | 0,86 (0,79-0,94)                       | 1,01 (0,99-1,03)                        |
| INNO-LiPA/HC2   | 1,01 (0,97-1,06)                       | 0,95(0,93-0,97)                         |

\*Los criterios de validación se consideran válidos para las pruebas ADN para VPH. Los requerimientos adicionales necesarios para validar una prueba para el cribado incluyen información sobre el seguimiento. Dichos requerimientos para las pruebas de ARN no fueron considerados en la elaboración de esta tabla. Por este motivo no se puede catalogar la validación completa de dichas pruebas (158)

Las guías de cribado europeas estipulan que las técnicas de detección de ADN del VPH deben cumplir los criterios de validación<sup>(42)</sup> o garantizar, mediante estudios longitudinales apropiados su eficacia para la detección de HSIL/CIN2+ así como la seguridad del intervalo de cribado en mujeres con pruebas negativas (actualmente estipulado en 5 años)<sup>(120)</sup>.

Los criterios de validación de Meijer se basan en el rendimiento de dos métodos de detección de VPH: HC2 y GP 5+/6+ PCR. Estas técnicas consideradas como gold standard por su eficacia probada en grandes ensayos clínicos, se utilizan para evaluar la idoneidad de nuevas técnicas candidatas a pruebas de ADN del VPH para el cribado pri-

mario, las cuales han de demostrar su no inferioridad en comparación con los gold standard, para la detección primaria. De esta manera se evita la realización de ensayos prospectivos prolongados<sup>(42)</sup>.

Desde el punto de vista técnico, las diferentes tecnologías de detección de VPH se diferencian, de manera general, en:

1. Detección de ADN vs ARNm: algunas de ellas como Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR, Roche Cobas HPV test, o BD Onclarity HPV assay detectan ADN<sup>(122-141)</sup> mientras que otras tecnologías como Aptima detectan el ARNm de los genes del VPH relacionados con la transformación neoplásica<sup>(122,124,125,128,135-145)</sup>.
2. Métodos basados en PCR o en amplificación de señal:
  - a) técnicas que permiten la amplificación de los fragmentos de ácido nucleico viral diana mediante PCR como Cobas, Aptima y Onclarity, y b) las que trabajan con ADN total y se basan en amplificación de la señal como es el caso de HC2 y Cervista.
3. Tipos de VPH de alto riesgo incluidos y genotipación total o parcial. Todas las técnicas de detección de VPH utilizadas en cribado detectan los 14 genotipos virales de alto riesgo oncogénico, con la sola excepción de VPH 66 que no está incluido en la Hybrid Capture 2. Por otro lado, algunas de las tecnologías de detección de VPH, además de dar el resultado positivo/negativo para el pool de los 14 tipos, añaden un resultado de genotipación parcial. Por ejemplo, Cobas proporciona información individual para el VPH16 y VPH18 mientras que con Aptima se obtiene información individual del VPH16 y del conjunto VPH18/45. Otros ensayos como BD Onclarity HPV informa de resultados de seis genotipos individuales de VPH (VPH16, VPH18, VPH31, VPH45, VPH51 y VPH52), con los ocho genotipos restantes de alto riesgo indicados en tres pequeños grupos: (VPH33, VPH58), (VPH35, VPH39, VPH68) y (VPH56, VPH59, VPH66).
4. Esta información del genotipado, individual o parcial, puede ser de utilidad, puesto que existen evidencias cada vez más claras del riesgo que aportan los diferentes genotipos, especialmente del VPH16 en la carcinogénesis cervical.

Cabe señalar que en mujeres jóvenes sin lesión cervical (sobre todo menores de 30-35 años) es frecuente que presenten una prueba VPH positiva. Los resultados positivos son más frecuentes con técnicas de detección de ADN en

comparación con las que detectan ARNm (en estas últimas la especificidad es mayor)<sup>(137,146-148)</sup>. Además, las pruebas de ADN muestran reacciones cruzadas con tipos de virus no carcinogénicos o marginalmente carcinogénicos que contribuyen a la existencia de falsos positivos no deseables en un cribado<sup>(122,148)</sup>.

Por otro lado, se sabe que un porcentaje de CCU son negativos en la prueba VPH. Un reciente estudio longitudinal realizado en el Reino Unido<sup>(149)</sup>, ha mostrado un 26% de falsos negativos en CCU con la técnica Hybrid Capture 2. Algunas de estas muestras resultaron ser positivas cuando se procesaron con otras tecnologías de detección basadas en PCR<sup>(149)</sup>. Evidencias similares han sido reportadas por Blatt et al. con un 24% de CCU negativos con la técnica de Hybrid Capture 2. También Shiffman et al<sup>(115)</sup>, en un estudio de cribado con co-test con captura de híbridos, que incluía más de un millón de mujeres, observaron un 23% de resultados negativos en 1.137 CCU y un 16% de falsos negativos en 10.999 casos de HSIL/CIN3 o adenocarcinoma in situ. Estudios publicados en nuestro medio mostraron que un 10% de los carcinomas de CCU y un 3% de los casos de HSIL fueron negativos con captura de híbridos. En más de la mitad de estos casos se demostró la positividad del VPH con una técnica diferente como GP5/6+ o SPF10. Cabe destacar que, en muchos de los casos negativos, el virus detectado finalmente fue VPH16, incluido en la lista de virus detectados con captura de híbridos<sup>(150,151)</sup>. Se ha demostrado que durante la oncogénesis puede haber una delección de la región L1/E1 viral, que puede impedir que las pruebas de ADN que tienen como diana L1/E1 detecten la lesión. Se ha observado también que el número de partículas virales disminuye durante la integración del ADN del VPH en la célula por roturas genómicas. En cambio, diferentes estudios muestran que la región E6/E7 se mantiene durante la integración del ADN viral en el ADN del huésped. Por tanto, aquellas pruebas que detectan el ARNm de la región E6/E7 parecen estar sujetas a menos variabilidad en su expresión durante el proceso de carcinogénesis<sup>(147)</sup>.

Finalmente, evidencias recientes indican que una proporción baja de CCU, principalmente adenocarcinomas, pero también carcinomas escamosos, se desarrollan a través de vías de carcinogénesis independientes del VPH<sup>(152-156)</sup>, es decir son casos verdaderamente negativos para VPH. Por tanto, aunque está claro que las técnicas de detección de VPH (y la vacunación para VPH) van a reducir de forma

muy notable la incidencia de CCU, no conseguirán, probablemente erradicar de forma absoluta la enfermedad.

### Recomendación

El cribado poblacional del CCU en mujeres mayores de 30-35 años se debe realizar con la prueba VPH. Opción preferente (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Se recomienda utilizar métodos de detección del VPH previamente validados para su uso en los programas de cribado del CCU.

### Justificación:

Tanto las guías europeas como las nacionales recomiendan la detección del VPH en el cribado poblacional en mujeres mayores de 30-35 años como prueba preferente. A diferencia del cribado con citología, un mayor número de mujeres tendrá una prueba VPH positiva, lo que justifica la necesidad de realizar pruebas de *triage* que permitan seleccionar a las mujeres con mayor riesgo de tener o desarrollar una lesión HSIL/CIN2+, para remitirlas a colposcopia. La obtención de muestras cervicales en medio líquido permite realizar una citología “réflex” u otras técnicas moleculares que facilitan la identificación de pacientes VPH positivas con mayor riesgo de progresión<sup>(1,2,29)</sup>.

La Red de Programas de Cribado de Cáncer nacional y el Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) sobre Cribado de Cáncer de Cérvix recomiendan el cribado primario con prueba VPH sólo a las mujeres de 35 o más años<sup>(9,157)</sup>. Según datos recientes del MSSSI y del Servicio de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, el cribado organizado en mujeres entre 35 y 65 años mediante prueba VPH y *triage* con citología tiene una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) para lesiones premalignas del CCU que el cribado citológico realizado hasta la actualidad en España<sup>(107)</sup>.

### 3.2.2. Toma convencional y autotoma

#### Toma convencional para la detección del VPH

La toma cervical para la detección del VPH, normalmente, se obtiene por el personal sanitario mediante el raspado

cervical con un cepillo que posteriormente se deposita en un vial con un medio conservador líquido. La mayoría de los medios conservadores utilizados permiten la posterior lectura de la citología a partir del remanente de la muestra (citología réflex en medio líquido).

Para una correcta toma de muestra es importante que el personal sanitario tenga en cuenta los aspectos descritos en la tabla 5

La utilización de lubricantes incrementa el riesgo de contaminar o enmascarar la muestra celular en todos los sistemas en fase líquida. Por lo tanto, se recomienda no usar lubricantes ni vaselina a la hora de realizar la toma cervical. En casos en los que la inserción del espéculo sea molesta se puede usar suero o agua tibia.

Una vez la muestra llega al laboratorio de referencia, se procesa y se realiza la detección del VPH. Actualmente, muchas tecnologías de detección del VPH están totalmente automatizadas, por lo que se reduce de manera muy significativa la manipulación de la muestra por el personal del laboratorio.

Tabla 5: consideraciones para una correcta toma de muestra cervical para la detección de VPH

- Retirar la tapa del vial que contiene el medio líquido conservador.
- Introducir el cepillo en el orificio cervical y girarlo 5 veces 360 grados haciendo una presión suave. Confirmar estos pasos con las indicaciones del fabricante.
- Intentar recoger con el cepillo células del endocérvix, exocérvix y de la zona de transformación.
- Introducir en cepillo en el vial con el líquido conservador. El protocolo para enjuagar el cepillo dentro del vial o desmontar el cabezal del dispositivo y colocarlo dentro del líquido depende del dispositivo utilizado y por tanto se debe confirmar siempre con las instrucciones del fabricante.
- Cerrar correctamente la tapa del vial para evitar fugas durante el transporte al laboratorio.

#### Autotoma para la detección del VPH

La introducción de la prueba VPH en el cribado primario ha permitido desarrollar nuevos sistemas de recogida de la muestra, como la autotoma vaginal. La autotoma consiste en la obtención de muestras de secreciones cérvico-vaginales a través del cepillado del fondo vaginal y del cérvix

por la propia mujer. Con ello se pretende facilitar la participación de las mujeres en los programas de cribado, ya que la mayoría de CCU se producen en mujeres que nunca han sido cribadas o que no participan de forma regular en los programas de cribado<sup>(12,13)</sup>. En este sentido, la OMS también ha actualizado sus recomendaciones y recomienda la recogida de la muestra mediante autotoma en el cribado de CCU en mujeres de 30 a 60 años como una herramienta clave para acelerar la lucha mundial contra este cáncer<sup>(159)</sup>.

Se han comercializado diferentes dispositivos de autotoma (tampones, torundas, hisopos, dispositivos de lavado y varios tipos de cepillos) con diferentes diseños encaminados a facilitar la recogida de la muestra y con o sin medio líquido para la preservación de la muestra. En la tabla 5 se describen las características generales para el uso de los dispositivos, y los requisitos a tener en cuenta para la elección de un método.

Tabla 6: Dispositivos de autotoma: características generales y requisitos para su elección e implementación.

| Características generales para el uso de los dispositivos de autotoma  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducir el cepillo/hisopo/torunda, suavemente en el fondo de la vagina.</li> <li>• Girar el cepillo/hisopo/torunda lentamente durante 10-30 segundos (unas 5 vueltas).</li> <li>• Retirar el cepillo/hisopo/torunda e introducirlo en el tubo de colección de muestra y cerrarlo bien.</li> <li>• Etiquetar el tubo y/o el sobre o contenedor específico.</li> <li>• Enviar o llevar el dispositivo de autotoma al lugar estipulado por el programa de cribado.</li> <li>• Leer atentamente las instrucciones de uso según el dispositivo a utilizar y seguir las indicaciones de etiquetado y entrega del dispositivo que se hayan estipulado en los circuitos de cribado.</li> </ul> |
| Requisitos para la elección de un dispositivo de autotoma  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que esté diseñado para su uso en el cribado del CCU.</li> <li>• Que no sea invasivo.</li> <li>• Que facilite la recogida de la muestra por parte de la mujer y su posterior transporte.</li> <li>• Que esté certificado para este uso y disponga de facilidades para su envío mediante correo postal.</li> <li>• Que la tecnología de detección de VPH se base en PCR o sistemas de amplificación de dianas y esté validada para su uso en el cribado.</li> </ul>   |

#### Requisitos para la implementación de autotoma

- Definir la población: mujeres no cribadas o con cribado inadecuado, con barreras sociodemográficas, culturales, religiosas, etc.
- Definir la edad.
- Informar a las mujeres sobre el cambio de estrategia en la recogida de muestra, y como se recoge la muestra.
- Asegurar la correcta preparación de la muestra en el laboratorio. Formar al personal del laboratorio. El procesamiento de este tipo de muestras todavía no está regularizado en agencias como la FDA.
- Establecer controles de calidad de todos los procesos y evaluación periódica de la estrategia.
- Definir claramente los algoritmos de manejo clínico para las mujeres con muestra de autotoma positiva.
- Informar los resultados
- Establecer circuitos de comunicación de los resultados y de citación de las mujeres positivas para la realización de las pruebas de *triage* estipuladas.
- Formar al personal sanitario y administrativo implicado

Finalmente, se han de tener en cuenta los costes asociados. Se espera una reducción de la carga de trabajo ya que no se necesita el personal clínico encargado de realizar la toma de muestra. Si la autotoma constituye el cribado habitual, se reducirán las visitas un 85-90% (sólo las mujeres VPH positivas requerirán visitas adicionales). Por otra parte, cabe tener en cuenta los costes del dispositivo de autotoma (que frecuentemente superan al de la toma convencional) y los costes de entrega y recogida de la autotoma, así como del procesamiento en el laboratorio.

Es importante destacar que la muestra de autotoma se procesa únicamente para la detección del VPH y no para citología ya que en la autotoma no se puede garantizar la presencia de células de la zona de transformación requeridas para una lectura morfológica óptima<sup>(160,161)</sup>. La toma para citología siempre debe realizarla el personal sanitario. La sensibilidad de la citología para la detección de HSIL/CIN2-3 en muestras de autotoma es un 23-77% inferior a la de las muestras recogidas por el personal sanitario<sup>(160-163)</sup>. Por tanto, la autotoma sólo es una opción adecuada para el cribado con prueba VPH.

Los estudios de autotoma para la detección de VPH se han centrado, principalmente, en los siguientes aspectos: 1) evaluación de la concordancia de resultados entre la auto-

toma y la toma convencional en mujeres que no participan de manera regular en los programas de cribado, 2) concordancia entre ambos tipos de toma en mujeres usuarias habituales del cribado y 3) aceptabilidad de la autotoma, 4) seguimiento de las mujeres con resultados positivos y 5) experiencia en la implementación de la autotoma en el cribado. Seguidamente se desarrolla cada uno de los apartados.

**Concordancia de resultados autotoma versus toma convencional, en mujeres que no participan de manera regular en los programas de cribado.**

Múltiples estudios muestran resultados muy satisfactorios respecto al rendimiento de las muestras de autotoma y las obtenidas por los profesionales sanitarios (estándar de oro), cuando la detección del VPH se realiza métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>(164,165)</sup>. Un metanálisis sobre 56 estudios y 25 ensayos aleatorizados

realizados en mujeres que no participan regularmente en el cribado halló que la sensibilidad relativa para HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ era un 10-16% inferior en los ensayos de detección de VPH mediante técnicas de amplificación de la señal en muestras de autotoma que, en las muestras obtenidas por personal clínico, independientemente del tipo de dispositivo de autotoma y medio de almacenamiento<sup>(164)</sup>. La tasa de positividad relativa de la prueba fue 14% más alta y la razón de los valores predictivos positivos fue significativamente menor para HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en la autotoma respecto a las muestras clínicas (valor predictivo relativo <1)<sup>(164)</sup>. Sin embargo, la razón de sensibilidad de los ensayos de VPH basados en PCR fue similar (no hubo diferencias estadísticamente significativas) en ambos tipos de muestras y la ratio de positividad de la prueba fue también similar en ambas tomas. La tabla 7 muestra que la ratio de los valores predictivos positivos para HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ no fueron significativamente más bajos en las

**Tabla 7. Sensibilidad y especificidad relativa de los ensayos con prueba de VPH, según el método de detección, en muestras recogidas mediante autotoma versus las recogidas por el personal sanitario.**

| Ratio (IC 95%)                                      |            |    |                              |                               |                             |   |
|---|------------|----|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---|
| Tecnología detección VPH                            | Objetivo   | N  | Sensibilidad relativa IC 95% | Especificidad relativa IC 95% | Positividad del test IC 95% | Valor predictivo positivo relativo IC 95% |
| Basada en amplificación de señal                    | HSIL/CIN2+ | 23 | 0,85 (0,80 a 0,89) *         | 0,96 (0,93 a 0,98) *          | 1,14 (1,05 a 1,24)          | 0,71 (0,62 a 0,82)                        |
|   | HSIL/CIN3+ | 9  | 0,86 (0,76 a 0,98) *         | 0,97 (0,95 a 0,99) *          |                             | 0,65 (0,57 a 0,78)                        |
| Basada en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | HSIL/CIN2+ | 17 | 0,99 (0,97 a 1,02)           | 0,98 (0,97 a 0,99) *          | 1,00 (0,94 a 1,06)          | 0,97 (0,90 a 1,04)                        |
|   | HSIL/CIN3+ | 8  | 0,99 (0,96 a 1,02)           | 0,98 (0,97 a 0,99) *          |                             | 0,90 (0,78 a 1,05)                        |

HSIL/CIN2 + = neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior; HSIL/CIN3 + = neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o superior. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

La tabla muestra los datos agregados de la sensibilidad y la especificidad relativas de las pruebas de detección del VPH en muestras por autotoma respecto a muestras tomadas por personal sanitario para dos desenlaces de enfermedad (la detección de CIN2+ o de CIN3+). La prueba de VPH usando a) técnica de amplificación de señal, o b) PCR. Además, también se muestran los intervalos de confianza del 95 % para la sensibilidad y especificidad relativas. Cuando el intervalo de confianza incluye la unidad, las muestras por autotoma y las muestras tomadas por un profesional sanitario son similares, no hay diferencias estadísticamente significativas. De esta manera, observamos que los valores de la sensibilidad relativa no varían respecto a la unidad cuando se usan tecnologías de detección basadas en la PCR, mientras que cuando se usa amplificación de señal, la sensibilidad es inferior a la unidad. Para ambas técnicas (amplificación de señal o PCR), la especificidad en muestras por autotoma es ligeramente inferior a la de las muestras recogidas por un profesional sanitario

\*Estadísticamente significativo (el intervalo de confianza excluye la unidad).

Datos obtenidos del artículo de Arbyn et al, 2018 <sup>(164)</sup>

muestras con autotoma en comparación con las muestras clínicas.

En definitiva, la validez diagnóstica de la autotoma es similar a la de las muestras recogidas por profesionales sanitarios cuando se utiliza PCR, pero menor con los métodos de detección basados en amplificación de señal o en la detección del ARNm. Sin embargo, a pesar de ser más baja, globalmente esta sensibilidad es similar o incluso superior a la obtenida por la citología cervical. El metanálisis no halló diferencias relacionadas con el tipo de dispositivo de autotoma utilizado o con el medio de almacenamiento de las muestras. Aun así, concluye que se requieren más estudios comparativos entre ambos métodos<sup>(164)</sup>.

### Concordancia de resultados autotoma versus toma convencional, en mujeres usuarias habituales del cribado.

Existe poca información sobre la concordancia de pruebas en esta población. Un ensayo clínico aleatorizado holandés, con 13.925 mujeres entre 30 y 60 años (Improve study) que acudían a realizarse un cribado<sup>(166)</sup> constituye el primer ensayo clínico de no inferioridad en el contexto de cribado organizado en el que un dispositivo de autotoma (cepillo cervical) se utiliza en combinación con prueba VPH basada en PCR y validada. La sensibilidad y especificidad para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ fue similar entre la autotoma y la muestra obtenida por personal clínico (tabla 8).

Tabla 8. Precisión de las muestras recogidas mediante autotoma en comparación con las recogidas por el personal sanitario

|  | Datos sin ajustar             |                             | Datos ajustados*  |                             |
|--|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|
|  | n/N (%[IC 95%])               | Precisión relativa (IC 95%) | %(IC 95%)         | Precisión relativa (IC 95%) |
| <b>HSIL/CIN2+</b>                                      |                               |                             |                   |                             |
| Sensibilidad (todas las mujeres participantes)         |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 78/84 (92,9% [87,3–98,4])     | 0,96 (0,90–1,03)            | 93,1% (88,1–98,0) | 0,97 (0,91–1,03)            |
| Profesional  | 106/110 (96,4% [92,9–99,9])   |                             | 96,3% (93,0–99,7) |                             |
| Especificidad (todas las mujeres participantes)        |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 7074/7532 (93,9% [93,4–94,5]) | 1,00 (0,99–1,01)            | 94,0% (93,5–94,6) | 1,00 (0,99–1,01)            |
| Profesional  | 5831/6190 (94,2% [93,6–94,8]) |                             | 94,3% (93,7–94,9) |                             |
| Sensibilidad (solo mujeres que siguen recomendaciones) |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 72/78 (92,3% [86,4–98,2])     | 0,97 (0,89–1,04)            | 92,7% (87,4–98,1) | 0,97 (0,90–1,04)            |
| Profesional  | 87/91 (95,6% [91,4–99,8])     |                             | 95,4% (91,3–99,5) |                             |
| <b>HSIL/CIN3+</b>                                      |                               |                             |                   |                             |
| Sensibilidad (todas las mujeres participantes)         |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 39/41 (95,1% [88,5–100])      | 0,99 (0,91–1,08)            | 95,2% (89,1–100)  | 0,99 (0,92–1,07)            |
| Profesional  | 69/72 (95,8% [91,2–100])      |                             | 95,8% (91,3–100)  |                             |
| Especificidad (todas las mujeres participantes)        |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 7074/7570 (93,4% [92,9–94,0]) | 1,00 (0,99–1,01)            | 93,5% (93,0–94,1) | 1,00 (0,99–1,01)            |
| Profesional  | 5831/6237 (93,5% [92,9–94,1]) |                             | 93,5% (93,0–94,2) |                             |
| Sensibilidad (solo mujeres que siguen recomendaciones) |                               |                             |                   |                             |
| Autotoma   | 36/38 (94,7% [87,6–100])      | 1,00 (0,91–1,10)            | 95,0% (88,4–100)  | 1,00 (0,92–1,10)            |
| Profesional  | 54/57 (94,7% [88,9–100])      |                             | 94,5% (88,8–100)  |                             |

CIN=neoplasia intraepitelial cervical. \*Los datos ajustados se obtuvieron al imputar el número esperado de CIN2+ y CIN3+ en mujeres VPH positivas sin histología o con dos citologías normales, en función de sus resultados de citología y colposcopia.

## Aceptabilidad de la autotoma

Los resultados varían mucho según la población de estudio. Es recomendable realizar ensayos locales para evaluar la aceptabilidad, la efectividad y la rentabilidad de la autotoma antes de implementarla en programas de cribado. Un metanálisis sobre 37 estudios, realizados entre 1986 y 2014, con 18.516 mujeres de 24 países de los cinco continentes, demostró un alto nivel de aceptabilidad de la autotoma entre las participantes. Las mujeres preferían un cribado con autotoma por la facilidad y privacidad de este método. Además, la autotoma permitió evaluar a mujeres que no participaban en el cribado tradicional, aumentando la equidad<sup>(167)</sup>.

Un metanálisis evidenció que enviar por correo del dispositivo de autotoma es más efectivo que las cartas de invitación o de recordatorio para acudir a la consulta de cribado (media combinada 19,2% (IC 95% 15,7% - 23,0%))<sup>(164)</sup>. En Europa, una revisión sistemática sobre las diferentes estrategias demostró que enviar el dispositivo de autotoma aumentaba 2,37 veces (RR = 2,37; IC 95%: 1,4-3,9) la participación en el cribado de mujeres que no acudían regularmente respecto a un recordatorio para la toma citológica<sup>(168)</sup>. Otro metanálisis sobre 33 estudios y 369.017 mujeres (93% de países de renta alta), halló mayor participación en el cribado con autotoma que con la invitación (RR: 2,13, IC 95% 1,89-2,40)<sup>(169)</sup>. Este efecto varió según la forma de distribuir el dispositivo de autotoma: a) enviándolo a casa (RR: 2,27, IC 95% 1,89-2,71), b) ofreciéndolo puerta a puerta (RR: 2,37, IC 95% 1,12-5,03) o c) solicitándolo bajo demanda (RR: 1,28, IC 95% 0,90-1,82).

En dos estudios observacionales realizados en Suecia y Dinamarca, a mujeres sin cribado durante los últimos 4 o 6 años se les invitó a solicitar el dispositivo de autotoma. En Suecia, el 63% de las mujeres solicitaron el dispositivo y el 39% lo utilizó y envió la muestra al laboratorio<sup>(170)</sup>, mientras que, en Dinamarca, solo un 31,7% de las mujeres lo solicitaron y el 20% obtuvo una muestra y la envió al laboratorio<sup>(171)</sup>. Todos los ensayos clínicos de aceptabilidad de la autotoma en países de renta baja y media, en los que se realizaban visitas domiciliarias a las mujeres para que se recogieran muestras, observaron excelentes tasas de participación (>80%). Sin embargo, también se observó una alta participación en los estudios en los que las mujeres tenían que contactar con los centros de salud para obtener

o devolver el dispositivo de autotoma, (participación media del 71%, con una tendencia negativa según la distancia)<sup>(164,169)</sup>. Por otro lado, la proporción de muestras de autotoma inadecuadas, en ensayos clínicos aleatorizados, fue del 0,7% (IC95% 0,4% - 1,0%; rango 0,0% - 2,7%)<sup>(164)</sup>.

Por lo tanto, la prueba VPH a partir de la autotoma constituye una nueva estrategia para aumentar sustancialmente la cobertura del cribado. Aunque la mayoría de los estudios se han realizado con mujeres con cribado previo inadecuado, su introducción como prueba primaria en mujeres que participan de manera rutinaria en el cribado puede ser factible<sup>(166)</sup>.

## Seguimiento de las mujeres con resultados positivos

En mujeres VPH positivas en la autotoma no se recomienda la citología réflex (baja precisión de la citología en muestras de autotoma) y se necesita una nueva toma citológica. La adherencia al seguimiento en mujeres con autotoma VPH positiva, descrita en 20 ensayos clínicos, fue de 81%<sup>(164)</sup>. La estrategia de comunicación y la participación de los profesionales es fundamental para favorecer el mayor cumplimiento<sup>(166)</sup>. Finalmente, cabe destacar la protección de una autotoma con prueba de VPH negativa. Un estudio con 1.928 mujeres realizado en zonas rurales de China mostró que un VPH negativo determinaba un riesgo acumulado de HSIL/CIN2+ aproximado de 1,1% en el seguimiento a 6 años<sup>(172)</sup>.

## Experiencia en la implementación de la autotoma en el cribado

Muchos países han introducido o están implementando la autotoma en sus programas de cribado de CCU. Holanda fue uno de los primeros países en introducirla a mujeres que no participaban en el cribado<sup>(173)</sup>. Australia ofrece la autotoma en su programa nacional de cribado basado en VPH implementado en 2018<sup>(23)</sup>, igual que Dinamarca<sup>(174)</sup>, pero sólo para mujeres que no acuden a la visita de cribado.

Otros países, como Reino Unido<sup>(175)</sup>, Noruega<sup>(176)</sup>, Suecia<sup>(177)</sup> o Suiza<sup>(178)</sup> han realizado estudios para evaluar la implementación de la autotoma en los programas de cribado nacionales, obteniendo, en la mayoría de ellos resultados muy satisfactorios de aceptabilidad. También se han realizado estudios de implementación de la autotoma en mujeres con barreras sociodemográficas o culturales, con alta carga de enfermedad, con bajos recursos y caracterizadas

por la baja participación en los programas de cribado, en países como Malasia, Argentina, Ecuador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Perú, El Salvador, los maoríes en Nueva Zelanda, etc.<sup>(179-182)</sup>. Globalmente la autotoma ayudó a aumentar la cobertura de cribado y reducir barreras en el acceso al cribado.

Por último, la guía europea sobre la prevención del CCU publicada en 2015 recomienda el uso de la autotoma siempre que se realice dentro de un programa de cribado poblacional y se asegure un cuidadoso seguimiento y evaluación de la estrategia y de sus resultados<sup>(2)</sup>.

### 3.2.3. Control de calidad de las pruebas VPH

Es necesario garantizar la calidad de todas las fases de la determinación del VPH. La adhesión de los laboratorios a los principios de calidad significa definir la estructura organizativa, las responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para prevenir riesgos, detectar desviaciones, corregir errores, mejorar la eficiencia y asegurar la calidad e integridad de los datos. El laboratorio de VPH debe contar con personal cualificado y es recomendable que exista un cuadro que recoja las tareas, responsabilidades y cualificación de cada persona. El programa de calidad debe incluir la evaluación técnica del personal basada en la descripción del trabajo. Este sistema permite la corrección de errores o puntos débiles cuando sea necesario.

El laboratorio de VPH debe tener espacio adecuado para realizar con seguridad todas las actividades, dar cabida a todo el equipo necesario y permitir un mantenimiento fácil. El control de calidad incluye diferentes etapas que abarcan desde la recogida de la muestra a la emisión de informes. Dichas etapas son:

#### Fase pre-analítica

Los factores más importantes en la fase pre-analítica y que son de suma importancia son:

- Toma de la muestra por un profesional experto (médico o diplomado en enfermería)
- Identificación y petición mediante un sistema que evite errores
- Fijación adecuada de la muestra. Se recomienda la citología en medio líquido utilizando métodos aprobados

por la FDA o marca CE como PreservCyt (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA) o SurePath (BD, Burlington, NC, USA)

- Transporte y almacenamiento adecuados (condiciones de temperatura ambiente y tiempo)

#### Fase analítica

La técnica utilizada debe cumplir con las recomendaciones internacionales para las pruebas de cribado primario<sup>(42,120)</sup>. Debe tener una sensibilidad y una especificidad para HSIL/CIN2+ clínicamente validadas con un VPN a 5 años comprobado en estudios longitudinales. Se recomiendan los sistemas automatizados para disminuir los errores analíticos de causa humana. La centralización en laboratorios estará sujeta a la logística y consideraciones geográficas propias de cada sistema sanitario, pero se recomienda un mínimo de 10.000 muestras/año<sup>(2)</sup> para la detección del VPH.

#### Control de calidad interno

Las principales recomendaciones que debe seguir un control de calidad interno son:

- Incorporar medidas de control de calidad internas para detectar la validez de las pruebas moleculares diagnósticas. Es imprescindible especialmente para detectar los posibles cambios en la sensibilidad por errores o desviaciones de la normalidad
- Utilizar controles internos positivos y negativos (muestras clínicas de resultado conocido) como complemento a los controles que suelen ofrecer los kits comerciales
- Registrar y realizar una valoración estadística continua de los resultados de las pruebas VPH que permitan vigilar las posibles desviaciones de la media. Los resultados pueden ser diferentes en cada región o zona de una misma ciudad por lo que no hay un número de referencia válido. Sin embargo, la detección de desviaciones dentro de la misma población puede indicarnos cambios en el rendimiento de la técnica o de las condiciones pre-analíticas. Las posibles variaciones en la sensibilidad deberían mantenerse dentro de los límites de una desviación estándar
- Mantener el porcentaje de muestras con citología negativa y prueba VPH positiva estable en el tiempo dentro de unos límites que pueden variar en función de la población a estudio (cribado primario, *triage*, etc.). Si no existen datos de referencia, se recomienda monitorizar los resultados de la prueba VPH desde el inicio. Los datos de cada laboratorio (tasa de pruebas VPH positivas,

distribución de los tipos de VPH, porcentaje de muestras no valorables) requieren un mínimo de 2000 muestras analizadas para ser utilizados como referencia

- Correlacionar los resultados de la prueba de VPH, de la citología, y de la biopsia y monitorizarlos de forma periódica (p. ej. semestral o anual) y en caso de observar desviaciones, debe realizarse un análisis profundo de las causas
- Monitorizar de forma individual los resultados emitidos por los distintos profesionales del laboratorio (técnicos, citotécnicos y patólogos) para detectar errores o desviaciones relacionados con los diferentes operadores implicados
- Informar rápidamente a la casa comercial y a la administración en caso de observar posibles desviaciones relacionadas con el lote de los reactivos

## Control de calidad externo

Las pruebas diagnósticas para la determinación del VPH deberían realizarse en laboratorios acreditados y que participen en programas de evaluación de la calidad externos. Estos programas evalúan de forma periódica (cada 4, 6 o 12 meses) la calidad de los laboratorios suscritos mediante el envío de muestras estandarizadas. Generalmente los paneles están constituidos por 4 o más muestras (hasta 46 en el panel de la WHO-VPH Labnet), anonimizadas y preparadas a partir de citologías en medio líquido o de líneas celulares. Existen programas organizados por las sociedades científicas de algunos países y programas internacionales (UK NEQAS, QCMD, Dico Care, WHO HPV Labnet, Instand) (Carozzi). En España, tanto la Sociedad Española de Citología (SEC) como la de Anatomía Patológica (SEAP) ofrecen dichos programas.

## Fase post-analítica

Se recomienda que la emisión de los informes con los resultados de la prueba VPH se realice dentro de unos plazos razonables (menos de 14 días laborables) y dicho resultado integre los datos de otros métodos de triage realizados (citología o biomarcadores). El diagnóstico integral de la prueba de VPH y citología mejora la seguridad del proceso y facilita la optimización de recursos y costes asociados a un procesamiento homogéneo independientemente de los diferentes algoritmos utilizados por edad, triage, etc. (circuito único). Ello conlleva una disminución de errores pre-analíticos al garantizar asignaciones unívocas en la recepción de la muestra e incide en la reducción de la demora diagnóstica.

La correlación histológica es una herramienta fundamental en el control de la calidad del cribado. La centralización de las pruebas de cribado y de prevención secundaria del CCU facilita el manejo post-cribado por los ginecólogos, y evita duplicar visitas médicas y toma de muestras ginecológicas.

Ante la implementación de un cribado poblacional con VPH, el registro de lesiones precancerosas y cáncer en los registros de tumores regionales y nacionales se considera un requisito. La creación de biobancos moleculares con la conservación de muestras para posteriores estudios y monitorización de los resultados es altamente recomendable y está implementado en varios países europeos<sup>(183)</sup>.

## 3.3. COLPOSCOPIA

La colposcopia es una exploración imprescindible en la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero (CCU) ya que es el único procedimiento que permite identificar las lesiones cervicales intraepiteliales, conocer su localización, extensión y características y dirigir la biopsia para obtener la confirmación diagnóstica<sup>(73)</sup>. Por ello, un elevado porcentaje de las pacientes con resultados anormales en las pruebas de cribado requieren una evaluación colposcópica.

Su papel central en la detección de las lesiones premalignas justifica la importancia de que dicho procedimiento esté estandarizado, que se realice de manera uniforme en la práctica clínica y que disponga de indicadores de calidad que permitan su evaluación.

### 3.3.1. Metodología y estandarización de la colposcopia

La exploración colposcopia debe ser estructurada y ordenada con tal de describir fielmente los hallazgos colposcópicos (impresión colposcópica) y dirigir la biopsia para obtener la confirmación histológica de la lesión. Por ello, es fundamental la utilización de una nomenclatura uniforme que posibilite una buena reproductibilidad y el entendimiento entre los colposcopistas. La clasificación Colposcópica más aceptada y utilizada internacionalmente es la de la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)<sup>(184)</sup>.

La colposcopia es una exploración subjetiva y operador dependiente. Además, al ser una técnica dinámica, en la que las imágenes van modificándose a lo largo de toda la exploración, la interpretación de imágenes estáticas pierde validez.

La sistemática en la realización de la exploración colposcópica según la guía de colposcopia de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC)<sup>(73)</sup> debe incluir:

- Anamnesis exhaustiva sobre los antecedentes de interés para la patología cervical: hábito tabáquico, inmunosupresión, fecha última regla, paridad, situación hormonal, anticoncepción
- Antecedentes sobre patología del tracto genital inferior (vacunación VPH, fecha y resultado de las pruebas anteriores cribado, antecedentes de SIL y tratamientos previos)
- Información exacta sobre la indicación y el resultado de las pruebas de cribado (citología, prueba VPH) que han motivado la colposcopia
- Examen colposcópico sistemático del cérvix uterino que incluya información sobre la visualización del cérvix (exploración adecuada o inadecuada), la descripción de la unión escamo-columnar, el tipo de zona de transformación, y la valoración de la lesión (tipo de lesión, tamaño, localización, visibilidad y semiología)
- Examen colposcópico de la vagina y vulva
- Descripción exhaustiva de la exploración colposcópica según la clasificación de la IFPC
- Registro de los datos e imágenes colposcópicas documentando la impresión colposcópica
- Biopsia cervical guiada por colposcopia seleccionando las áreas de mayor anomalía (para ello debe tenerse en cuenta la impresión colposcópica), en los casos en los que esté indicado. El número de biopsias dependerá de las características lesionales y de las áreas colposcópicas anormales, pero también de las pruebas de cribado que hayan motivado la colposcopia. El estudio endocervical con legrado o cepillado debe realizarse cuando la lesión colposcópica muestra un componente endocervical. Todas las biopsias deben documentarse y registrarse adecuadamente (número, localización e impresión colposcópica)

El principal objetivo de la colposcopia es obtener la mejor correlación entre la impresión colposcópica y la lesión histológica. Esta correlación es mayor en colposcopistas

expertos, hecho que remarca la importancia de una formación exhaustiva y continua que garantice la realización del procedimiento de forma correcta y efectiva. Los cambios acetoblancos tienen el mayor grado de correlación y esta aumenta con la valoración del patrón vascular y los bordes de la lesión<sup>(185,186)</sup>. Otros signos colposcópicos recientemente introducidos como borde interno, signo de la cresta y “rag sign” tienen una elevada especificidad y VPP para las lesiones de alto grado<sup>(187,188)</sup>.

### 3.3.2. Control de calidad

La *European Federation of Colposcopy* (EFC) se ha propuesto como objetivo principal promover un alto nivel de calidad en la colposcopia. Para ello ha establecido indicadores y estándares de calidad y ha elaborado guías que promueven y ofrecen una práctica colposcópica adecuada para todos los países miembros<sup>(189)</sup>. La EFC promueve que todas las sociedades federadas ofrezcan programas de formación con objetivos comunes y una estructura similar para garantizar una formación en colposcopia uniforme y de alta calidad. Con el objetivo de lograr la excelencia en la práctica clínica, se recomienda que la colposcopia se realice en centros de referencia por profesionales capacitados y con una adecuada formación.

Además de una formación adecuada, el colposcopista debe mantener una evaluación permanente de la correlación entre los resultados de la citología, la colposcopia, y la histología.

En la práctica clínica es muy importante establecer indicadores de calidad a lo largo del proceso asistencial que definan claramente los niveles mínimos y óptimos de atención requeridos. Estos indicadores de calidad son cruciales para la mejora de la actividad sanitaria y la evaluación de la práctica colposcópica, aspectos fundamentales dentro de un programa de detección del CCU uterino<sup>(73)</sup>. El control de calidad de una Unidad de Colposcopia exige tener un sistema de recogida de datos sistemático que permita evaluar la actividad de la Unidad.

El tiempo de espera para realizar una exploración colposcópica dependerá del resultado de las pruebas de cribado, y por tanto del riesgo de que la paciente presente una lesión de alto grado o maligna. En la tabla 9 se establecen los límites de tiempo para realizar la colposcopia en cada

Tabla 10: **estándares de calidad en colposcopia**; indicadores de calidad de los principales aspectos de la actividad asistencial en colposcopia (descripción de lesiones, interpretación de las características lesionales, biopsias y sensibilidad y especificidad de la colposcopia).

| Actividad asistencial en colposcopia          | Estándar de calidad   | Recomendación |
|---|---|---------------|
| Descripción y registro de las características | Documentar  | ≥ 90%         |
| Impresión colposcópica                        | Documentar  | ≥ 90%         |
| Colposcopia: cambios grado 2                  | correlación con HSII/CIN2+  | ≥ 70%         |
| Biopsias dirigidas                            | Adecuadas para valoración   | ≥ 90%         |
| Biopsias dirigidas                            | Biopsias dirigidas positivas para SIL/CIN                         | ≥ 80%         |
| Sensibilidad a la colposcopia                 | Porcentaje de pacientes con HSIL/CIN correctamente diagnosticadas | ≥ 80%         |
| Especialidad de la colposcopia                | Porcentaje de pacientes sin SIL/CIN correctamente diagnosticadas  | ≥ 70%         |

Tabla 11: **estándares de calidad en colposcopia**; principales indicadores de calidad en relación con el tratamiento de las lesiones premalignas.

| Actividad asistencial en colposcopia                                     | Estándar de calidad                 | Recomendación |
|--|-------------------------------------|---------------|
| Conizaciones   | Número casos anuales                | Registrar     |
| Conizaciones ambulatorias (en consulta y anestesia local)                | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 70%         |
| Conizaciones bajo control colposcópico                                   | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 90%         |
| Conizaciones con lesión ≥ HSIL/CIN 2                                     | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 70%         |
| Conizaciones sin lesión histológica                                      | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 15%         |
| Conizaciones con márgenes positivos                                      | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 20%         |
| Conizaciones con margen endocervical positivo                            | Porcentaje de total de conizaciones | ≥ 15%         |
| Persistencia/ recurrencia lesión ≥ HSIL/CIN 2                            | A los 6 meses del tratamiento       | ≥ 10%         |
| Persistencia/ recurrencia lesión ≥ HSIL/CIN 2                            | A los 24 meses del tratamiento      | ≥ 5%          |
| Vacunación VPH en mujeres conizadas (según protocolos de cada comunidad) | Porcentaje de mujeres vacunadas     | ≥ 90%         |

Tabla 9: estándares de calidad en colposcopia: tiempo de espera para realizar la colposcopia tras resultado anormal de una prueba de cribado. El cumplimiento de estos estándares debería ser igual o superior al 80%

| Tiempos de espera para realizar una colposcopia  | Estándar de calidad |
|--|---------------------|
| Pacientes asintomáticas con citología ASC-US   | < 8 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología LSIL   | < 8 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología HSIL   | < 4 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología ASC-H  | < 4 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología ACG y ACG-H                                      | < 4 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología AIS  | < 2 semanas         |
| Pacientes asintomáticas con citología negativa y determinación VPH positiva resistente | < 12 semanas        |
| Pacientes con síntomas compatibles con CCU   | < 2 semanas         |
| Pacientes con cuello uterino sospechoso de lesión infiltrante                          | < 2 semanas         |

situación clínica concreta. El grado de cumplimiento, según los estándares de calidad de colposcopia de la AEPCC para cada caso debería ser igual o superior al 80%<sup>(73)</sup>.

Los principales indicadores de calidad recogidos en la Guía de la AEPCC<sup>(73)</sup> sobre la práctica asistencial colposcópica y sobre los tratamientos de las lesiones cervicales se detallan en las tablas 9, 10 y 11, respectivamente.

Disponer de indicadores de calidad es crucial a la hora de evaluar la práctica colposcópica y por tanto de conseguir mejoras en la actividad asistencial y por tanto de los programas de prevención del CCU.

### 3.4. ESTUDIO HISTOLÓGICO

#### 3.4.1. Estandarización de la terminología

##### Clasificación de los carcinomas del cuello uterino

La nueva clasificación de las neoplasias ginecológicas publicada recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(152)</sup> presenta como importante novedad la división de los CCU en función de su asociación o no con la infección por el VPH. De este modo, la nueva clasificación contrasta de forma clara con las ediciones anteriores

en las que los CCU se clasificaban de acuerdo con sus características morfológicas<sup>(190)</sup>. Se reconoce la existencia de un porcentaje, aunque pequeño, de CCU no causados por el VPH. Las razones fundamentales de este relevante cambio son dos. En primer lugar, dejar constancia de que el cribado VPH y la vacunación, a pesar de que, sin duda, reducirán de forma drástica la incidencia de CCU, no conseguirán probablemente erradicar la enfermedad. En segundo lugar, reseñar que al igual que en otros órganos en los que existen tumores asociados e independientes VPH, estos últimos, aunque escasos en número, tienen una mayor agresividad<sup>(153,191,192)</sup>. Así, esta categorización en tumores asociados a VPH e independientes de VPH está siendo adoptada en todas las regiones anatómicas en las que existen carcinomas relacionados con estas dos vías patogénicas<sup>(193)</sup>. La nueva clasificación de la OMS reconoce estas dos vías patogénicas tanto para los adenocarcinomas como para los carcinomas escamosos.

La mayoría de los adenocarcinomas del cuello uterino están asociados al VPH. Sin embargo, estudios exhaustivos recientes han demostrado de forma inequívoca que una minoría no desdeñable se desarrollan a través de mecanismos no relacionados con el virus<sup>(154,194)</sup>. Mediante criterios morfológicos, es posible distinguir los dos tipos etiopatogénicos de adenocarcinomas: los tumores de tipo gástrico, de células claras y mesonéfrico son característicamente

negativos para VPH, mientras que los tipos convencionales (mucinoso mulleriano e intestinal) están asociados con el virus<sup>(154,194)</sup>. De forma similar, la lesión intraepitelial precursora del adenocarcinoma, el adenocarcinoma in situ, ha sido separado en dos categorías, adenocarcinoma in situ-asociado e -independiente de VPH, también reconocibles atendiendo a criterios morfológicos<sup>(155,195)</sup>.

Del mismo modo, la inmensa mayoría de los CCU de tipo escamoso están asociados a VPH<sup>(196)</sup>, y de hecho es aún una idea común que todos ellos están causados por el virus<sup>(196)</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha puesto de manifiesto que una pequeña proporción de CCU escamosos se desarrollan de modo independiente a la infección por VPH<sup>(151,153,156,197)</sup>. Debido a ello, y con el objetivo adicional de armonizar las clasificaciones de las diferentes áreas del tracto genital inferior, y de otras regiones anatómicas como cabeza y cuello, en la nueva clasificación de la OMS de 2020 estos tumores se dividen también en el cuello uterino en carcinomas escamosos asociados e independientes de VPH<sup>(152)</sup>. A diferencia de lo que ocurre con los adenocarcinomas, no es posible diferenciar en base a criterios morfológicos los dos tipos etiopatogénicos de carcinoma escamoso. Para esta distinción y, por tanto, para clasificar un carcinoma escamoso del cuello uterino, es imprescindible realizar la detección molecular de VPH, y/o la tinción inmunohistoquímica de p16 como marcador subrogado de dicha infección<sup>(152,153)</sup>. Así, en la nueva clasificación de la OMS, las variantes morfológicas que se utilizaban como criterio fundamental de clasificación de los carcinomas escamosos (carcinoma escamoso queratinizante, no queratinizante, basaloide, etc.), tienen un valor secundario y marginal<sup>(152)</sup>. No obstante, dado que la inclusión de técnicas moleculares o inmunohistoquímicas no es factible en muchos laboratorios de numerosas regiones geográficas, se admite que el diagnóstico morfológico sin diferenciar entre tipos etiopatogénicos (carcinoma escamoso de cérvix, subtipo no especificado) sea una alternativa aceptable ante la falta de métodos moleculares o inmunohistoquímicos<sup>(152)</sup>.

## Clasificación de las lesiones cervicales premalignas

En 2013 se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical y del Colegio Americano de Patólogos sobre la terminología de las lesiones escamosas del tracto anogenital relaciona-

das con el VPH, denominada terminología LAST (del inglés Lower Anogenital Squamous Terminology)<sup>(198)</sup>. Esta terminología, adoptada por la OMS en su clasificación de 2014<sup>(190)</sup>, se mantiene en la edición actual de 2020<sup>(152)</sup>, y es una clasificación ampliamente usada por la inmensa mayoría de los patólogos. La clasificación LAST propone utilizar la misma terminología para el diagnóstico histológico y la citología. Ello incluye dos grados: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL, del inglés *low-grade squamous intraepithelial lesion*) y lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL, del inglés *high-grade squamous intraepithelial lesion*)<sup>(198)</sup>. La clasificación LAST substituye a la terminología clásica de Richart de neoplasia intraepitelial cervical (CIN, de sus siglas en inglés, *cervical intraepithelial neoplasia*) con tres grados diferenciados, CIN1, equivalente a LSIL, y CIN2 o CIN3, ambos englobados dentro del diagnóstico de HSIL. Además de facilitar la correlación con la citología, esta clasificación en dos grados es acorde con las hipótesis actuales sobre la biología de la infección VPH. LSIL indica una lesión celular asociada a la infección vírica productiva con muy baja capacidad de progresión a carcinoma, mientras que HSIL indica una verdadera lesión oncogénica precursora con capacidad de progresión a cáncer. Otra importante ventaja de esta clasificación es que la terminología es común para todas las lesiones asociadas a VPH independientemente de su localización (cuello uterino, vagina, vulva, ano, región perianal o pene en el hombre)<sup>(198)</sup>. Sin embargo, en los últimos años, diferentes estudios han remarcado el diferente comportamiento de las dos categorías diagnósticas clásicas (CIN2 y CIN3) englobadas bajo el término HSIL<sup>(199–202)</sup>. De hecho, ya en la propuesta inicial de LAST<sup>(198)</sup>, se aceptaba añadir, entre paréntesis, la terminología clásica de Richart, lo que permite separar las dos categorías CIN2 y CIN3 englobadas dentro del diagnóstico de HSIL. Por ello, en la reciente clasificación de la OMS de 2020 se recomienda incluir el grado de CIN, tras el diagnóstico principal de HSIL<sup>(152)</sup>. Sin embargo, debe reseñarse la importante subjetividad en la distinción entre CIN2 y CIN3<sup>(203,204)</sup>.

Desde hace ya más de 20 años se ha demostrado que p16, una molécula relacionada con la regulación del ciclo celular está fuertemente sobreexpresada en prácticamente todas las infecciones oncogénicas causadas por VPH<sup>(204–206)</sup>. La sobreexpresión de p16 es altamente específica de las lesiones asociadas a VPH, particularmente de las de alto grado, las cuales son prácticamente siempre positivas,

mientras que es negativa en la inmensa mayoría de las lesiones reactivas. Es importante reseñar que se considera únicamente como sobreexpresión de p16 una positividad difusa en células basales y parabasales (es decir, en el tercio inferior del epitelio) en un área epitelial, aunque ésta pueda ser pequeña<sup>(206)</sup>. Por el contrario, tanto la negatividad absoluta como la positividad parcheada, irregular o en dadero para este marcador se consideran como ausencia de sobreexpresión<sup>(204,205)</sup>. Esta última forma de positividad es frecuente en lesiones de LSIL, y puede observarse también en algunos epitelios cervicales normales<sup>(198,204,205)</sup>. De acuerdo con los criterios establecidos por el grupo de trabajo de LAST<sup>(198)</sup> y corroborados por el grupo de expertos de la OMS<sup>(152)</sup>, p16 tiene un valor fundamental en las siguientes situaciones: a) diagnóstico diferencial entre lesión premaligna oncogénica (HSIL) y los simuladores (metaplasia inmadura, atrofia, cambios reparativos, secciones tangenciales); b) diagnóstico diferencial entre LSIL y HSIL/CIN2 (una tinción positiva apoya HSIL, mientras que una tinción negativa indica LSIL); y c) biopsia interpretada como  $\leq$  LSIL/CIN1 pero con riesgo elevado de que exista una lesión de alto grado (citología con resultado de HSIL, ASC-H o AGC) o prueba VPH positiva para VPH16<sup>(198,204-206)</sup>. p16 se ha mostrado particularmente útil en la identificación de lesiones pequeñas o escasamente representadas en la muestra y en la evaluación de legrados endocervicales<sup>(206)</sup>. A pesar del valor diagnóstico indiscutible de p16, la información pronóstica que p16 aporta sobre el riesgo de progresión de las lesiones de LSIL es limitada<sup>(207)</sup>.

A diferencia de lo que ocurre para las lesiones glandulares intraepiteliales<sup>(155)</sup> o en otras áreas del tracto genital inferior como la vulva<sup>(152)</sup>, no hay evidencia concluyente de la existencia en el cuello uterino de lesiones escamosas precursoras independientes de VPH exista y, por tanto, todas las lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino están incluidas en una única categoría, asociadas a VPH<sup>(152)</sup>. p16 es también muy útil en la distinción entre adenocarcinoma in situ asociado a VPH y las lesiones reactivas o los adenocarcinomas independientes de VPH<sup>(155,208)</sup>.

### 3.4.2. Control de calidad

El estudio histológico se considera el estándar de oro del diagnóstico de las lesiones cervicales sobre el que se fundamenta la conducta clínica. Sin embargo, la biopsia cervical no está exenta de variabilidad inter e intraobser-

vador<sup>(192)</sup>. Estas discrepancias diagnósticas son evidentes incluso entre expertos<sup>(204)</sup>, y son habitualmente menores en los extremos del espectro (biopsias negativas, HSIL-CIN3), y más elevadas en las lesiones intermedias (LSIL-CIN1 y HSIL-CIN2)<sup>(203,204)</sup>. Debido a su posición como estándar de oro del diagnóstico final, no existen criterios claros para establecer un control de calidad. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que la inmunohistoquímica para p16 tiene un papel importante en la implantación de criterios diagnósticos reproducibles y uniformes<sup>(204,205)</sup>. p16 es una herramienta sumamente útil en el diagnóstico de lesiones de cuello uterino, aportando un elemento objetivo con escasa variabilidad interobservador<sup>(198,204,205)</sup> y prácticamente todos los estudios han demostrado que la adición de p16 a la tinción rutinaria de hematoxilina eosina aumenta notablemente la concordancia interobservador en cuanto a la presencia o ausencia de lesión y el grado de consenso en la gradación de dichas lesiones<sup>(204,205)</sup>.

La norma ISO 15189 puede ser una buena herramienta para garantizar el control de calidad en las técnicas que se realizan en un servicio de Anatomía Patológica. La ISO 15189 es una norma especial para los laboratorios clínicos que especifica los requerimientos generales relativos a la competencia y calidad técnica, con requerimientos de gestión y requerimientos técnicos. La consecución de esta norma requiere demostrar que los procedimientos técnicos y diagnósticos del servicio están perfectamente protocolizados y, además, que se llevan a cabo una serie de controles de calidad, que garantizan una excelencia a nivel técnico y diagnóstico<sup>(209)</sup>. En el caso de la patología que nos ocupa, la norma requiere la validación inter-observador de las lesiones en un cierto porcentaje, lo que comporta unos evidentes beneficios en control de calidad.



## ANEXO 1: informe citológico

### NOMENCLATURA SISTEMA BETHESDA 2014

#### TIPO DE MUESTRA:

- Indicar si citología convencional o citología en medio líquido

#### ADECUACIÓN DE LA MUESTRA

- Satisfactoria (indicar presencia o ausencia de células endocervicales/zona de transformación y elementos que parcialmente afecten la calidad como sangre o inflamación).
- Insatisfactoria (razonar):
  - » Muestra rechazada/no procesada
  - » Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria para la evaluación de células epiteliales (razonar)

#### CATEGORIZACIÓN GENERAL (OPCIONAL)

- Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad.
- Anomalías celulares epiteliales: ver interpretación; (especificar células escamosas o glandulares)
- Otra: ver Interpretación y resultados (ej.: células endometriales en mujer  $\geq$  45 años).

#### INTERPRETACIÓN/RESULTADO

##### 1. NEGATIVO PARA LESIONES INTRAEPITELIALES O MALIGNIDAD

##### 2. ANOMALÍAS CELULARES EPITELIALES

##### 3. De células escamosas

- » Células escamosas atípicas
  - Atipia de significado incierto (ASC-US)
  - Atipia, no se puede excluir HSIL (ASC-H)
- » Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL): incluye HPV/displasia leve/CIN1
- » Lesión escamosa de alto grado (HSIL): incluye displasia moderada/severa, CIS; CIN2 y CIN3
  - Con áreas sospechosas de invasión (si sospecha)
- » d. Carcinoma de células escamosas

##### 4. De células glandulares

- » Células glandulares atípicas
  - Células endocervicales (NOS o especificado en comentario)
  - Células endometriales (NOS o especificado en comentario)
  - Células glandulares (NOS o especificado en comentario)
- » Células glandulares con atipias a favor de neoplasia
  - Células endocervicales
  - Células glandulares
- » Adenocarcinoma in situ
- » Adenocarcinoma
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterino
  - no especificado (NOS)

#### OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

## 4. Conducta clínica basada en el riesgo ante resultados anormales de las pruebas de cribado

Las guías de cribado del CCU y de conducta clínica ante resultados anormales se han basado durante muchos años en los resultados de la citología<sup>(210,211)</sup>. 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. La presente guía representa un cambio de paradigma ya que, de acuerdo con los nuevos estándares, se propone que la conducta clínica se fundamente en la estimación del riesgo inmediato y a los 5 años de tener o desarrollar una lesión de HSIL/CIN3+<sup>(6,212,213)</sup>.

### 4.1. CONDUCTA CLÍNICA BASADA EN EL RIESGO DE HSIL/CIN3+

La conducta clínica basada en el riesgo de HSIL/CIN3+ se fundamenta en el principio de “*Equal management of equal risks*” (misma conducta clínica para el mismo nivel de riesgo). De esta manera, por ejemplo, la indicación de realizar una colposcopia se determina estableciendo un umbral de riesgo inmediato de HSIL/CIN3+, por encima del cual debe realizarse la prueba. Las estimaciones de riesgo se han obtenido de los estudios realizados sobre el cribado citológico y la prueba VPH en el seguimiento a largo plazo recientemente presentados en las guías de la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP)<sup>(6)</sup>.

La conducta clínica basada en el riesgo depende de tres elementos: 1) los riesgos estimados según el resultado de las pruebas realizadas y los antecedentes personales, 2) el umbral o nivel de riesgo elegido para cada actuación, y 3) la conducta propuesta para cada uno de los umbrales establecidos. Este planteamiento implica, además de valorar los resultados de las pruebas de cribado, tener en cuenta otros factores modificadores del riesgo de HSIL/CIN3+ como pueden ser la historia de cribado previo o bien del genotipo VPH. Esta perspectiva permite ofrecer una conducta más dirigida a cada mujer valorando su riesgo individual de HSIL/CIN3+.

Otra ventaja de la conducta clínica basada en riesgo es la consistencia y simplicidad a largo plazo. El creciente

número de pruebas disponibles, tanto en el cribado como en el *triage* (citología, ADN del VPH, genotipado, ARN del VPH, tinción dual, etc.), permite una mejor aproximación al riesgo, pero comporta una mayor complejidad en la toma de decisiones. A largo plazo, mantener la proliferación de algoritmos clínicos que cubran todas las combinaciones posibles sería inmanejable y clínicamente impracticable. La conducta clínica basada en riesgo proporciona el marco necesario para garantizar que las guías de cribado sean coherentes y estén basadas en la evidencia sin aumentar excesivamente la complejidad.

Para facilitar la comprensión y simplificar la toma de decisiones clínicas, los algoritmos de la presente guía se muestran según los resultados de las pruebas de cribado, pero además incorporan el principio rector de “*equal management of equal risks*” por lo que dichos riesgos se explicitan en la justificación de todas las recomendaciones propuestas. En el futuro, a medida que se disponga de más información sobre las estimaciones de riesgo ante diferentes situaciones clínicas, la guía de la AEPCC deberá adaptarse para incluir modificadores del riesgo como el antecedente de vacunación VPH o la incorporación de nuevas pruebas (tinción dual con p16/ki67, metilación, u otros biomarcadores), etc.

### 4.2. DETERMINANTES DEL RIESGO DE HSIL/CIN3+: HISTORIA PREVIA DE CRIBADO, RESULTADO DE LA CITOLOGÍA, PRUEBA VPH, GENOTIPADO Y COLPOSCOPIA

Actualmente el riesgo de desarrollar HSIL/CIN3+ está calculado principalmente en base a los resultados de las pruebas de cribado y *triage* actuales (detección de VPH y citología), pero también por los resultados del cribado previo (citología, resultados de la colposcopia, biopsias, y tratamientos en caso de haberse realizado)<sup>(213)</sup>.

En un futuro próximo se ampliarán las tablas de riesgo con nuevas variables modificadoras de riesgo a medida que

estén disponibles (como el estado vacunal y la edad de vacunación). A medida que se pueda conocer el riesgo asociado a cada variable se podrán modificar los algoritmos para ajustar la estimación individual de riesgo y la conducta clínica.

Además, será fundamental disponer de datos específicos de cada población para definir con mayor exactitud una estrategia de cribado. En la literatura se describen variaciones en la estimación del riesgo dependiendo de la población estudiada. Por ejemplo, en mujeres con citología ASC-US y prueba de VPH positiva, el riesgo de desarrollar HSIL/CIN3+ en un periodo de 3 años en el Reino Unido fue aproximadamente del 10%<sup>(214)</sup>. En cambio en mujeres de Estados Unidos el riesgo a 5 años fue del 7,3%, respectivamente<sup>(213)</sup>.

#### 4.2.1. Riesgo según el resultado de la prueba de cribado

El resultado de la prueba de cribado como dato aislado permite estimar el riesgo de HSIL/CIN3+. Una prueba de cribado VPH negativa implica un riesgo muy bajo de tener (o desarrollar) HSIL/CIN3+. Datos de la Cohorte Kaiser Permanente de Estados Unidos, calcularon un riesgo inmediato y a 5 años de 0,01% y 0,14%, respectivamente. En los casos con prueba VPH negativa y citología HSIL+ el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ fue de 25% (umbral de riesgo claramente indicativo de colposcopia). Sin embargo, esta última situación es muy infrecuente en la práctica clínica (0,01% de los casos)<sup>(213)</sup>.

En cambio, una prueba VPH positiva, implica un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ del 2,1% si la citología réflex es negativa y del 49% si la citología muestra HSIL+<sup>(213)</sup>. En general, el riesgo de HSIL/CIN3+ es mayor entre las mujeres que participan por primera vez en el cribado con prueba VPH (independientemente de la edad). La justificación radica en que la primera ronda de cribado detecta los casos HSIL/CIN3+ prevalentes, y por tanto reduce el riesgo de HSIL/CIN3+ para las siguientes rondas (que únicamente detectarán las lesiones nuevas o incidentes)<sup>(69)</sup>.

En rondas subsiguientes disminuye el número de mujeres con resultado positivo, lo que implica una disminución del número de mujeres remitidas a colposcopia<sup>(6)</sup>.

#### 4.2.2. Riesgo según el resultado del genotipo VPH

El resultado del genotipo del VPH también aporta información sobre el riesgo de desarrollar HSIL/CIN3+ y por tanto afecta la conducta clínica. Las mujeres con infección VPH16/18, tienen un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ superior a las mujeres infectadas por otros tipos de alto riesgo<sup>(210,215,216)</sup>.

Datos de la Cohorte Kaiser Permanente de Estados Unidos estimaron que el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ en las mujeres con infección VPH16 y citología negativa era del 5,3%<sup>(5,212)</sup>. Sin embargo, mujeres con infección por otros tipos de alto riesgo diferentes del VPH16/18 con citología negativa, ASC-US y LSIL, presentaron un riesgo de HSIL/CIN3+ inmediato del 1,3%, 2,8% y 3,7%, respectivamente, y un riesgo a 5 años de 2,2%, 4,0% y 4,7%, respectivamente. Si la infección por otros tipos de VPH (no 16/18) se asocia a citología ASC-H y AGC el riesgo inmediato se sitúa en el 11% y 5,4%, respectivamente<sup>(6)</sup>. Las mujeres con prueba VPH positiva (independientemente del genotipo VPH) y citología de HSIL+ tienen un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ superior al 30%, y las que tienen VPH16 positivo y citología HSIL tienen un riesgo del 60%<sup>(6)</sup>.

#### 4.2.3. Riesgo según la historia previa de cribado

El resultado de la prueba VPH en el cribado previo también influye en el riesgo de HSIL/CIN3+ subyacente. Tener una prueba VPH negativa previa y un resultado positivo en la prueba de cribado actual sugiere una infección nueva, lo que supone un menor riesgo de HSIL/CIN3+ que si se trata de una infección persistente<sup>(213)</sup>. Por tanto, un antecedente de prueba VPH negativa previa reduce de forma significativa el riesgo de HSIL/CIN3+ en las sucesivas rondas de cribado. Por el contrario, un antecedente de VPH positivo aumenta el riesgo, incluso cuando el resultado de la citología concomitante es normal.

Datos de la Cohorte Kaiser Permanente sobre mujeres con prueba VPH positiva y citología normal, ASC-US o LSIL en las que se desconocía la historia previa de cribado mostraron un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ de 2,1% 4,4% y 4,3%, respectivamente. Sin embargo, estos riesgos fueron del 0,74%, 2,0% y 2,1%, respectivamente en las mujeres

que tenían una prueba VPH negativa en el cribado anterior<sup>(213)</sup>.

Es importante destacar que un resultado previo de citología normal proporciona una reducción del riesgo posterior de HSIL/CIN3+ relativamente menor en comparación con un VPH negativo previo. Por tanto, el antecedente de cribado previo con citología como prueba única (sin co-test), no modifica las recomendaciones de manejo clínico posteriores<sup>(213)</sup>.

#### 4.2.4. Riesgo según el seguimiento y la colposcopia

El resultado de las pruebas de seguimiento realizadas en los intervalos estipulados o el resultado de las colposcopias y biopsias realizadas por resultados anormales en las pruebas de cribado son factores que influyen en el riesgo de HSIL/CIN3+. El antecedente de una colposcopia previa debe tenerse también en cuenta en la estimación de riesgo de HSIL/CIN3+. Por ejemplo, ante una colposcopia/biopsia realizada por un resultado anormal de bajo grado (citología LSIL, o prueba VPH positiva con citología normal o ASC-US), que descarte HSIL/CIN2+, el riesgo en caso de persistencia de estas alteraciones en los controles siguientes se reduce notablemente. Este riesgo todavía es menor si en el seguimiento la prueba VPH es negativa<sup>(213)</sup>.

En cambio, el antecedente de tratamiento por HSIL/CIN2+ aumenta el riesgo de lesión. La mayoría de las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3 presentan un resultado negativo en la primera prueba VPH realizada durante el seguimiento (82,3% según datos de la Cohorte Kaiser Permanente), y presentan un riesgo inmediato y a 5 años de HSIL/CIN3+ de 0,34% y 2,0% respectivamente. A medida que transcurre el seguimiento, si el resultado es negativo, el riesgo de persistencia/recurrencia de lesión va disminuyendo<sup>(213)</sup>.

### 4.3. UMBRALES DE RIESGO Y ACTITUD CLÍNICA

La conducta clínica basada en riesgo se fundamenta en el establecimiento de unos umbrales o niveles de riesgo de actuación clínica basados en las estimaciones de riesgo de HSIL/CIN3+ inmediato (probabilidad de tener HSIL/ CIN3+ clínicamente detectable si se realiza una colposcopia en aquel momento). Cada nivel de riesgo comporta una ac-

tuación clínica concreta, de modo que siguiendo la premisa de “*Equal Management of Equal Risk*”, a todas las mujeres con un mismo nivel de riesgo, se les debe realizar la misma conducta clínica.

La estratificación personalizada del riesgo a través del cálculo del riesgo inmediato de desarrollar HSIL/CIN3+ se traduce en diferentes actuaciones clínicas, que pueden resumirse en:

- Retorno al cribado rutinario
- Seguimiento en un periodo variable de tiempo mediante repetición de prueba(s) (prueba VPH con o sin citología).
- Derivación a colposcopia.

#### 4.3.1. Umbral para el retorno al cribado rutinario

Estudios de seguimiento que incluyen un gran número de mujeres muestran que, ante una prueba VPH negativa el riesgo de HSIL/CIN3+ a 5 años es menor de 0,15% y ante una citología negativa es menor de 0,25%. Este nivel de riesgo se considera bajo y representaría el umbral de retorno a la siguiente ronda de cribado. El riesgo a 5 años de HSIL/CIN3+ en mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa es del 0,5%, (riesgo equivalente al que presentan mujeres con citología normal) por lo que en estos casos la conducta clínica aceptada es realizar seguimiento a los 3 años.

#### 4.3.2. Umbral para el seguimiento con pruebas sin colposcopia

Las pruebas de cribado con alteraciones de bajo grado se asocian a un riesgo de HSIL/CIN3+ a 5 años entre >0,5% y 4%. Este nivel de riesgo no justifica la realización de una colposcopia, se recomienda realizar un control al año mediante co-test. Este nivel de riesgo engloba a las mujeres con pruebas de VPH positivo (no genotipado) y citología (*triage*) negativa; VPH no 16/18 y citología (*triage*) negativa, ASC-US o LSIL; y citología LSIL y VPH (*triage*) negativo.

#### 4.3.3. Umbral para la realización de colposcopia

No existe un acuerdo unánime sobre el umbral para remitir una mujer a colposcopia. La presente Guía propone un umbral de riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ del 5% para la

Figura. Diagrama de flujo de las actuaciones clínicas

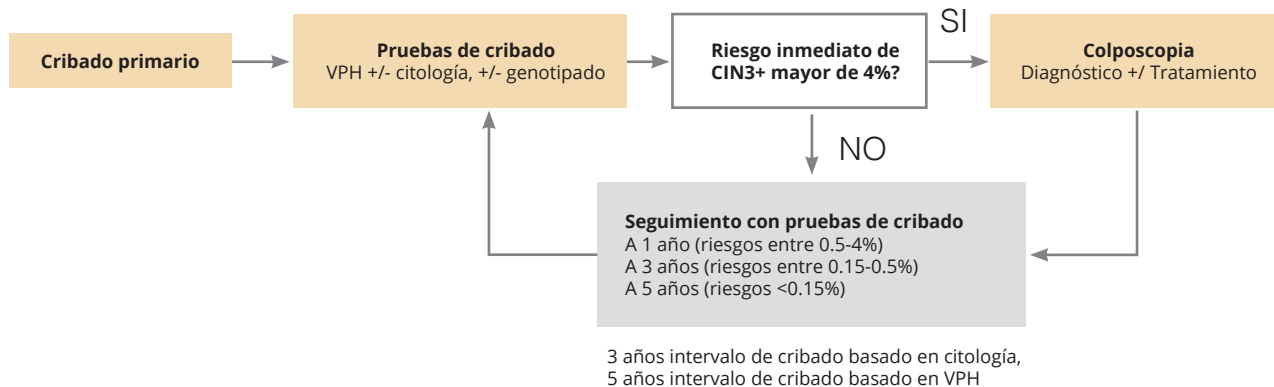


Tabla 12. Niveles de riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ y correspondencia con la actuación clínica recomendada en esta guía.

| Riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ | Resultados de pruebas de cribado   | Actuación clínica según umbral de riesgo                 |
|--------------------------------|--|--|
| ≥ 25%                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Citología HSIL o ASC-H, ACG, AIS o carcinoma (independientemente de resultado de la prueba VPH)</li> </ul>  | <b>Colposcopia</b>                                       |
| ≥ 10 - 25%                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL</li> </ul>  |  |
| ≥ 5 - 10%                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa</li> <li>VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL</li> </ul>   |  |
| ≥ 0,5 - 5%                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) negativa</li> <li>VPH no 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa, ASC-US o LSIL</li> <li>Citología LSIL y VPH (<i>triage</i>) negativo</li> </ul> | <b>Seguimiento</b> con pruebas de cribado (en 1 año)     |
| ≥ 0,15 - 0,5%                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Citología (cribado) negativa</li> <li>Citología ASC-US y VPH (<i>triage</i>) negativo</li> </ul>  | <b>Seguimiento</b> con pruebas de cribado (a los 3 años) |
| < 0,15%                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>VPH (cribado) negativo</li> </ul>   | <b>Cribado rutinario</b>                                 |

realización de colposcopia. Este riesgo es un umbral de consenso tomado en base a los datos recientemente presentados sobre las cohortes del Kaiser Permanente<sup>(5,212,213)</sup>, así como en los recursos disponibles, la práctica clínica de nuestro entorno, y la conducta clínica frente resultados de referencia (como ASC-US con VPH positivo para tipos de alto riesgo sin historia de cribado previo conocida) (tabla 12).

#### 4.4. COLPOSCOPIA BASADA EN EL RIESGO DE HSIL/CIN3+.

Las mujeres derivadas a colposcopia por resultados anormales en las pruebas de cribado presentan diferentes riesgos de tener o desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado en el cuello del útero (HSIL/CIN2+).

El riesgo de lesión varía en función de los resultados de las pruebas de cribado que motivan la derivación a colposcopia. El riesgo de HSIL/CIN2+ subyacente puede estimarse antes de la evaluación colposcópica combinando la información proporcionada por el resultado de la(s) prueba(s) de cribado (citología y/o detección del VPH con o sin genotipado)<sup>(6,217,218)</sup>.

### Recomendación

- Antes de realizar una colposcopia debe valorarse el riesgo de HSIL/CIN2+ subyacente en base a los resultados de la(s) prueba(s) de cribado.
- La impresión colposcópica también debe tenerse en cuenta en la valoración del riesgo de la paciente de presentar una lesión HSIL/CIN2+.

Tanto los resultados de las pruebas de cribado como la impresión colposcópica se deben considerar a la hora de realizar la toma de biopsias (nivel de evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Los resultados anormales de las pruebas de cribado condicionan, con frecuencia, la realización de la colposcopia y la(s) biopsia(s). Tanto la colposcopia como la realización (y el número) de biopsias, además pueden optimizarse en función del riesgo de lesión subyacente<sup>(6,73,217)</sup>.

La tabla 13 muestra el riesgo de HSIL/CIN2+ en función de los resultados de las pruebas de cribado y seguimiento<sup>(6,73,213,217,219,220)</sup>.

Además, añadir a esta valoración la información proporcionada por la impresión colposcópica nos ayuda a estimar en cada caso concreto el riesgo de presentar HSIL/CIN2+ y orienta la necesidad de realizar una o múltiples biopsias, incluyendo (o no) la realización de biopsias no dirigidas dentro de la zona de transformación<sup>(73,213,217,221)</sup>. El término “biopsia no dirigida” (o biopsia random) designa las biopsias de cuello uterino tomadas dentro de la zona de transformación a pesar de una impresión colposcópica normal (sin áreas acetoblancas, o con anomalías  $\leq$  grado 1 que sugieran SIL/CIN)<sup>(73)</sup>.

Con el fin de guiar la conducta clínica en el momento de

la evaluación de la colposcopia, un reciente metanálisis evaluó los estratos de riesgo en base a la combinación de resultados de citología, genotipado de VPH 16 y/o 18, y la impresión de la colposcopia<sup>(221)</sup>. Este trabajo mostró que las mujeres con citología <HSIL, VPH16/18 negativo y con una impresión colposcópica normal (sin lesiones acetoblancas) tenían un riesgo bajo de presentar una lesión premaligna subyacente (<2% para HSIL/CIN2 + prevalente, y <0,5% de HSIL/CIN3+). En cambio, las mujeres con al menos dos de los siguientes resultados: citología HSIL, VPH 16 o VPH 18 positivo, y/o cambios de grado 2 en la colposcopia, tenían un riesgo elevado (29%-53% para HSIL/CIN3 +). Por otra parte, las mujeres que presentaban los tres resultados presentaban el mayor riesgo de HSIL/CIN3 + (> 70% de riesgo)<sup>(221)</sup>. En base a estos resultados es posible establecer tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo<sup>(73,213,221)</sup>.

La tabla 14 muestra los grupos con riesgo de HSIL/CIN según la citología, las pruebas de VPH y la colposcopia. La definición de estos tres niveles de riesgo puede guiar el manejo de la colposcopia y la práctica de la biopsia.

En base a la evidencia actual, diferentes sociedades científicas han publicado nuevos estándares de colposcopia y pautas de gestión basadas en el riesgo para los grupos de mujeres de menor y mayor riesgo según los resultados de las pruebas de cribado (citología, VPH e impresión de colposcopia)<sup>(73,217,222)</sup>. Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de cribado y la evaluación de la colposcopia, podría evitarse la toma de biopsias en mujeres consideradas de “bajo riesgo”, ya que tienen una baja probabilidad de HSIL/CIN2+ subyacente<sup>(6,223)</sup>. Las conclusiones del metaanálisis de Silver et al.<sup>(221)</sup> respaldan la recomendación de evitar la realización de biopsias no dirigidas en estas mujeres. En cambio, en las mujeres con citología HSIL y VPH16 y/o 18, que presentan una colposcopia anormal, incluso si esta no sugiere HSIL/CIN2+ (áreas acetoblancas compatibles con metaplasia u otras anomalías menores), cabe considerar la realización de biopsia(s) cervical(s) con el fin de evitar el infradiagnóstico de HSIL/CIN2+. Además, en este grupo de alto riesgo, podría considerarse el beneficio de tomar biopsias aleatorias dentro de la zona de transformación (incluso de áreas epiteliales no claramente anormales), ya que podrían aumentar la detección de lesiones HSIL/CIN2+. Una vez más, los resultados del trabajo de Silver et al.<sup>(221)</sup> respaldan esta recomendación: riesgo de HSIL/CIN 2+ subyacente de 60%-85% y de HSIL/CIN3+ de 29-57% para la mayoría de las mujeres con al menos

Tabla 13. Riesgo de lesión premaligna en función de los resultados de las pruebas de cribado

| Escenario clínico                     |                             | Riesgo de HSIL/CIN3+                                     |
|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| Prueba VPH                            | Citología                   |  |
| Negativo (cribado primario)           | No realizado/desconocido    | <0,15% en 5 años   |
| Negativo (cribado primario)           | ASC-US/LSIL                 | 0,4% - 2,0% en 5 años                                    |
| Negativo (seguimiento de LSIL)        | Negativo                    | 0,5% - 3,2% en 5 años                                    |
| No realizado/desconocido              | Negativo (cribado primario) | 0,7% - 2,0% riesgo inmediato;<br>2,0% - 4,8% en 5 años   |
| Positivo (cribado primario)           | Negativo/ASC-US/LSIL        | 2,0% - 4,5% riesgo inmediato;<br>3,8% - 7,3% en 5 años   |
| Positivo (seguimiento de LSIL)        | Negativo/ASC-US/LSIL        | 2,6% - 7,9% riesgo inmediato;<br>6,6% - 9,5% en 5 años   |
| No realizado/desconocido              | LSIL (cribado primario)     | 10,0% - 14,0% riesgo inmediato                           |
| Positivo 16 y/o 18 (cribado primario) | Negativo/ASC-US/LSIL        | 5,5% - 11,0% riesgo inmediato;<br>9,0%-12,0% en 5 años   |
| Positivo (cribado primario)           | HSIL/ASC-H/ACG              | 25,0-49,0%% riesgo inmediato;<br>33,0%-53,0% en 5 años   |
| Positivo 16 y/o18 (cribado primario)  | HSIL/ASC-H/ACG              | 28,0% - 60% riesgo inmediato;<br>33,0% - 64,0% en 5 años |

VPH: Virus del Papiloma Humano; ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto (atypical squamous cells of undetermined significance); LSIL: lesión escamosa de bajo grado (del inglés low-grade squamous intraepithelial lesión); HSIL: lesión escamosa de alto grado (del inglés: high-grade squamous intraepithelial lesión); CIN3: neoplasia cervical intraepitelial grado 3 (del inglés: cervical intraepithelial neoplasia grade 3); ASC-H: células escamosas atípicas que no pueden descartar lesión de alto grado subyacente (del inglés: atypical squamous cells-cannot exclude high grade squamous epithelial lesions); AGC: células glandulares atípicas (del inglés: atypical glandular cells); AIS: adenocarcinoma in situ

\* El riesgo varía principalmente en función de los resultados de las pruebas de cribado realizadas. Si es negativo, el riesgo de HSIL / CIN3 inmediato es bajo. Si los resultados no están disponibles o son desconocidos, el riesgo debe considerarse moderado. Fuentes: (Silver et al., 2018; AEPC-Guía 2018; Egemen et al., 2020 )<sup>(73,213,221)</sup>.

Tabla 14. Nivel de riesgo de HSIL en función de la citología, el genotipo de VPH y la colposcopia\*

| Nivel de riesgo   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>Bajo riesgo</b><br/>(Presencia de los tres criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citología &lt; HSIL</li> <li>• No VPH 16/18</li> <li>• Colposcopia normal</li> </ul>  | <p><b>Riesgo intermedio</b><br/>(casos no incluidos en los otros dos grupos).</p> | <p><b>Alto riesgo</b><br/>(presencia de al menos dos de los criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citología HSIL, AGC o ASC-H</li> <li>• VPH 16 y/o18</li> <li>• Colposcopia con cambios grado 2</li> </ul> |
| <p>VPH: Virus del Papiloma Humano; HSIL: lesión escamosa de alto grado (del inglés: high-grade squamous intraepithelial lesión); AGC: células glandulares atípicas (del inglés: atypical glandular cells); ASC-H: células escamosas atípicas que no pueden descartar lesión de alto grado subyacente (del inglés: atypical squamous cells-cannot exclude high grade squamous epithelial lesions).</p> <p>(Fuente: AEPCC-Guía 2018 (73))</p> |   |  |

dos resultados positivos. En mujeres de alto riesgo, en las que se realizan biopsias múltiples y estas son negativas, es obligatorio asegurar un seguimiento estricto (por ejemplo cada 6 meses) de la paciente<sup>(224)</sup> y, si los resultados anormales (citología HSIL y/o colposcopia con cambios de grado 2 con biopsias negativas) persisten en el seguimiento, sería aceptable la realización de una terapia escisional tipo 3<sup>(73,184,224,225)</sup>.

Por o-tro lado, el tratamiento escisional sin confirmación histológica podrían plantearse en casos muy seleccionados, con un riesgo muy alto de HSIL/CIN3+ subyacente<sup>(6,213,217,226)</sup> y dificultades para obtener la confirmación previa al tratamiento. Las recomendaciones para el tratamiento sin confirmación histológica deben valorarse en cada área no sólo en función del riesgo de la paciente, y la posibilidad de pérdida del seguimiento, sino también de la posibilidad de que la paciente sea evaluada en una unidad especializada de colposcopia, así como de la accesibilidad y disponibilidad de un laboratorio de anatomía patológica.

La principal ventaja de este enfoque basado en la estratificación del riesgo es que la evaluación colposcópica y la realización de biopsias se adaptan de forma individualizada. Con esta estratificación del riesgo el colposcopista puede no realizar biopsia (en casos con mujeres de bajo riesgo) o, por el contrario, realizar, en casos muy puntuales, un tratamiento escisional sin confirmación histológica (cuando el riesgo de lesión premaligna es muy alto y sea difícil obtener la confirmación histológica). En los casos de riesgo intermedio, está indicado realizar biopsias dirigidas. Además, debe considerarse individualmente el beneficio de las biopsias no dirigidas en áreas acetoblancas mínimas o incluso en los casos con colposcopia normal y riesgo intermedio/alto<sup>(73,217,227)</sup>.

### Conducta clínica

- Realizar biopsias dirigidas en mujeres con riesgo bajo o intermedio de HSIL/CIN2+
- Realizar biopsias múltiples y valorar la necesidad de biopsias no dirigidas dentro de la zona de transformación en mujeres de riesgo elevado de HSIL/CIN2+

## 5. Conducta ante resultados anormales de la prueba VPH. Métodos de *triage*

### 5.1. PRUEBA VPH POSITIVA. SIGNIFICADO CLÍNICO

El cribado primario con VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de HSIL/CIN2+, pero presenta una menor especificidad. Esto significa que un elevado porcentaje de mujeres con prueba VPH positiva no presentan lesiones premalignas o CCU. Por tanto, es imprescindible realizar a todas las mujeres con prueba VPH positiva una prueba de *triage* que permita identificar a las mujeres con mayor riesgo de HSIL/CIN2+ (estas mujeres son las que deben remitirse a colposcopia)<sup>(148,228)</sup>. No realizar una prueba de *triage* y remitir a todas las mujeres con prueba VPH positiva a colposcopia implica un riesgo elevado de sobrediagnóstico/sobretretamiento y sobrecoste asociado a la detección de lesiones VPH productivas (sin riesgo de progresión)<sup>(9,107,148)</sup>.

En España la prevalencia de VPH en mujeres entre los 35 y 65 años está en torno al 5-10% en función de la prueba utilizada y la población estudiada<sup>(116)</sup>. Esto significa que en cribado primario con prueba VPH deberíamos realizar una prueba de *triage* aproximadamente a 1 de cada 10 mujeres. La elección de las pruebas de *triage* en mujeres VPH positivas debe tener en cuenta: 1) el riesgo asumible de HSIL/CIN3+ a corto plazo (2-3 años), 2) el rendimiento (eficacia y efectividad) de dichas pruebas en la detección de lesiones premalignas y 3) la disponibilidad y eficiencia en un determinado entorno sanitario.

Se asume que ninguna estrategia de cribado garantiza el 100% de protección frente al CCU y que en su elección se persigue conseguir un equilibrio adecuado entre beneficios y riesgos. Por ello, los distintos países o guías clínicas aceptan diferentes estrategias de *triage* y establecen diferentes umbrales de riesgo para definir la conducta clínica en pacientes con cribado anormal (remitir a colposcopia, tratar a las pacientes o realizar un seguimiento más o menos intensivo)<sup>(109,149,229-231)</sup>.

### 5.2. MÉTODOS DE TRIAGE DE LAS PACIENTES CON PRUEBA VPH POSITIVA

El cribado basado en la prueba VPH permite aumentar la sensibilidad para la detección de lesiones HSIL/CIN3+. Sin embargo, esta estrategia hace indispensable la utilización de pruebas de *triage* que permitan aumentar la especificidad del cribado, seleccionando, entre las mujeres con una prueba VPH positiva, aquellas con un riesgo mayor del 5% de tener o desarrollar HSIL/CIN3+. Este subgrupo de mujeres son las que se benefician de una colposcopia.

En los últimos años, se han estudiado diferentes pruebas moleculares dirigidas al *triage* con resultados prometedores. Sin embargo, actualmente todavía no existe acuerdo sobre qué pruebas deberían realizarse y qué estrategia de cribado sería la más apropiada en nuestro país.

El planteamiento de un cribado basado en riesgo implica que la selección concreta de la prueba no sea tan relevante siempre que se cumpla la premisa de “*equal risk equal management*” (conducta clínica similar en mujeres con el mismo riesgo de HSIL/CIN3+). Ante este nuevo escenario de cribado resulta prioritario conocer el riesgo de HSIL/CIN3+ (inmediato y a largo plazo), que deriva de cada resultado de las pruebas moleculares. El riesgo de cada prueba molecular concreta se está evaluando actualmente y representa una prioridad para conseguir una estrategia de cribado más eficiente.

#### 5.2.1. Citología cervical

La citología cervical se ha propuesto como prueba de *triage* debido a su elevada especificidad. Idealmente la citología debería realizarse con el material sobrante de la muestra obtenida para la determinación del VPH (citología *réflex* en medio líquido)<sup>(231)</sup>. De esta forma se evita realizar una nueva visita y se reducen los costes.

### Recomendación

Realizar una citología réflex a las mujeres con cribado primario VPH positivo (opción aceptable) (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Aunque no hay un consenso unánime sobre cual es la mejor prueba para aumentar la especificidad del VPH (citología, genotipado parcial, tinción dual p16/ki67, determinación de ARNm), hasta la fecha, la citología es la prueba que dispone de mayor evidencia sobre su validez como estrategia de *triage*<sup>(45)</sup>.

Por esta razón, la citología, sola o en combinación con el genotipado parcial, son los métodos de *triage* recomendados en las guías clínicas europeas<sup>(2)</sup> y americanas<sup>(108)</sup>. Holanda fue el primer país europeo en implantar un programa nacional de cribado poblacional con prueba VPH (inicio del programa en 2017). Su estrategia de *triage* consiste, precisamente en realizar una citología réflex a las mujeres con prueba VPH positiva<sup>(229)</sup>.

La citología como *triage* en los casos con un resultado VPH positivo permite estratificar el riesgo de tener o desarrollar una lesión premaligna o CCU, a la vez que evita un exceso de colposcopias y biopsias. Además, la estratificación de riesgo en base a la citología resulta familiar a los colposcopistas, ya que hasta ahora los programas de cribado se han basado en esta prueba.

Aproximadamente el 50% de las mujeres VPH positivas presentan una citología con resultado de ASC-US. La indicación de remitir a estas mujeres a colposcopia debe contemplar varios factores como los resultados del cribado anterior, la disponibilidad de genotipado, etc. Diversos estudios muestran una tasa de derivación a colposcopia después de una citología de *triage* del 33-38% en la primera ronda de cribado<sup>(110,232,233)</sup>.

Aproximadamente el 40% las mujeres con citología de *triage* normal negativizan el VPH durante el primer año. Evitar la derivación inmediata a colposcopia en estos casos disminuye el riesgo de sobret ratamiento de lesiones regresivas. Además, el cribado primario con VPH y citología de *triage* se muestra eficaz en la reducción de la incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino<sup>(40,232)</sup>.

## 5.2.2. Genotipado VPH

El riesgo de desarrollar lesiones con capacidad de transformación varía enormemente entre los diferentes tipos de VPH. Entre los 14 tipos de VPH asociados a lesiones premalignas y CCU, los genotipos 16 y 18 son los que presentan mayor capacidad de persistencia y por tanto mayor riesgo oncogénico (entre ambos causan el 70% de todos los casos de CCU)<sup>(1-4)</sup>. Por este motivo, la detección específica de los genotipos de VPH ha demostrado tener un valor independiente como factor asociado a riesgo de progresión a HSIL/CIN2+<sup>(9)</sup>. Actualmente, la mayoría de las pruebas VPH comercializadas y validadas informan del genotipado para los tipos 16/18.

### Recomendación

- Realizar genotipado VPH 16/18 para el *triage* de las mujeres con prueba VPH positiva (opción aceptable) (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).
- Remitir a colposcopia a las mujeres con VPH 16 y/o VPH 18 positivo (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

La identificación de un VPH tipo 16 supone un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ suficientemente elevado como para justificar la colposcopia incluso en mujeres con citología negativa. El riesgo de HSIL/CIN3+ en mujeres con VPH tipo 18 es menos elevado, sin embargo, el desproporcionado incremento de riesgo de CCU asociado a este genotipo justifica también la colposcopia inmediata<sup>(5)</sup>.

Además, la presencia de infección VPH 16 o 18 suponen un incremento de riesgo de progresión futura de HSIL/CIN. Un estudio con seguimiento superior a los 10 años muestra que las mujeres VPH 16 y 18 positivas tienen un riesgo acumulado de progresión a HSIL/CIN2+ del 20,7% y del 17,7% respectivamente. Este riesgo, considerando los otros tipos de VPH no 16/18, es del 3%<sup>(234)</sup>. En esta misma línea, otro estudio observacional prospectivo sobre más de 11.000 mujeres seguidas durante 7 años evidencia un riesgo acumulado de progresión a HSIL/CIN3+ para mujeres con infección prevalente por VPH 16, 18, y para el resto de los tipos de alto riesgo del 25%, 11%, y 10%, respectivamente<sup>(235)</sup>.

Las mujeres positivas para HPV16 o 18, con citología normal también presentan un riesgo incrementado de progresión a HSIL/CIN2+ a los tres años del 19,8%, mucho mayor que el 7,9% que tienen las mujeres con infecciones por otros VPH-AR<sup>(236,237)</sup>.

En un estudio publicado en nuestro medio las mujeres con infección por VPH16 o 18 en las que se descartó HSIL/CIN presentaron tras dos años de seguimiento un riesgo acumulado de desarrollar HSIL/CIN2+ del 16%<sup>(238)</sup>.

El aclaramiento viral y normalización citológica en estas mujeres era muy inferior si tenían una infección VPH16 o 18 respecto a las que tenían infecciones por otros genotipos de alto riesgo (36,3% vs. 60,7%).

Todas estas evidencias justifican realizar una colposcopia a las mujeres con infección VPH 16/18. Esta estrategia ha demostrado en algunos estudios ser coste-efectiva y permitir una estratificación más eficiente de las pacientes con infección VPH<sup>(214,229,239–241)</sup>.

### 5.2.3. Prueba de ARNm E6/E7

Las pruebas de detección del VPH se clasifican en función del tipo de ácido nucleico que se detecta (ADN o ARN). La mayoría de los estudios sobre pruebas de VPH en cribado utilizan las pruebas de detección del ADN. Sin embargo, en los últimos años, múltiples estudios apuntan a la utilidad de la detección del ARN tanto como herramienta de cribado primario como en el *triage* de mujeres con alteraciones citológicas o en el seguimiento postratamiento.

Mientras la identificación del ADN indica “presencia” del VPH, la detección del ARN informa de “actividad” viral. La detección del ARNm viral indica la presencia un VPH biológicamente activo, es decir, con mayor probabilidad de generar una lesión premaligna<sup>(146)</sup>.

Como prueba de cribado primario, la detección de ARNm de los oncogenes virales E6/E7, ha demostrado una sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ equiparable, o discretamente inferior, a las pruebas de ADN y una mejor especificidad<sup>(242–248)</sup>. El principal problema con las pruebas de ARNm, radica en la dificultad para establecer qué intervalos de cribado deberían plantearse con esta prueba. Debido a la discreta disminución global de la sen-

sibilidad de la prueba de ARNm, no es posible asumir que el intervalo de 5 o más años entre rondas de cribado pueda considerarse seguro, tal como ocurre con las pruebas de ADN.

Existen muy pocos estudios que evalúen seguimientos de cohortes de más de 5 años<sup>(243,246)</sup>, y presentan resultados discordantes: mientras que algunos no hallan diferencias significativas entre las pruebas de ARN y ADN<sup>(243)</sup>, otros encuentran que las pruebas de ADN presentan una mejor sensibilidad en el seguimiento longitudinal de las pacientes con pruebas de detección inicialmente negativas<sup>(246)</sup>.

La prueba de ARNm se ha evaluado también como herramienta de *triage* de mujeres con anomalías citológicas menores (ASC-US y LSIL) y se ha comparado su sensibilidad y especificidad con la prueba de ADN. Los estudios realizados muestran, de nuevo una sensibilidad similar o discretamente inferior de las primera respecto la detección de ADN del VPH<sup>(244,249–251)</sup>. No hay evidencia que, como prueba de *triage* en estos casos, detección del ARNm mejore la especificidad para la detección de HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ en comparación con las pruebas de detección de ADN<sup>(244,249–251)</sup>.

### 5.2.4. Tinción dual p16/Ki67

La tinción dual para p16/Ki67 está actualmente comercializada (CINtec Plus) y tiene la aprobación de la FDA para ser utilizada como *triage* en los programas de cribado del CCU basados en la detección de VPH. Es una técnica inmunocitoquímica que se realiza sobre citología líquida y permite detectar células con expresión simultánea de p16INK4a (p16), una proteína que interviene en el control de ciclo celular, y Ki67, una proteína de expresión nuclear que se expresa en las células en fase de proliferación.

Cuando una infección por VPH de alto riesgo presenta un aumento de la expresión del oncogén viral E7, éste se une a la proteína celular pRb y, mediante un mecanismo de feedback negativo, induce una sobreexpresión de p16 en el núcleo y en el citoplasma de la célula infectada. La expresión de p16 indica que la célula está intentando frenar la replicación celular. Ki67, por el contrario, se expresa en el núcleo de las células que están proliferando. La combinación de la expresión detectada mediante inmunohistoquímica de los dos marcadores, p16 (en marrón) y Ki67 (en rojo), en una misma célula es, por lo tanto, anómala y se considera un marcador subrogado de la alteración del ciclo celular inducida por la infección VPH.

Varios estudios han demostrado que la detección conjunta de p16 y Ki67 se correlaciona con un mayor riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales<sup>(232,252,253)</sup>.

Varios estudios han evaluado la utilización de la tinción dual en el cribado, especialmente como herramienta de *triage* en mujeres con alteraciones citológicas o en el *triage* de mujeres con infección VPH. Un reciente metanálisis comparó la tinción dual p16/ki67 con la prueba VPH como *triage* en mujeres con citología ASC-US o LSIL<sup>(252)</sup>. La tinción dual resultó menos sensible para la detección de HSIL/CIN2+ que la prueba VPH (84% vs 93% en mujeres con citología ASC-US y 86% vs 95% en mujeres con citología LSIL), pero más específica (77% vs 45% en mujeres con citología ASC-US y 66% vs 27% en mujeres con citología LSIL). Su utilización en el *triage* de las mujeres con prueba de VPH, en cambio, parece que permitiría incrementar la especificidad sin reducir la sensibilidad<sup>(254-257)</sup>.

### 5.2.5. Otras pruebas moleculares

Uno de los marcadores moleculares más prometedores y estudiados es la metilación (adición de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina) de determinados promotores génicos. La metilación (o hipermetilación) de los nucleótidos es un mecanismo epigenético que permite regular la expresión de genes. Cuando determinados nucleótidos del gen están metilados no se produce transcripción del gen (no se expresa el gen).

La metilación ocurre tanto en genes celulares, básicamente genes supresores de tumores, (por ejemplo, FAM19A4 o miR-124-2) como en genes del VPH (L1, L2)<sup>(258-260)</sup>. Estudios recientes longitudinales y prospectivos han evaluado la relación entre la metilación de determinadas regiones del genoma y el desarrollo de lesiones HSIL/CIN2+ con resultados muy prometedores<sup>(259,261-263)</sup>.

Son numerosos los estudios que han hallado una correlación entre la hipermetilación génica en células cervicales y el desarrollo o progresión de lesiones intraepiteliales asociadas a la persistencia de una infección por VPH-AR<sup>(201,258-260,264)</sup>.

A pesar de que existen ya algunos kits comercializados con una sensibilidad y especificidad para HSIL/CIN2+ que podrían ser comparables a la prueba de detección de ADN del VPH y/o citología, hoy en día no existe acuerdo sobre

qué genes deberían ser utilizados en la práctica clínica. Se han descrito más de 100 patrones de metilación, entre ellos los propuestos para el cribado del CCU, podrían incluir la metilación genes como CADM1, CDH1, DAPK1, EPB41L3, FAM19A4, MAL, PAX1, PRDM14, TERT.

Varios estudios sugieren que el estudio de los patrones de metilación podría permitir estimar el riesgo no sólo de detección si no el de progresión de una lesión premaligna<sup>(265)</sup> hoy por hoy, en el marco de la investigación. Un metanálisis de 43 estudios evaluó la utilidad de la metilación de diversos genes (CADM1, MAL, MIR-124-2, FAM19A4, POU4F3, EPB41L3, PAX1, SOX 1, and HPV16 (L1/L2) en el CCU. Este metanálisis concluye que la metilación presenta una sensibilidad ligeramente inferior pero una mayor especificidad que la citología (sensibilidad relativa = 0.81, 95%CI: 0.63-1.04 y especificidad relativa 1.25, 95%CI: 0.99-1.59), pero una mayor sensibilidad que el *triage* con genotipado VPH 16/18 (sensibilidad relativa = 1.22 (95% 1.05-1.42)<sup>(264)</sup>.

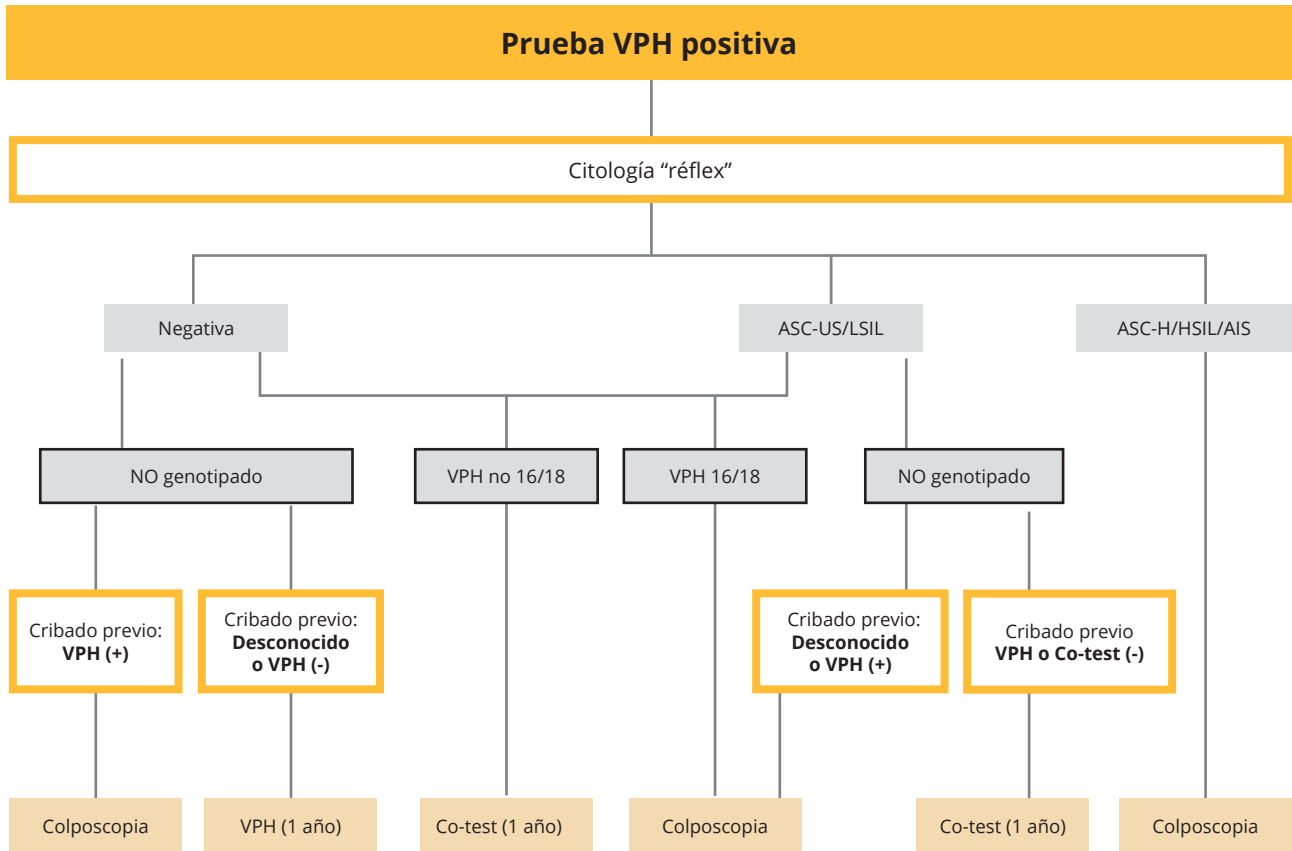
### 5.3. CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA PRUEBA VPH POSITIVA

No existe consenso sobre cuál debe ser la mejor estrategia de *triage* (pruebas y algoritmo de actuación) en mujeres con cribado VPH positivo.

En los últimos años, múltiples estudios han evaluado diversas pruebas y estrategias de *triage* para las mujeres con determinación VPH positiva. Aunque existen varios biomarcadores prometedores, la citología y el genotipado parcial son las pruebas que actualmente presentan mayor evidencia y permiten una adecuada estimación del riesgo de HSIL/CIN2+. Por ello, la mayoría de las guías clínicas recientemente publicadas las incluyen como herramientas de *triage* y proponen diferentes algoritmos para su aplicación.

Es importante tener en cuenta que cualquier estrategia de *triage* debe ser valorada en el contexto específico en el que se plantea. El rendimiento y eficiencia de cada propuesta de *triage* depende de múltiples factores: la prevalencia de HSIL/CIN2+ en la población diana, la disponibilidad de pruebas, su coste, la posibilidad de realizar colposcopias en cada área, y la aceptación de dichas pruebas por parte de las pacientes.

ALGORITMO. Conducta clínica ante una prueba VPH positiva



La presente guía propone utilizar la citología y el genotipado parcial como pruebas para la estratificación de riesgo (*triage*) en base tanto a la evidencia existente como a la disponibilidad de las pruebas.

**Recomendación**

- Realizar citología “réflex” a todas las mujeres con una prueba VPH positiva (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- En caso de disponer del genotipado VPH, considerar dicha información para optimizar la conducta clínica (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

**Justificación**

Las estrategias de *triage* que maximizan los beneficios del cribado de CCU a la vez que minimizan los riesgos asociados al sobre e infradiagnóstico o tratamiento son aquellas que permiten tanto la detección de mujeres con mayor riesgo de HSIL/CIN3+, (que requieren una colposcopia inme-

diata), como la identificación de mujeres con riesgo intermedio, (que requieren un seguimiento específico).

En los últimos años múltiples estudios y metanálisis han comparado diferentes estrategias de *triage* basadas en la citología, genotipado, tinción dual, ARN mensajero y otros marcadores moleculares prometedores<sup>(240,266–269)</sup>. En general, la opción de *triage* más estudiada, con resultados más consistentes, y que presenta un correcto balance entre sensibilidad y especificidad, es la combinación de citología y genotipado parcial para VPH 16/18<sup>(270)</sup>.

Además, la presente guía incluye nuevos conceptos que permiten una conducta clínica individualizada en función del riesgo de cada paciente. La estratificación del riesgo (y por lo tanto la conducta clínica) propuesta se basa, no sólo en los resultados de las pruebas de cribado realizadas, si no que considera también, el antecedente de cribado de cada paciente (disponibilidad y resultado de la prueba VPH y de la colposcopia previa, si la hubiera). Por tanto, es importante obtener información detallada de la historia

de cribado para realizar una estimación más precisa del riesgo de HSIL/CIN3+ y una actuación y seguimiento más eficientes.

### **Conducta clínica**

En mujeres con prueba VPH positiva la conducta clínica dependerá del resultado de la citología de *triage*, y, si se dispone, del genotipado y de la información sobre la prueba VPH previa:

- Citología negativa:
  - » No se dispone de genotipado:
    - Cribado previo (realizado en los últimos 5 años) con prueba VPH positiva: remitir a colposcopia
    - Cribado previo sin prueba VPH o con prueba VPH negativa: realizar prueba VPH en 1 año.
  - » VPH positivo no 16/18: realizar co-test en 1 año
  - » VPH positivo 16/18: remitir a colposcopia
- Citología ASC-US/LSIL:
  - » No se dispone de genotipado:
    - Cribado previo (realizado en los últimos 5 años) con prueba VPH positiva o desconocido: remitir a colposcopia
    - Cribado previo con prueba VPH negativa: realizar prueba VPH en 1 año.
  - » VPH positivo no 16/18: realizar co-test en 1 año
  - » VPH positivo 16/18: remitir a colposcopia
- Citología >LSIL: remitir a colposcopia

## **5.4. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON INFECCIÓN VPH PERSISTENTE SIN LESIÓN CERVICAL CONFIRMADA.**

La mayoría de las infecciones VPH se aclaran espontáneamente en un intervalo de 1-2 años. No existe acuerdo sobre la definición de infección VPH persistente.

En la presente guía se considera que una paciente tiene una infección VPH persistente si presenta dos determinaciones positivas separadas al menos durante 1 año.

Las pacientes con infección VPH persistente sin lesión cervical confirmada constituyen un subgrupo de riesgo. Aunque la persistencia de VPH por si mismo es un factor de

riesgo establecido para el desarrollo de una lesión pre-maligna, este riesgo puede verse modulado por otras variables: 1) genotipo de VPH, 2) historia previa de cribado y 3) pruebas realizadas ante un cribado previo anormal. Dichas variables deben tenerse en cuenta en el seguimiento de estas pacientes. Este seguimiento debe realizarse hasta que se confirme la negativización o hasta el diagnóstico de una lesión premaligna que requerirá un protocolo específico.

La recomendación específica en mujeres que realizan seguimiento por una infección VPH persistente y sin lesión cervical confirmada (citología normal y colposcopia que descarta una lesión de HSIL/CIN2+) es la siguiente:

#### **Recomendación**

- Realizar un co-test anual (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- Realizar colposcopia anual en mujeres con VPH 16 o 18 persistente (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- Realizar colposcopia cada dos años en mujeres con VPH no 16 no 18 persistente (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).

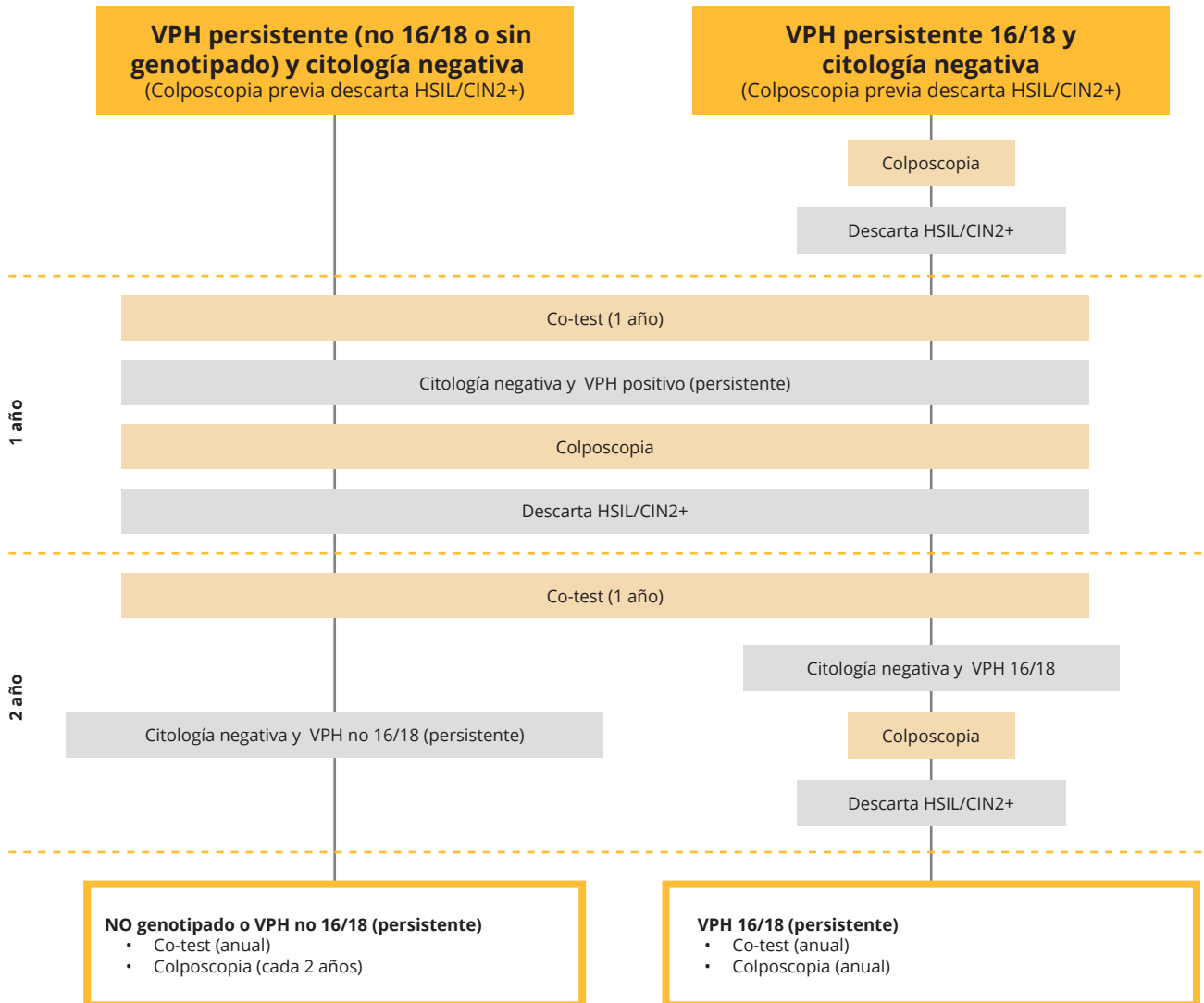
#### **Justificación**

Aunque la persistencia de VPH se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas, datos recientes indican que tras una colposcopia que descarta HSIL/CIN2+ el riesgo de que esta paciente presente una HSIL/CIN en el próximo año es significativamente menor<sup>(213)</sup>.

Estos datos justifican el reciente cambio en el seguimiento de estas mujeres. Previamente se recomendaba un seguimiento anual con co-test y colposcopia en los casos positivos.

Actualmente se recomienda control anual con co-test, realizando únicamente colposcopia si VPH 16/18 persistente o no se dispone de colposcopia previa (en el último año) que descarte HSIL/CIN2+<sup>(271)</sup>.

**ALGORITMO. Infección VPH persistente sin lesión cervical:**



## 6. Conducta ante resultados anormales de la citología

### 6.1. CITOLOGIA NO SATISFATORIA

Una citología se considera no satisfactoria si más del 75% de las células escamosas no se visualizan con claridad<sup>(272)</sup>. Su prevalencia es inferior al 1%<sup>(76)</sup> y se observa más frecuentemente en la citología convencional, que en la citología líquida. Las causas implicadas son: 1) inflamación intensa, 2) extensión hemática, 3) insuficiente celularidad asociada a atrofia o toma inadecuada y 4) fijación incorrecta. La descripción de citología no satisfactoria debe especificarse en el apartado "calidad de la muestra"<sup>(272)</sup>. Se considera que una muestra contiene **insuficiente celularidad cuando el recuento de células escamosas es inferior a 12.000 en la citología convencional (8.000 en mujeres menopáusicas, posradioterapia o posquimioterapia) o 5.000 en la citología líquida (2.000 en mujeres menopáusicas o tratadas).**

La recomendación ante una citología no satisfactoria depende de si nos referimos a un cribado basado en citología o en prueba VPH.

#### Recomendación

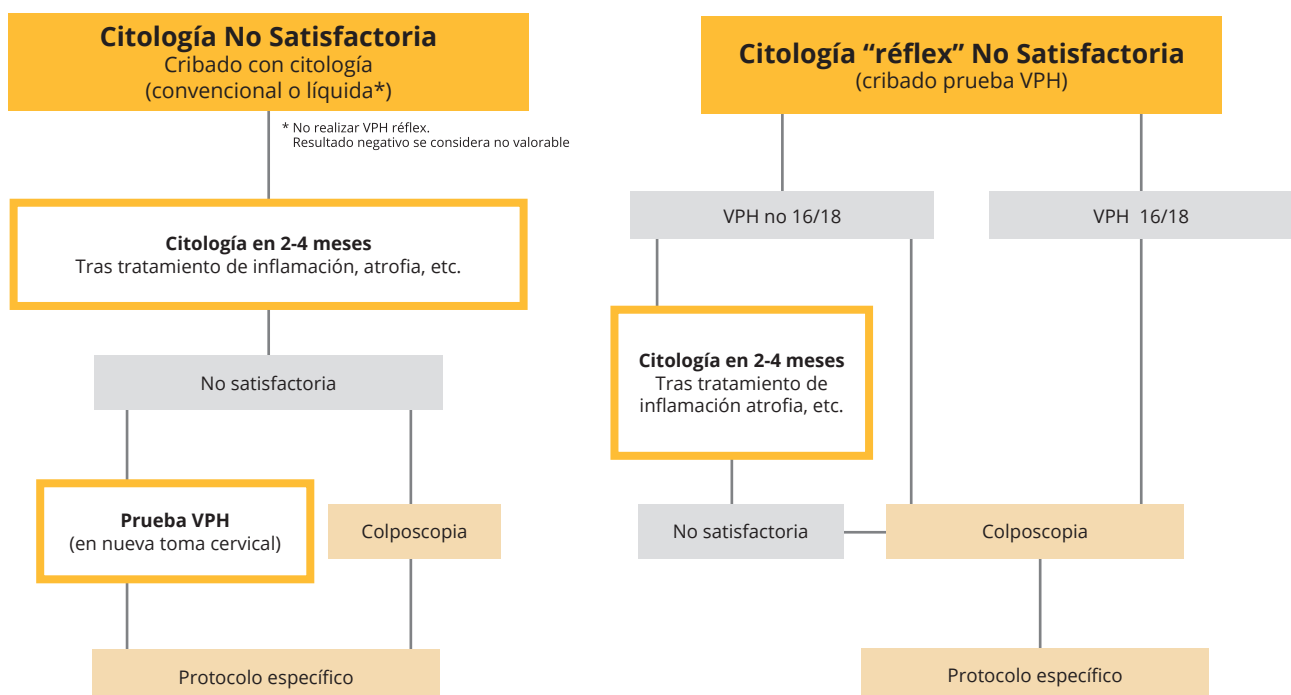
##### Cribado con citología convencional:

- Repetir la citología en 2-4 meses. Si el informe citológico describe atrofia, inflamación o infección debe realizarse un tratamiento específico antes de repetir la toma de la muestra (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Realizar una prueba VPH réflex en la muestra de una citología no satisfactoria no es aceptable (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra).

##### Cribado con prueba VPH:

- Prueba VPH positiva (no 16/18), o genotipado no disponible: repetir la citología en 2-4 meses o remitir a colposcopia (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Prueba VPH positiva (16/18): remitir a colposcopia (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).

ALGORITMO. Citología no satisfactoria



## Justificación

La citología no satisfactoria no se considera adecuada para el cribado y requiere reevaluar a dichas pacientes. En estos casos no se recomienda realizar una prueba VPH en esta misma muestra (VPH réflex) ya que un resultado negativo puede ser consecuencia de una muestra inadecuada (falso negativo)<sup>(6)</sup>.

Los casos de cribado con prueba VPH positiva, aunque la citología “réflex” sea no satisfactoria deben considerarse con riesgo de HSIL/CIN 2+<sup>(273)</sup>. El genotipo específico puede modular la conducta. Los casos con genotipo VPH no 16/18 o desconocido tanto pueden remitirse a colposcopia como repetir la citología en 2-4 meses. Por otra parte, los casos con genotipado VPH16/18 deben remitirse a colposcopia directamente.

## 6.2. CITOLOGÍA. SITUACIONES ESPECIALES

### 6.2.1. Citología inflamatoria

La citología inflamatoria es aquella en la que las células epiteliales muestran cambios morfológicos reactivos, asociados a un fondo inflamatorio, compuesto por una cantidad variable de leucocitos. Si dichos cambios ocupan más del 75% de la muestra se imposibilita el diagnóstico<sup>(272)</sup>. Estos cambios inflamatorios obedecen a múltiples causas: gérmenes, materiales en vagina (hilos DIU, pesario, tampones, etc.) o simplemente causas inespecíficas. La presencia de inflamación por sí sola probablemente tiene poca relevancia en cuanto a riesgo de cáncer.

En la citología líquida, es muy raro que un componente inflamatorio convierta la preparación en no satisfactoria<sup>(76)</sup>.

#### Recomendación

- Ante una citología inflamatoria adecuada para valoración no se requiere repetir la toma. El tratamiento únicamente se realizará en casos de infección específica, sintomática o debida a una infección de transmisión sexual (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Citología inflamatoria no satisfactoria para valoración: ver apartado anterior.

## Justificación

Ante una citología inflamatoria el informe citológico debe especificar si la muestra es adecuada para diagnóstico o no satisfactoria.

En el primer caso no se requiere repetir la prueba y se actuará en función del diagnóstico especificado. En caso de citología inflamatoria no satisfactoria, una vez tratada, deber repetirse, ya que entre un 2,6%<sup>(274)</sup> y 16%<sup>(275)</sup> presentan lesión escamosa intraepitelial (ver apartado anterior).

### 6.2.2. Citología negativa con ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales

La ausencia de células de la zona de transformación (endocervicales o metaplásicas) no se considera un criterio de citología no satisfactoria, aunque este dato debe reflejarse en el informe citológico ya que se relaciona con una menor sensibilidad para la detección de lesiones premalignas<sup>(6,276)</sup>.

#### Recomendación

- En mujeres < 30 años: cribado rutinario (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor). Realizar una prueba VPH en mujeres menores de 30 años con citología negativa y ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales es inaceptable (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra).
- En mujeres ≥ 30 años: realizar prueba VPH (opción preferente) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor). Realizar una nueva citología en 2-4 meses (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).

## Justificación

La ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales supone un riesgo de infradiagnóstico de lesiones premalignas especialmente en mujeres de mayor edad. Por debajo de los 30 años este riesgo es tan bajo que es aceptable continuar con el cribado rutinario. Además, en mujeres de menos de 30 años que realizan cribado con citología no debe realizarse una prueba VPH en caso de citología negativa y ausencia de células de la zona de transformación<sup>(6)</sup>. A partir de los 30 años (y especialmente

en mujeres menopáusicas) el riesgo es mayor y por ello se recomienda realizar una prueba VPH que nos permita estratificar el riesgo de lesión<sup>(277,278)</sup>.

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

La atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) se diagnostica en el 3,6% de las citologías y representa la alteración citológica más común.

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

#### 6.3.1. ASC-US en citología de cribado primario

Ante una citología ASC-US existen tres opciones diferentes:

##### Recomendación

- Realizar una prueba VPH (opción preferente) (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- Realizar una citología anual durante dos años, (opción aceptable si no se dispone de prueba VPH), (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).
- Remitir a colposcopia (opción aceptable si no se dispone de prueba VPH), (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).

### Justificación

Aunque las tres recomendaciones son igualmente seguras en el estudio de pacientes con citología ASC-US, la determinación de VPH permite un *triage* más eficiente de las pacientes según el riesgo inmediato y a 5 años de HSIL/CIN3+<sup>(213)</sup>.

La determinación del VPH es equivalente a la colposcopia inmediata en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, con la ventaja de reducir a la mitad el número de colposcopias. En los casos de citología líquida con ASC-US la prueba VPH debería realizarse en la misma muestra (réflex) evitando una segunda visita.

El riesgo inmediato de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en mujeres con citología ASC-US y VPH positivo es, del 13,5%; 4,5% y 0,16%, respectivamente. En mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa, el riesgo inmediato de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU es de 0,07%; 0,04% y 0,01%, respectivamente<sup>(212)</sup>. El riesgo de HSIL/CIN3+ a los 5 años en mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva o negativa es del 6,8% (IC 95%: 6,4-7,2) o del 0,44% (IC 95%: 0,36-0,55) respectivamente<sup>(279)</sup> (tabla 15)

El conocimiento del genotipo VPH puede condicionar el riesgo. El riesgo inmediato y a 5 años de HSIL/CIN3+ en mujeres con citología ASC-US y VPH 16/18 es del 9% y 13%, respectivamente. En cambio, este mismo riesgo en mujeres con VPH no 16/18 es de 2,8% y 4%, respectivamente<sup>(5)</sup>.

### Conducta Clínica

En pacientes con resultado VPH negativo: realizar co-test en 3 años

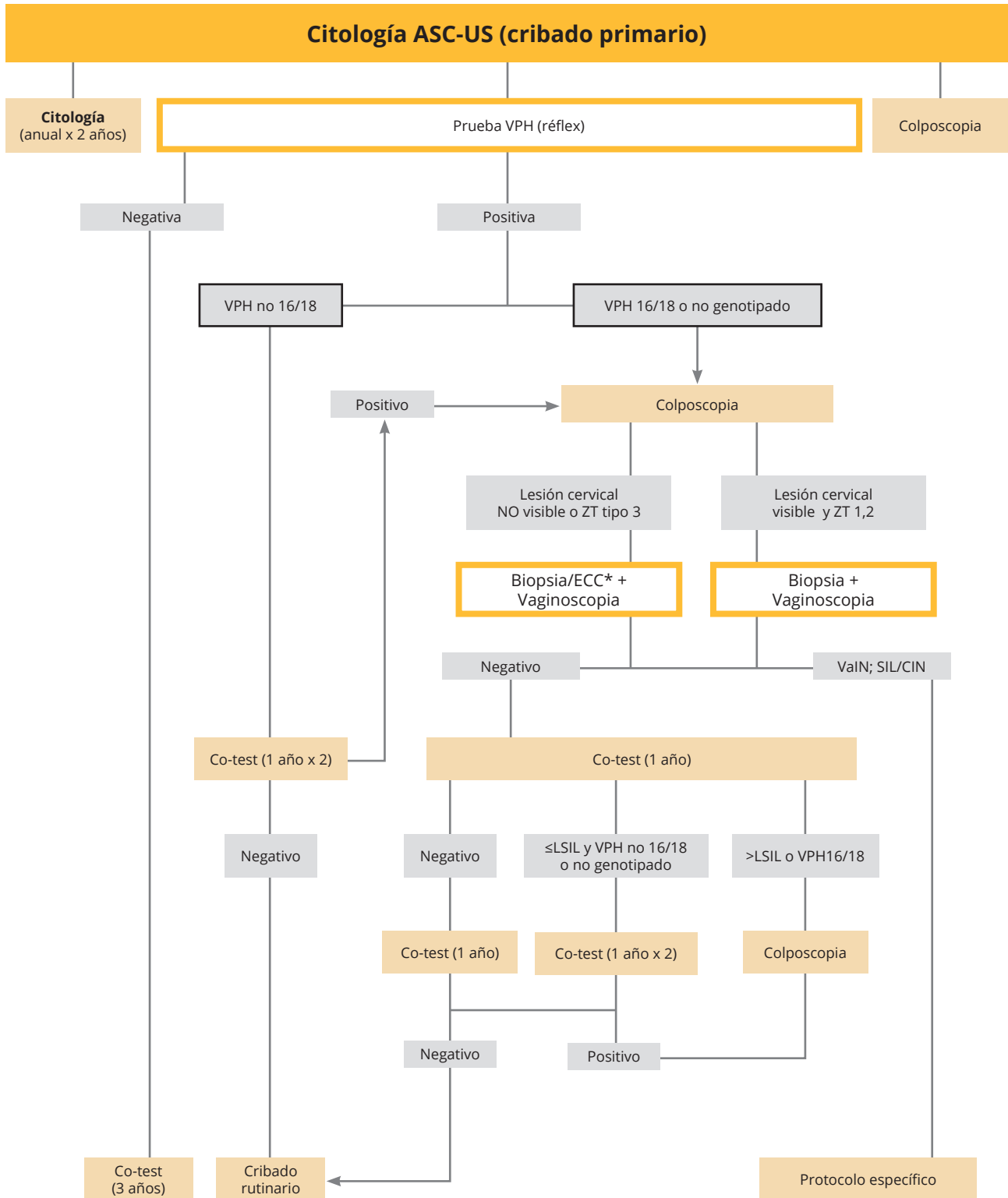
En pacientes con resultado ASC-US y VPH positivo la con-

Tabla 15. Riesgo de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en pacientes con cribado ASC-US según prueba de VPH y cribado previo

| RESULTADO                            | HSIL/CIN2+       |                 | HSIL/CIN3+         |                 | CCU              |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|------------------|
|                                      | Riesgo inmediato | Riesgo a 5 años | Riesgo inmediato   | Riesgo a 5 años | Riesgo inmediato |
| ASC-US (VPH+)                        | 13,5%(a)         | 19,0% (b)       | 4,5%– 8,4% (a,e,d) | 6,8% (b)        | 0,16% (a)        |
| ASC-US (VPH+) cribado previo VPH (-) | ---              | ---             | 2,0% (c)           | 3,8% (c)        | ---              |
| ASC-US (VPH-)                        | 0,07% (a)        | 1,4% (b)        | 0,04% (a)          | 0,44% (b)       | 0,01% (a)        |

(a) Cheung 2020 (212); (b) Demarco 2017 (279); (c) Egemen 2020 (213); (d) Athena Trial (280); (e) Onclarity Trial (129)

ALGORITMO. Citología ASC-US (cribado primario)



\*ECC: estudio endocervical

ducta depende de si se conoce el genotipo VPH. Existen dos posibilidades

- VPH no 16/18: realizar co-test anual. Si dos co-test seguidos negativos remitir a cribado. Si alguno positivo remitir a colposcopia
- VPH 16/18 o genotipado no disponible: remitir a colposcopia. Según el resultado de esta:
  - » No evidencia lesión o tienen una ZT tipo 3: realizar un estudio endocervical con cepillado o biopsia y una vaginoscopia.
  - » Lesión visible y ZT tipo 1,2: biopsia dirigida y vaginoscopia. Según el resultado de la biopsia:
    - Biopsia confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
    - Biopsia negativa: realizar un co-test al año.
      - Si el resultado del co-test es citología > LSIL (HSIL o ASC-H o ACG) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
      - Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL o VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año. Según el resultado del co-test:
        - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
        - Negativo: realizar co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.
    - Si el resultado del co-test es negativo: repetir co-test al año, si este segundo co-test es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo remitir a colposcopia.

### 6.3.2. ASC-US en citología réflex procedente de cribado primario con prueba VPH

Esta situación clínica será cada vez más frecuente a medida que se implemente el cribado primario con VPH y la utilización de la citología como método de *triage*.

La recomendación en estos casos dependerá de si se dispone de resultado del genotipado y del resultado del VPH en el cribado previo.

#### Recomendación

##### Según resultado del genotipado:

- Remitir a colposcopia los casos VPH 16/18 positivos (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
- Realizar un co-test al año los casos VPH no 16/18 (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

##### Si no se dispone de genotipado, considerar el resultado de la prueba VPH en el cribado previo:

- Remitir a colposcopia si prueba VPH previa positiva o desconocida (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
- Realizar un co-test al año si prueba VPH negativa o co-test negativo en los últimos 5 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

#### Justificación

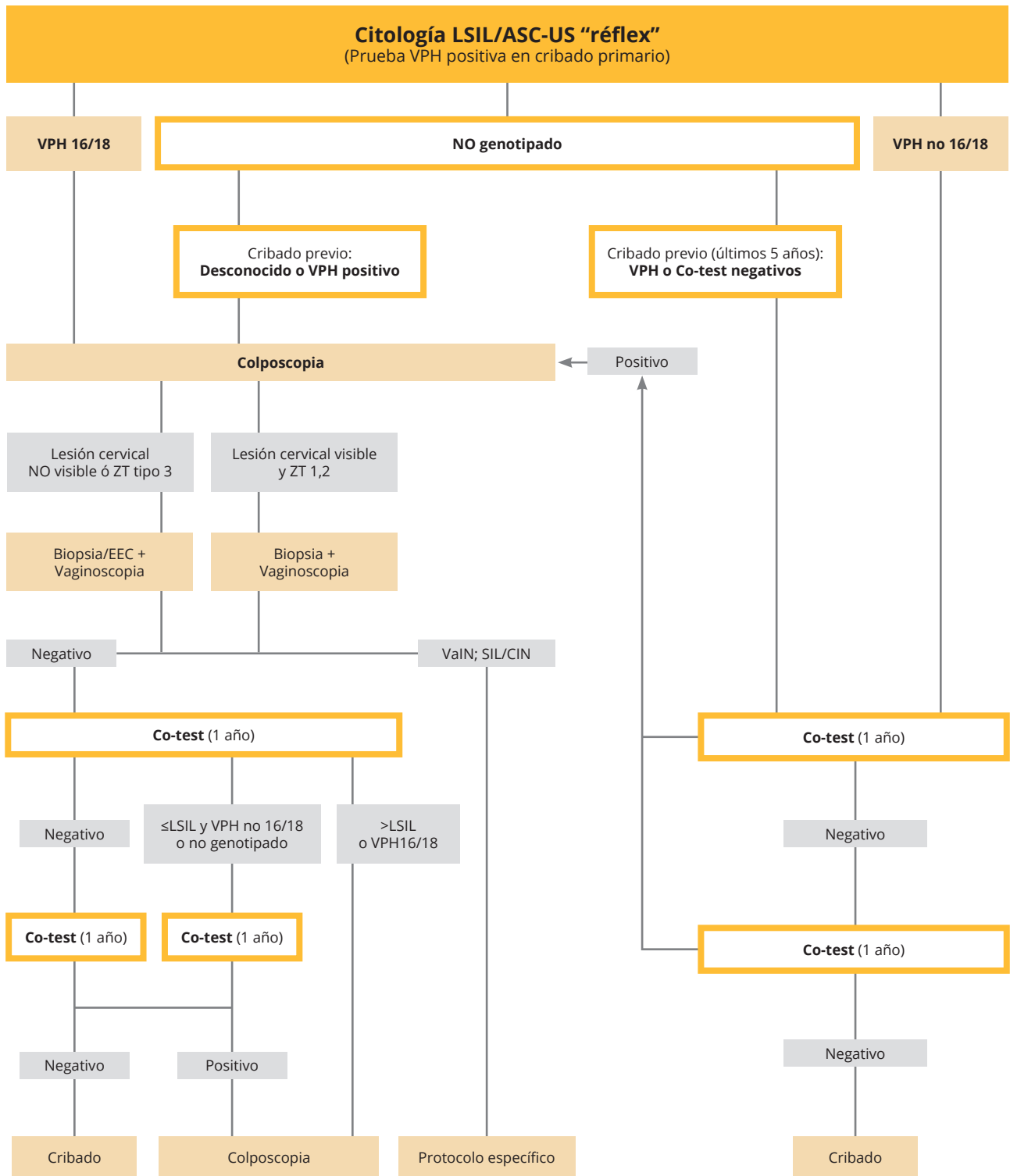
Las mujeres con citología réflex ASC-US tras una prueba VPH positiva tienen un riesgo de SIL/CIN similar al de las mujeres con citología réflex LSIL tras prueba VPH positiva. Por ello la recomendación y conducta clínica son las mismas “*equal risk, equal management*” (ver apartado 4.2)

#### Conducta Clínica

En pacientes con resultado ASC-US y VPH positivo que se han realizado colposcopia, según el resultado de esta (conducta clínica igual a la que se realiza en mujeres con ASC-US en citología de cribado primario a las que se realiza colposcopia):

- No evidencia lesión o tienen una ZT tipo 3: realizar un estudio endocervical con cepillado o biopsia y una vaginoscopia.
- Lesión visible y ZT tipo 1,2: biopsia dirigida y vaginoscopia. Según el resultado de la biopsia:
  - » Biopsia confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
  - » Biopsia negativa: realizar un co-test al año.
    - Si el resultado del co-test es > LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
    - Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL y VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al

ALGORITMO. Citología ASC-US (réflex)



año, durante 2 años. Según el resultado del co-test:

- Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
- Negativo (los 2 co-test): remitir a cribado rutinario.
- Si el resultado del co-test es negativo: realizar co-test al año. Según el resultado del co-test:
  - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
  - Negativo: realizar co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.

En pacientes con resultado y VPH positivo que se han realizado co-test a cabo de un año:

- Si negativo: realizar nuevo co-test al año
- Si positivo: remitir a colposcopia

### 6.3.3. ASC-US en poblaciones especiales: mujeres menores de 25 años

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

#### Recomendación

- Realizar una citología anual durante dos años (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- No se recomienda realizar prueba VPH en mujeres con ASC-US menores de 25 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

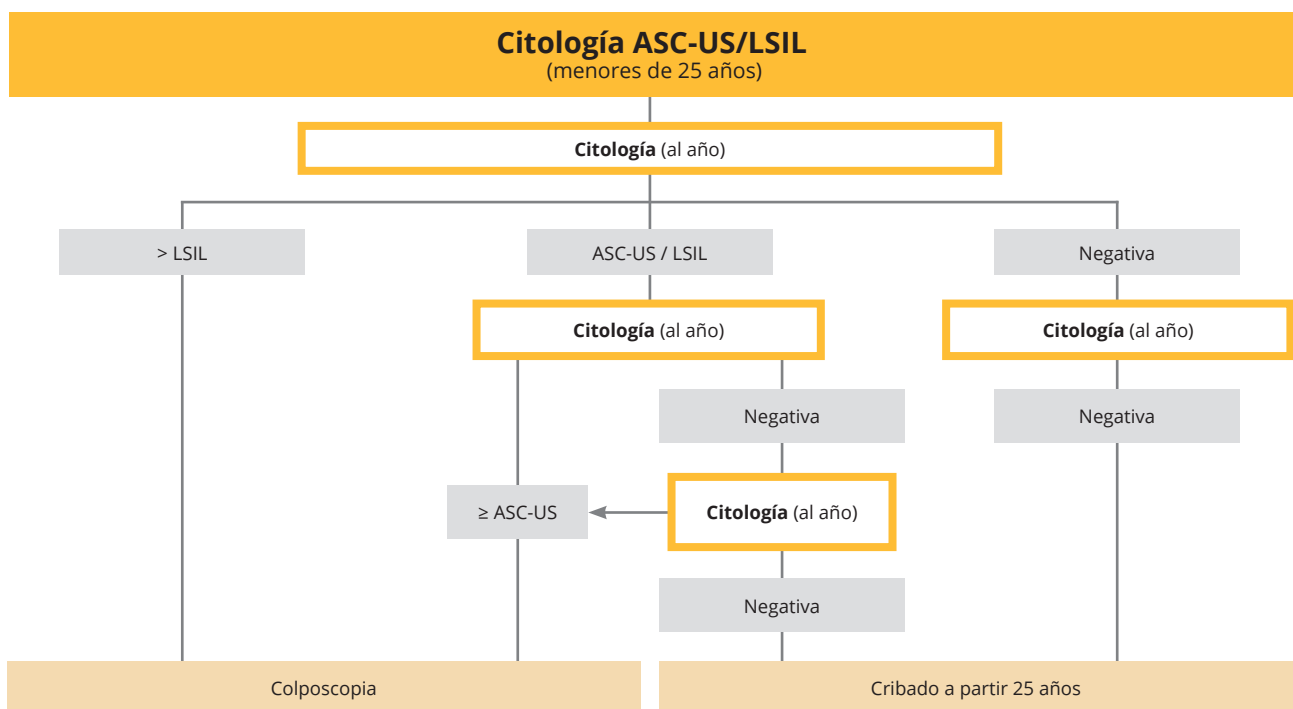
#### Justificación

Las mujeres con citología ASC-US menores de 25 años tienen un riesgo de SIL/CIN similar al de las mujeres con citología LSIL de esta misma edad. Por ello la recomendación y conducta clínica son las mismas “*equal risk, equal management*” (ver apartado 5.5.1)

### 6.3.4. ASC-US en poblaciones especiales: mujeres gestantes

Las mujeres gestantes con citología ASC-US presentan un riesgo inmediato y en los próximos años de tener una lesión HSIL/CIN3+ similar a la población general.

ALGORTIMO. Citología ASC-US/LSIL (menores de 25 años)



ALGORTIMO. Citología ASC-US (menopausia)

### Recomendación

- Gestante con citología ASC-US en cribado primario:
  - » Realizar prueba VPH (opción preferente) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
  - » Realizar co-test a las 6 semanas postparto y realizar colposcopia a los casos con co-test positivo (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Gestante con citología ASC-US “réflex” tras cribado primario VPH positivo o con VPH positivo “réflex” tras cribado primario con citología ASC-US
  - » Colposcopia inmediata en casos VPH 16/18 positivo (opción preferente) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor). Si no es posible realizar colposcopia durante gestación realizar co-test a las 6-8 semanas postparto (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
  - » Realizar co-test a las 6-8 semanas postparto en casos VPH no 16/18 o sin genotipado (opción preferente) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Gestantes con citología ASC-US y síntomas sospechosos de CCU
  - » Remitir a colposcopia inmediatamente (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

En gestantes con citología ASC-US (igual que en la población general) el riesgo de HSIL/CIN3+ subyacente es muy bajo, y es excepcional la progresión a cáncer<sup>(281)</sup>. En mujeres gestantes con citología ASC-US en cribado primario, realizar una prueba VPH como *triage* también es la opción preferente. Aproximadamente el 50% de los casos son VPH negativos y requieren un control con co-test a los 3 años. La recomendación en gestantes con citología ASC-US y VPH positivo depende del genotipo VPH.

Los casos VPH16/18 positivos presentan un nivel riesgo discretamente mayor lo que justifica que tanto remitir a la paciente a colposcopia (como en la población general)<sup>(212,279,282)</sup>. En los casos en los que no ha sido posible realizar

colposcopia durante la gestación se recomienda realizar co-test a las 6-8 semanas postparto.

La colposcopia es una prueba diagnóstica y no tiene sentido realizarla varios meses después de las pruebas de cribado. Con esta estrategia se confirman los casos con persistencia de las pruebas de cribado que realmente requieren colposcopia<sup>(271)</sup>.

En gestantes con citología ASC-US (igual que en la población general) el riesgo de HSIL/CIN3+ subyacente es muy bajo, y es excepcional la progresión a cáncer<sup>(281)</sup>.

En mujeres gestantes con citología ASC-US en cribado primario, realizar una prueba VPH como *triage* también es la opción preferente. Aproximadamente el 50% de los casos son VPH negativos y requieren un control con co-test a los 3 años. La recomendación en gestantes con citología ASC-US y VPH positivo depende del genotipo VPH. Los casos VPH16/18 positivos presentan un nivel riesgo discretamente mayor lo que justifica que tanto remitir a la paciente a colposcopia (como en la población general)<sup>(212,279,282)</sup>. En los casos en los que no ha sido posible realizar colposcopia durante la gestación se recomienda realizar co-test a las 6-8 semanas postparto.

La colposcopia es una prueba diagnóstica y no tiene sentido realizarla varios meses después de las pruebas de cribado. Con esta estrategia se confirman los casos con persistencia de las pruebas de cribado que realmente requieren colposcopia<sup>(271)</sup>.

Por otra parte, la colposcopia durante la gestación es compleja y de difícil interpretación (comporta un elevado riesgo de infra o sobrediagnóstico), lo que justifica que dicha exploración debe realizarse siempre en una unidad de colposcopia especializada. La biopsia dirigida en gestantes está indicada en los casos en que sea necesario descartar invasión. El legrado endocervical está contraindicado. En los casos en los que la colposcopia y eventual biopsia no sugieran lesiones HSIL/CIN2+ se recomienda seguimiento postparto<sup>(283)</sup>.

### 6.3.5. ASC-US en poblaciones especiales: mujeres menopáusicas

Los cambios fisiológicos cervicales durante la menopausia condicionan que un porcentaje elevado de citologías ASC-

US estén asociados a atrofia y déficit estrogénico.

Estas circunstancias, unidas a la frecuente dificultad de visualización de la zona de transformación, condicionan que la colposcopia sea más compleja y menos valorable

**Recomendación:**

Realizar una prueba VPH (opción preferente) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

**Justificación**

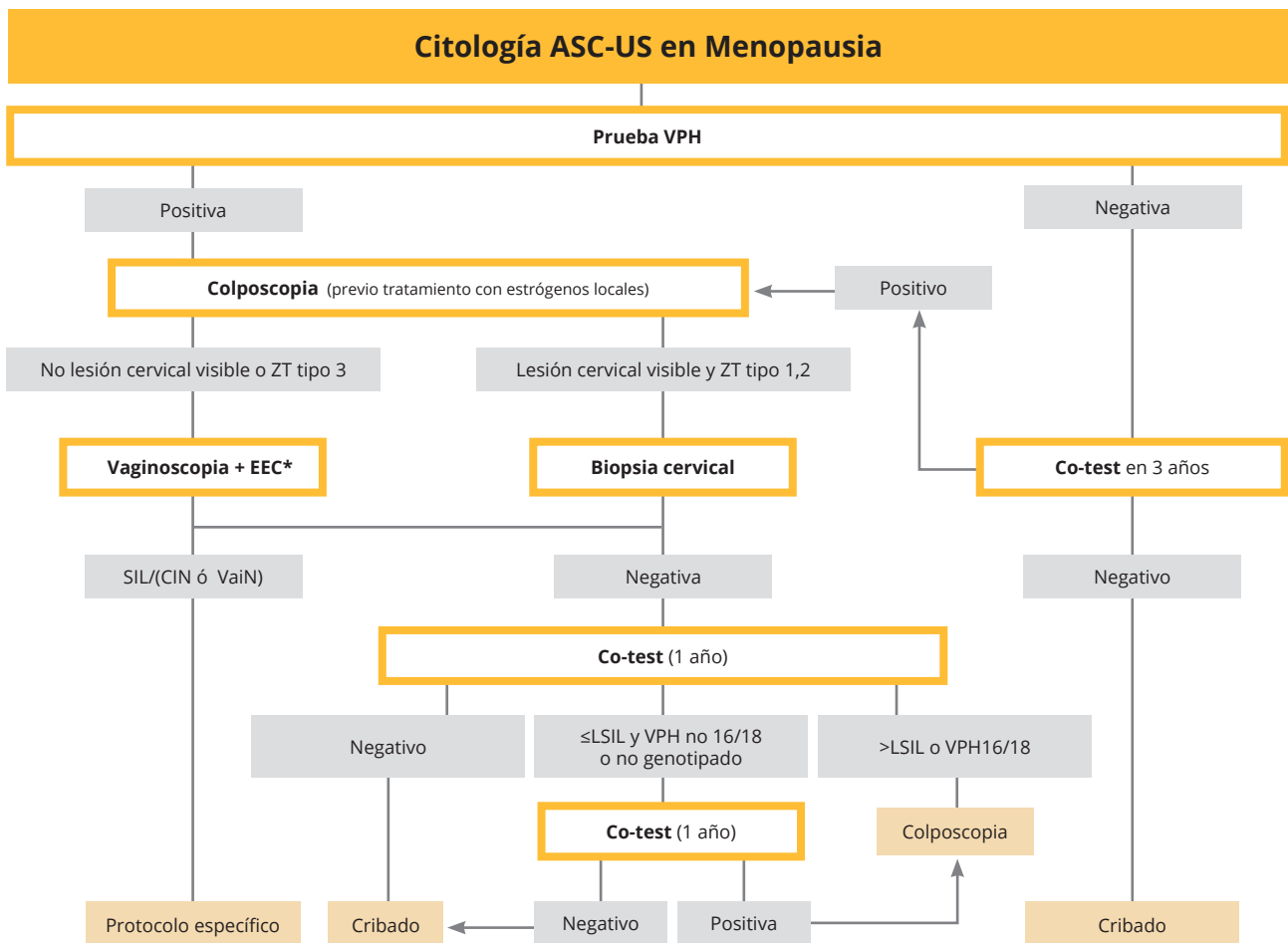
El riesgo de lesión premaligna en la mujer menopáusica con ASC-US no es significativamente superior que en la población general. De hecho, La prevalencia del VPH en mujeres mayores de 50 años con ASC-US está entorno al 20% (claramente inferior a las mujeres jóvenes)<sup>(284)</sup>. Por lo tanto, la prueba VPH para estratificar el riesgo de HSIL/CIN2+ subyacente resulta más eficiente en este grupo de

edad que en mujeres más jóvenes, puesto que se reduce el número de mujeres remitidas a colposcopia<sup>(285)</sup>.

Por otro lado, las pacientes mayores de 60 años con ASC-US y prueba VPH positiva, tienen mayor riesgo de HSIL/CIN 3+ (42,8%, a los tres años de seguimiento)<sup>(286)</sup>.

El riesgo de lesión premaligna en la mujer menopáusica con ASC-US no es significativamente superior que en la población general. De hecho, La prevalencia del VPH en mujeres mayores de 50 años con ASC-US está entorno al 20% (claramente inferior a las mujeres jóvenes)<sup>(284)</sup>. Por lo tanto, la prueba VPH para estratificar el riesgo de HSIL/CIN2+ subyacente resulta más eficiente en este grupo de edad que en mujeres más jóvenes, puesto que se reduce el número de mujeres remitidas a colposcopia<sup>(285)</sup>.

Por otro lado, las pacientes mayores de 60 años con ASC-US y prueba VPH positiva, tienen mayor riesgo de HSIL/CIN 3+ (42,8%, a los tres años de seguimiento)<sup>(286)</sup>.



\*EEC: estudio endocervical

## Conducta clínica

Según el resultado de la prueba VPH:

- Negativa: realizar co-test a los 3 años
  - » Co-test negativo (citología y prueba VPH negativas): remitir a cribado rutinario. Si se trata de una mujer de 65 años o más se indica finalizar el cribado.
  - » Co-test positivo (citología y/o prueba VPH anormales): remitir a colposcopia.
- Positiva: remitir a colposcopia (se recomienda tratamiento previo con estrógenos locales 4 semanas para facilitar la exploración subsecuente). La conducta clínica según el resultado de la colposcopia es la misma que se realiza en mujeres con ASC-US a las que se realiza colposcopia (ver apartados correspondientes).

## 6.4. ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PERMITE DESCARTAR LESIÓN DE ALTO GRADO (ASC-H)

El diagnóstico de atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado (ASC-H) representa el 0,29% (0,24% asociadas al VPH y 0,05% negativas para VPH) de todas las citologías, lo cual supone menos del 10% de las citologías con atipias<sup>(212)</sup>. La citología ASC-H representa un mayor riesgo de tener y desarrollar una lesión de HSIL/CIN2+ que la citología de ASC-US o LSIL y menor que la citología de HSIL<sup>(212)</sup>.

### Recomendación

Remitir a colposcopia las mujeres con citología de ASC-H (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

## Justificación

El riesgo inmediato de HSIL/CIN2-3 + en mujeres con ASC-H y VPH positivo oscila entre 26-50% y de CCU es del 0,92%<sup>(212)</sup>. En mujeres ASC-H y VPH negativo, el riesgo de HSIL/CIN3 es del 3,4%; y el riesgo de CCU subyacente es del 0,69%<sup>(212,287)</sup>.

Esta importante diferencia en el riesgo de HSIL/CIN3, con un riesgo similar de CCU justifican la recomendación de realizar una colposcopia a todas las mujeres con citología de ASC-H independientemente del resultado de la prueba VPH.

Además, la prevalencia de infección VPH en mujeres con citología ASC-H es aproximadamente del 90% por lo que la determinación del virus no se considera adecuada para el triage de estas pacientes<sup>(212)</sup>.

En mujeres con ASC-H y prueba VPH positiva el riesgo acumulado a 5 años de HSIL/CIN2+ es de 52% (IC 95%: 50%–54%) de HSIL/CIN3+ de 28% (IC 95%: 26%–30%) y de CCU de 1,6% (IC 95%: 1,0%–2,4%)<sup>(279)</sup> (Tabla 16)

## Conducta Clínica

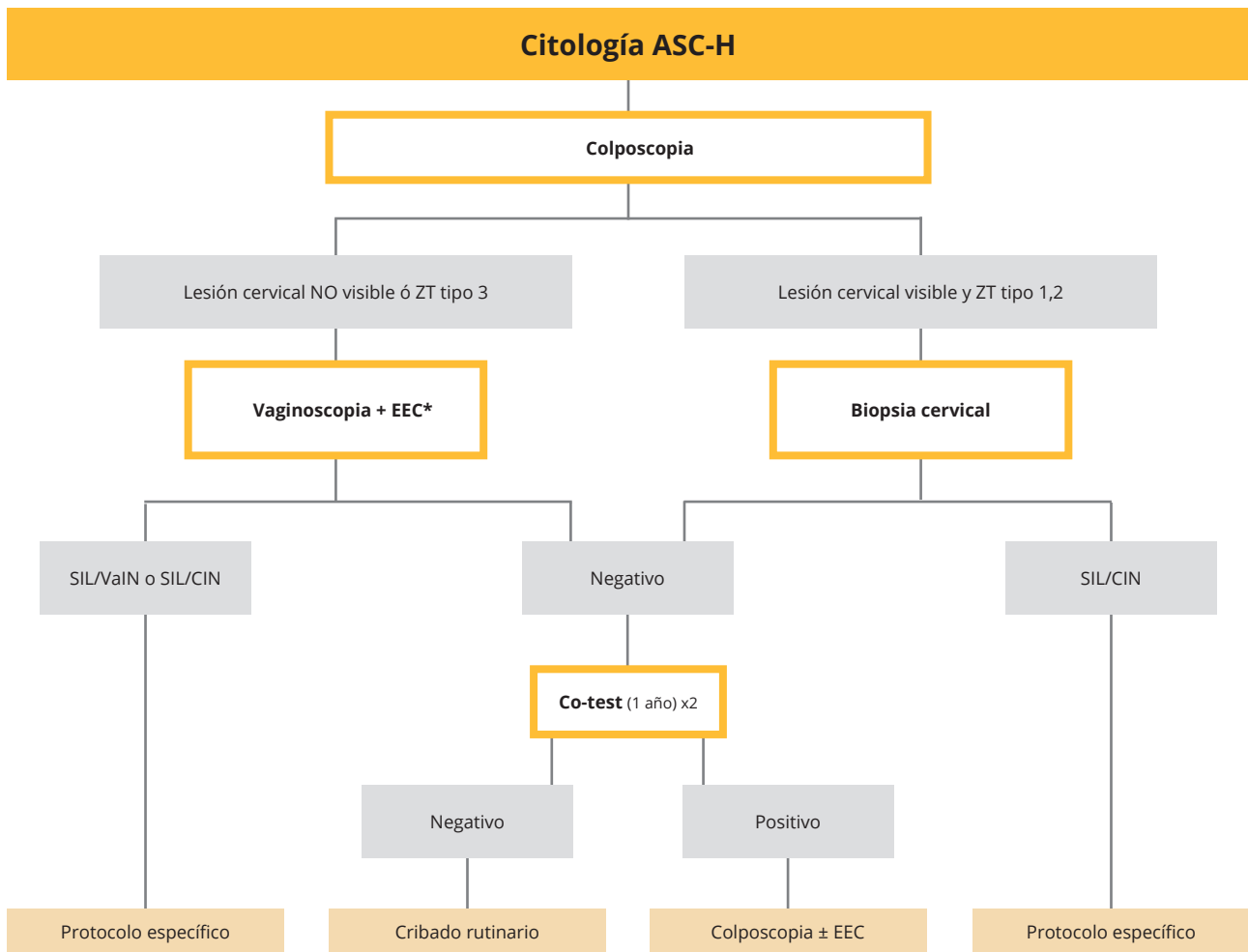
Según el resultado de la colposcopia y biopsia dirigida:

- Colposcopia con ZT tipo 1 o 2 y lesión cervical visible:
  - » Biopsia confirma SIL/VaIN o SIL/CIN: ver protocolo específico
  - » Biopsia no confirma SIL/CIN: control mediante co-test anual durante 2 años (previa revisión de citología/colposcopia/biopsia y eventual inmunotinción con p16 dada la discordancia diagnóstica mayor). El control al año se justifica porque tras descartar HSIL/CIN2+ subyacente, el riesgo de HSIL/CIN3+ al cabo de 1 año es del 2,4%. Este bajo riesgo justifica realizar co-test anual durante dos años.
    - Si algún co-test es positivo (cualquier prueba

Tabla 16. Riesgo inmediato y a 5 años de HSIL/CIN y CCU en mujeres con citología ASC-H según prueba VPH y cribado previo.

| RESULTADO                              | HSIL/CIN2+       |               | HSIL/CIN3+       |               | CCU              |               |
|--|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
|  | Riesgo inmediato | Riesgo 5 años | Riesgo inmediato | Riesgo 5 años | Riesgo inmediato | Riesgo 5 años |
| ASC-H (VPH+)                           | 50,0%(a)         | 52,0%(b)      | 25,7%(a)         | 28,0%(b)      | 0,9%(a)          | 1,6%(b)       |
| ASC-H (VPH+)<br>(cribado previo VPH -) | ---              | ---           | 14,0%(c)         | 18,0%(c)      | ---              | ---           |
| ASC-H (VPH-)                           | 9,5%(a)          | 9,8%(b)       | 3,4%(a)          | 3,0%(b)       | 0,7%(a)          | --            |

Fuente: Cheung et al., 2020 (212); Demarco et al., 2017 (279); Egemen et al., 2020 (213)



\*EEC: estudio endocervical

- anormal): remitir a colposcopia y realizar estudio endocervical.
  - Si ambos co-test son negativos: remitir a cribado rutinario
- Colposcopia con ZT tipo 3 sin lesión: realizar vaginoscopia y estudio endocervical
  - » Confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: ver protocolo específico
  - » No confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: control mediante co-test anual durante 2 años (previa revisión de citología/colposcopia/biopsia y eventual inmunotinción con p16 dada la discordancia diagnóstica mayor).
    - Si algún co-test es positivo (cualquier prueba anormal): remitir a colposcopia y realizar estudio endocervical.
    - Si ambos co-test son negativos: remitir a cribado rutinario

### 6.4.1. Citología ASC-H en poblaciones especiales: menores de 25 años, gestantes o mujeres menopáusicas

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

Ante una citología de ASC-H (en mujeres menores de 25 años, gestantes o menopáusicas) la conducta será la siguiente:

#### Recomendación

Remitir a colposcopia (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

#### Justificación

Ante una citología ASC-H no existen diferencias significativas en el riesgo de tener una lesión  $\geq$  HSIL/CIN3 a los 5 años de seguimiento en mujeres entre 21-24 años, 25-29

años o 30-64 años, (16% vs. 24% vs. 18%, respectivamente). Por ello, la conducta ante una citología ASC-H debe ser la misma independientemente de la edad. No se admite en este grupo de pacientes realizar un tratamiento en ausencia de confirmación histológica<sup>(6)</sup>.

De la misma manera, en mujeres gestantes o menopáusicas con citología de ASC-H, el riesgo de HSIL/CIN3+ no difiere del observado en mujeres sin gestación o menopausia y por tanto la actuación debe de ser la misma.

## 6.5. LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LSIL)

La citología de LSIL (del inglés low grade squamous intraepithelial neoplasia) constituye el 1,7% de los resultados observados en mujeres a las que se realiza cribado primario con citología<sup>(212)</sup>. Las mujeres sometidas a cribado primario con prueba VPH que ha resultado positiva y que realizan *triage* con citología réflex presentan LSIL en el 13,6%<sup>(6)</sup>.

La historia natural y el riesgo de HSIL/CIN2+ en mujeres con citología LSIL es comparable con el de las mujeres con citología ASC-US y VPH positivo.

La recomendación clínica ante una citología LSIL variará en función de si la paciente procede de un cribado primario con citología o de un cribado primario con prueba VPH positiva en la que se ha realizado citología réflex.

### 6.5.1. LSIL en citología de cribado primario

En este apartado se contempla la conducta ante un resul-

tado de LSIL obtenido en un programa de cribado basado en citología. Aunque no está establecido realizar el cribado primario con co-test (con o sin genotipado), en este apartado se contempla también esta opción y se describe también la conducta específica según el resultado obtenido en esta situación.

#### Recomendación

- Remitir a colposcopia a todas las mujeres con citología LSIL en el cribado primario (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- No realizar una prueba de VPH ante una citología LSIL (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)
- En los casos con citología LSIL en los que se ha realizado un co-test:
  - » Remitir a colposcopia si la prueba VPH es positiva (en ausencia de genotipado). En caso de disponer de información del genotipado remitir a colposcopia únicamente los casos VPH 16/18 (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)
  - » Realizar co-test al año si la prueba VPH es negativa o positiva para VPH no 16/18 (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor)

#### Justificación

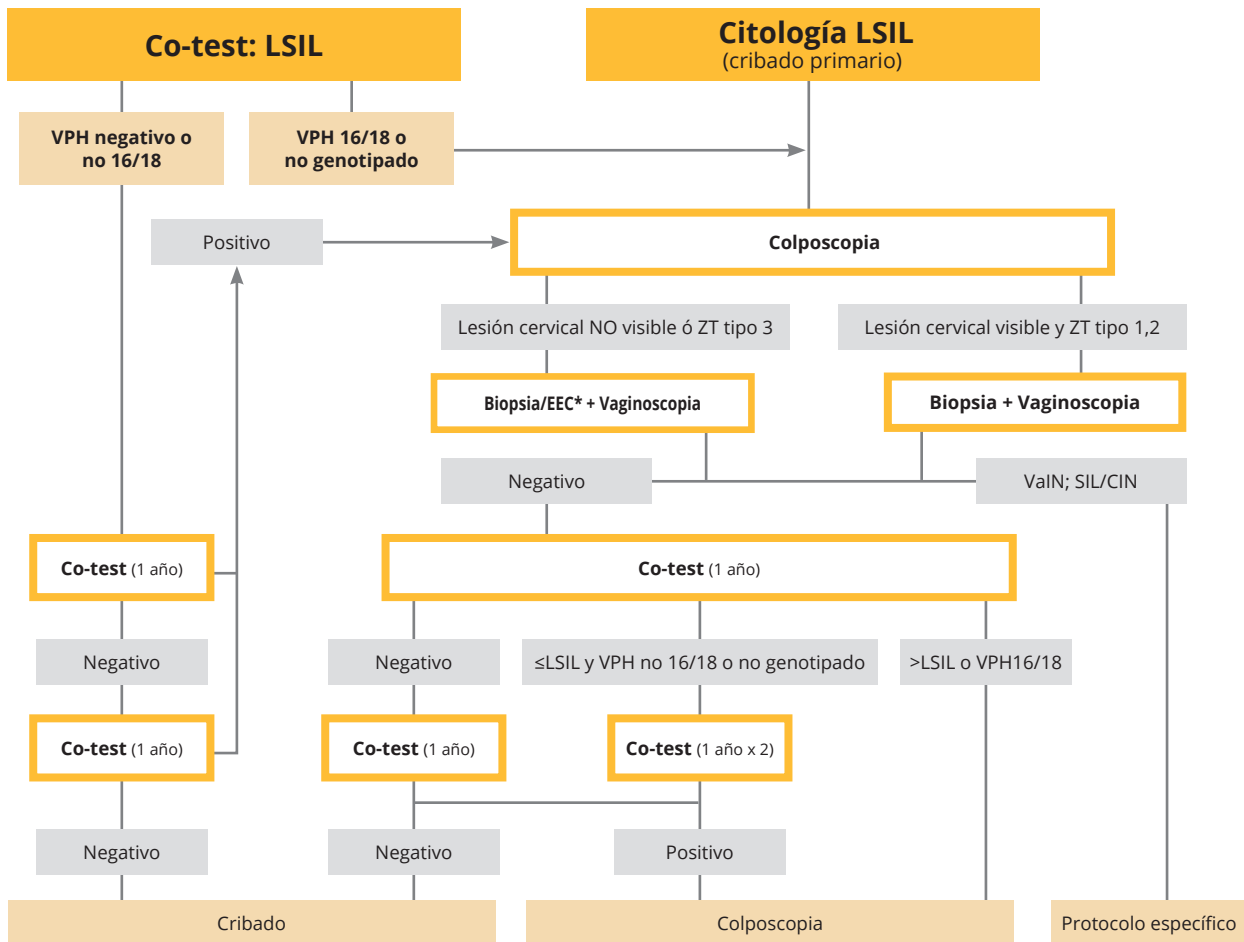
La historia natural y el riesgo de esas mujeres es equiparable al de las mujeres con prueba VPH positiva y citología ASC-US. Sin embargo, no se recomienda la determinación de VPH en pacientes con citología de LSIL ya que menos

Tabla 17. Riesgo de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en pacientes con cribado LSIL según prueba de VPH y cribado previo

| RESULTADO                          | HSIL/CIN2+       |               | HSIL/CIN3+         |               | CCU              |
|------------------------------------|------------------|---------------|--------------------|---------------|------------------|
|                                    | Riesgo inmediato | Riesgo 5 años | Riesgo inmediato   | Riesgo 5 años | Riesgo inmediato |
| LSIL (VPH+)                        | 15%(a)           | 20,0% (b)     | 3,9%– 8,1% (a,e,d) | 6,1% (b)      | 0,08% (a)        |
| LSIL (VPH+) cribado previo VPH (-) | ---              | ---           | 2,1% (c)           | 3,8% (c)      | ---              |
| LSIL (VPH-)                        | 3,2% (a)         | 5,3% (b)      | 1,1% (a)           | 1,8% (b)      | 0,07% (a)        |

Fuente: Cheung 2020 (212); (Demarco 2017 (279); (Egemen 2020 (213); (Athena Trial (269); (Onclarity Trial (289)

ALGORITMO. Citología LSIL (cribado primario)



\*EEC: estudio endocervical

del 20% de los casos son VPH negativos. Por tanto, no es eficiente realizar una prueba VPH como método de *triaje* para remitir a colposcopia<sup>(288)</sup>. Sin embargo, también es cierto que el riesgo inmediato de lesión premaligna o CCU en mujeres con citología LSIL varía en función del resultado del VPH<sup>(213)</sup>.

El riesgo inmediato de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en mujeres con prueba VPH positiva y citología LSIL (co-test) es del 15%; 4,3% y 0,08%, respectivamente. En mujeres con prueba VPH negativa y citología LSIL (co-test), el riesgo inmediato de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU es del 3,2%; 1,1% y 0,07%, respectivamente<sup>(212)</sup>.

El riesgo de HSIL/CIN3+ a los 5 años en mujeres con citología LSIL y prueba VPH positiva o negativa es del 6,1% (IC 95%: 5,6-6,6) y del 1,8% (IC 95%: 1,3-2,5) respectivamente<sup>(279)</sup> (tabla 17) Cuando se dispone de un cribado en los últimos 5 años con prueba VPH negativa, las mujeres con citología LSIL y prueba VPH positiva tienen un riesgo inmediato de HSIL/

CIN3+ del 2,1%. Este mismo riesgo a los 5 años es del 3,8%. Este bajo riesgo justifica la recomendación de realizar co-test a los 12 meses en estos casos<sup>(213)</sup>.

### Conducta clínica

En pacientes con resultado LSIL cuya colposcopia no evidencia lesión o tienen una ZT tipo 3 se recomienda realizar un estudio endocervical con cepillado o biopsia y una vaginoscopia. Si la colposcopia evidencia lesión y ZT tipo 1,2 realizar biopsia dirigida y vaginoscopia. Según el resultado de la biopsia:

- Biopsia confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
- Biopsia negativa: realizar un co-test al año.
  - » Si el resultado del co-test es > LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
  - » Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL y VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año.

Según el resultado del co-test:

- Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
- Negativo: remitir a cribado rutinario.
- » Si el resultado del co-test es negativo: remitir a cribado rutinario

En pacientes con resultado LSIL en cribado primario y VPH negativo o no 16/18 la conducta dependerá del resultado del co-test al año:

- Co-test positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
- Co-test negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.

### 6.5.2. LSIL en citología réflex procedente de cribado primario con prueba VPH

Esta situación clínica será cada vez más frecuente a medida que se implemente el cribado primario con VPH y la utilización de la citología como método de *triage*. La recomendación en estos casos dependerá de si se dispone de resultado del genotipado y del resultado del VPH en el cribado previo.

#### Recomendación

- Según resultado del genotipado:
  - » Remitir a colposcopia los casos VPH 16/18 positivos (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
  - » Realizar un co-test al año los casos VPH no 16/18 (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
- Si no se dispone de genotipado, considerar el resultado de la prueba VPH en el cribado previo:
  - » Remitir a colposcopia si prueba VPH previa positiva o desconocida (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
  - » Realizar un co-test al año si prueba VPH negativa o co-test negativo en los últimos 5 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

#### Justificación

En los casos con infección VPH y una citología réflex de

LSIL, el genotipo condiciona el riesgo de lesión subyacente. Si el VPH corresponde a los tipos 16 o 18, el riesgo inmediato de HSIL/CIN3 puede alcanzar el 11%<sup>(6)</sup>, por el contrario, los genotipos no 16 o 18 presentan un riesgo en torno al 3,7%<sup>(6)</sup>.

Las mujeres con citología réflex LSIL y prueba VPH sin genotipado deben remitirse a colposcopia. Sin embargo, si se dispone una prueba VPH negativa realizada en los últimos 5 años, se recomienda control con co-test en 1 año, dado que el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ es del 2,1%<sup>(6,213)</sup> (por tanto, no está justificado realizar colposcopia en estos casos).

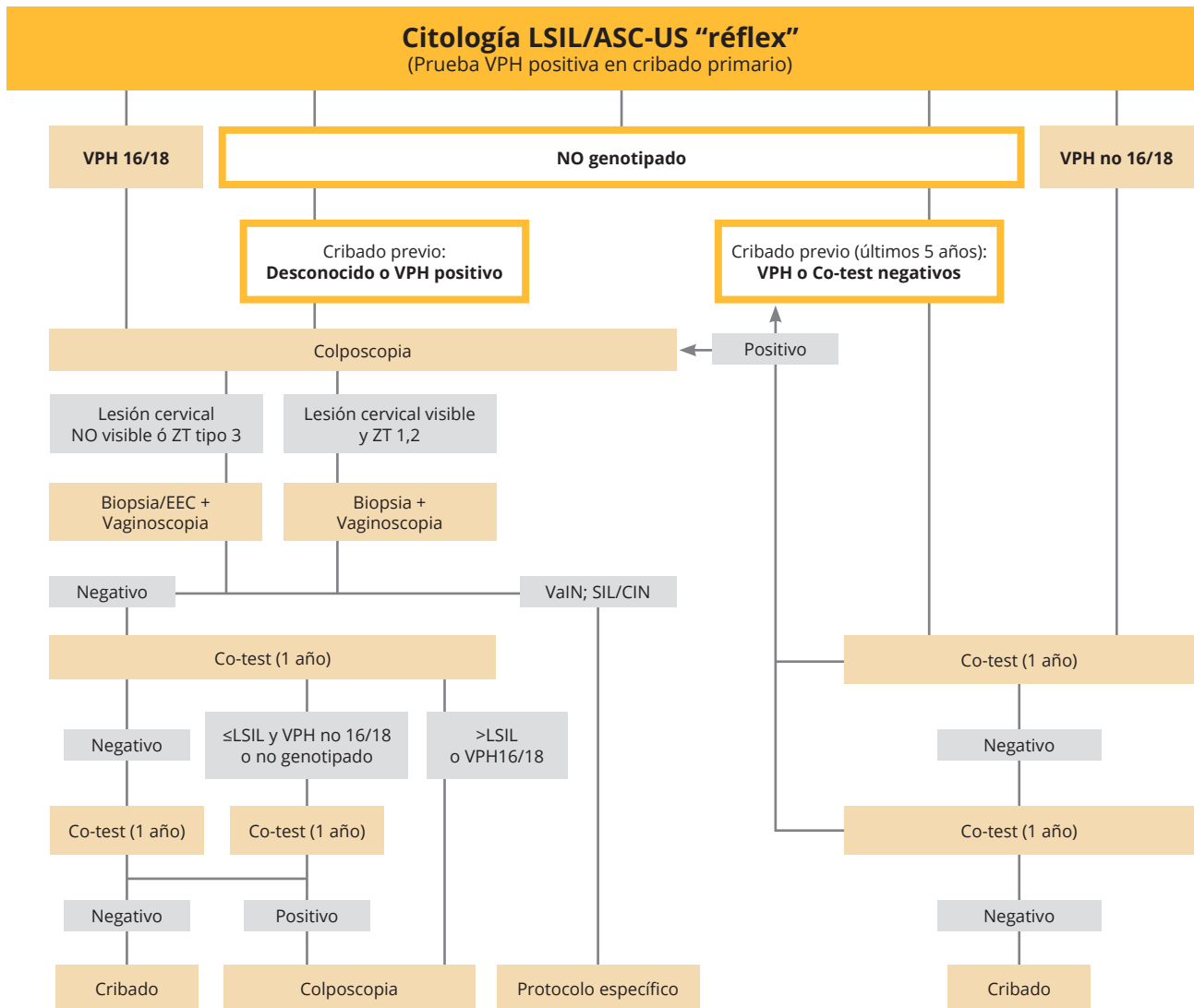
#### Conducta Clínica

1. La conducta clínica en mujeres con cribado con prueba VPH positiva y citología réflex de LSIL remitidas a colposcopia será:
  - » Colposcopia y biopsia confirma SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
  - » Colposcopia y/o biopsia negativa: realizar co-test al año
    - Si el resultado del co-test es citología > LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
    - Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL y VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año durante 2 años. Según el resultado del co-test:
      - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
      - Ambos negativos: remitir a cribado rutinario.
    - Si el resultado del co-test es negativo: remitir a cribado rutinario
2. En pacientes con resultado LSIL “réflex” a las que se ha realizado co-test al año (mujeres con genotipos VPH no 16/18, o con VPH de cribado previo negativo), la conducta será:
  - » Co-test positivo (citología anormal o VPH positivo): remitir a colposcopia
  - » Co-test negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.

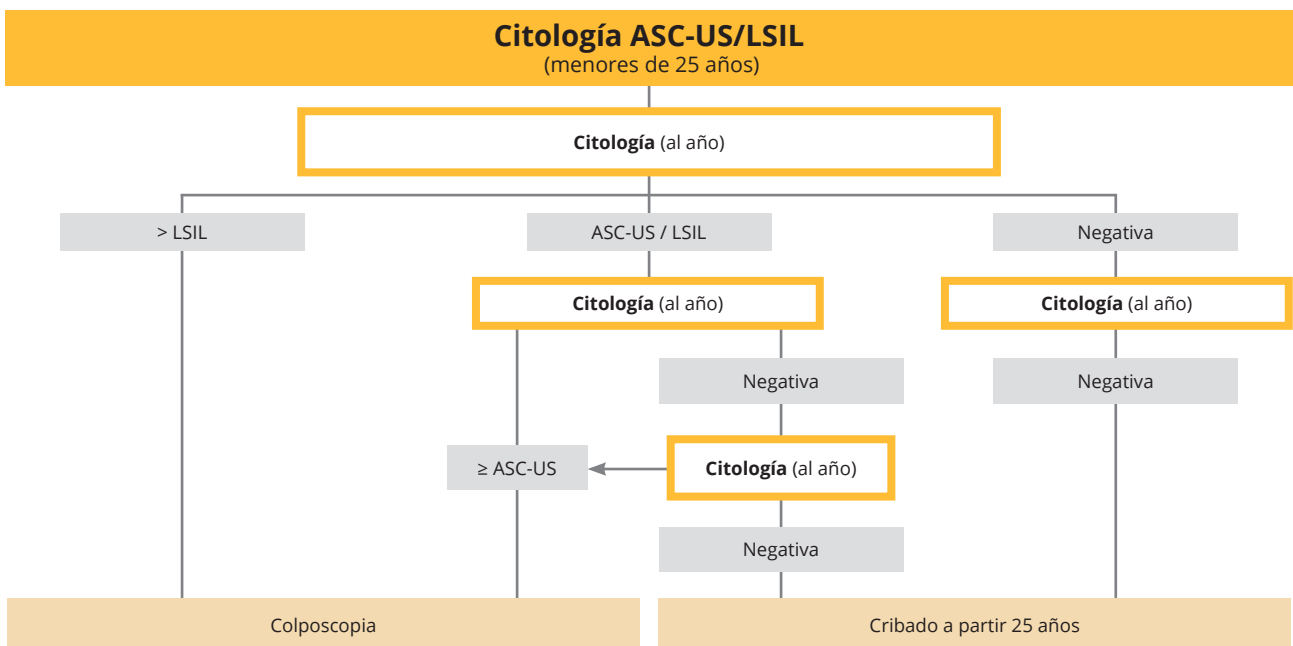
### 6.5.3. Citología LSIL en poblaciones especiales: mujeres menores de 25 años

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

ALGORTIMO. Citología LSIL (réflex)



ALGORTIMO. Citología LSIL (menores de 25 años)



**Recomendación**

- Realizar una citología anual durante dos años (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- No se recomienda realizar prueba VPH en mujeres con LSIL menores de 25 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

**Justificación**

La elevada frecuencia de infecciones VPH transitorias en mujeres menores de 25 años que se manifiestan con alteraciones citológicas menores (ASC-US, LSIL) condiciona que el cribado en este colectivo comporte un riesgo significativo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

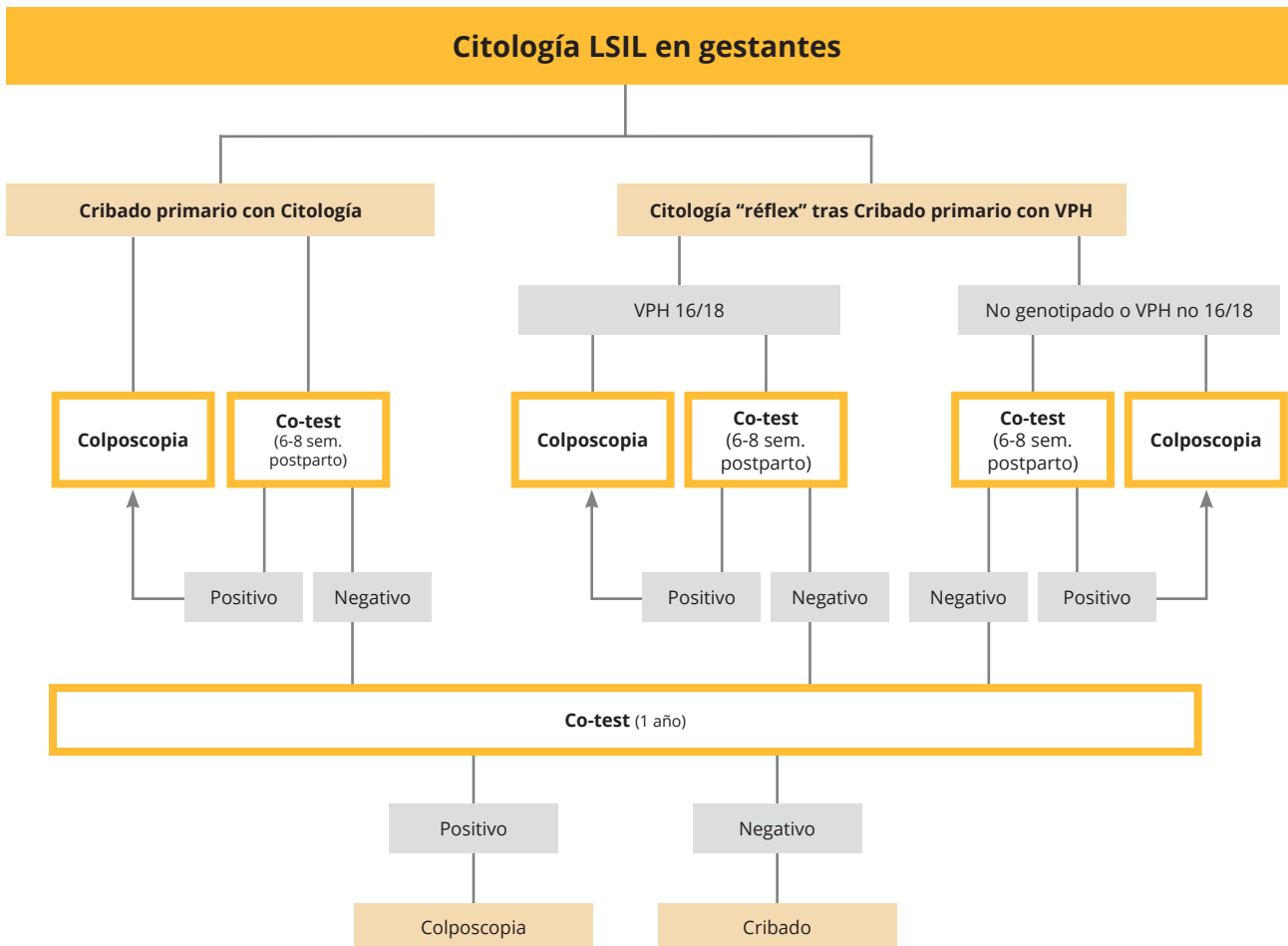
En mujeres menores de 25 años, ante una citología de LSIL debe realizarse la misma actuación que ante una citología de ASC-US ya que el riesgo HSIL/CIN3 de ambos resultados es similar (riesgo de HSIL/CIN3+ en el seguimiento a

tres años, 4,9%, así como la ausencia de cáncer de cérvix<sup>(290)</sup>. El riesgo de CCU en menores de 25 años con citología de LSIL es extremadamente bajo<sup>(291)</sup>, especialmente en las mujeres vacunadas. Por estos motivos, se recomienda en estos casos realizar una citología anual, durante dos años. Los casos con LSIL persistente o con citología de HSIL o ASC-H deben ser remitidos a colposcopia<sup>(292)</sup>. Por el contrario, tras dos controles con citología negativa se pueden remitir a cribado rutinario.

**6.5.4. Citología LSIL en poblaciones especiales: mujeres gestantes**

Las gestantes con citología de LSIL presentan un riesgo inmediato y futuro de lesión similar a la población general. Por ello, igual que ocurre con la población general, la conducta clínica variará en función de si la paciente procede de un cribado primario con citología o de un cribado primario con prueba VPH positiva (con o sin genotipado) y se ha realizado una citología réflex.

ALGORTIMO. Citología LSIL (gestantes)



### Recomendación

#### Gestante con citología LSIL en cribado primario

- Remitir a colposcopia (opción preferente) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Realizar co-test a las 6-8 semanas postparto y realizar colposcopia a los casos con co-test positivo (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).

#### Gestante con citología LSIL “réflex” tras cribado primario VPH positivo

- Colposcopia inmediata en casos VPH 16/18 positivo (opción preferente) (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor). Como alternativa puede realizarse co-test a las 4 semanas postparto (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Co-test a las 6-8 semanas postparto en casos sin genotipado o con genotipo VPH no 16/18 y colposcopia en los casos positivos o como alternativa puede realizarse una colposcopia inmediata (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor). Ambas opciones son aceptables).

#### Gestantes con citología LSIL y síntomas sospechosos de CCU

- Remitir a colposcopia inmediatamente (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

La colposcopia y biopsia en gestantes debe realizarse en una Unidad de Colposcopia de referencia. Cuando se realiza una colposcopia durante la gestación la toma de biopsia dependerá de los hallazgos. No se recomienda la biopsia ante hallazgos colposcópicos anormales grado 1 y es aceptable en hallazgos grado 2. La biopsia dirigida debe realizarse en todos los casos en los que la colposcopia sospeche invasión. El legrado endocervical está

### Justificación

En gestantes con citología LSIL (igual que en la población general) el riesgo de CCU subyacente o progresión a CCU es muy bajo. Concretamente el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ y CCU en estas pacientes es inferior a 5% y 1%, respectivamente. La prevalencia de HSIL/CIN3+ en gestantes

con citología LSIL es similar en el estudio inmediato o tras un año (3,1% y 4,2%, respectivamente), independiente del estado VPH<sup>(279)</sup>. Estos datos justifican la opción de realizar una colposcopia inmediata o bien demorar el control al postparto<sup>(212,279,282)</sup>.

Por otra parte, la colposcopia durante la gestación es compleja y de difícil interpretación (comporta un elevado riesgo de infra o sobrediagnóstico), lo que justifica que dicha exploración debe realizarse siempre en una unidad de colposcopia especializada.

### 6.5.5. Citología LSIL en poblaciones especiales: mujeres menopáusicas

La citología LSIL en mujeres menopáusicas no siempre se relaciona con una lesión intraepitelial o con la infección VPH. Un porcentaje significativo de estos casos están asociados a la atrofia y déficit estrogénico. Por otra parte, las infecciones VPH en mujeres menopáusicas son en general infecciones persistentes y con menor potencial de regresión. Además, la evaluación colposcópica en estas mujeres es más compleja y menos valorable por la atrofia y la ausencia de visibilidad de la zona de transformación.

#### Recomendación

- Realizar una prueba VPH (opción preferente) (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor). Remitir a colposcopia inmediata (opción aceptable) (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).
- Remitir a colposcopia a las mujeres menopáusicas con cribado VPH positivo y citología réflex LSIL (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

La atrofia y déficit estrogénico en mujeres menopáusicas puede comportar alteraciones citológicas que se interpretan como LSIL. En estos casos La prueba VPH permite identificar a las mujeres con riesgo de lesión que requieren una colposcopia y evitar en un porcentaje significativo de casos exploraciones innecesarias<sup>(283)</sup>.

La colposcopia es una opción aceptable en el estudio de estas mujeres, pero presenta muchas limitaciones inheren-

tes a los cambios fisiológicos de cérvix condicionados por el déficit estrogénico (mayor frecuencia de ZT no visible, prueba de acético o lugol escasamente valorables, lesión en el canal endocervical) que condiciona una menor sensibilidad de la prueba<sup>(73)</sup>.

### Conducta Clínica

Según el resultado de la prueba VPH:

- Negativa: realizar co-test al año.
  - » Co-test negativo (citología y prueba VPH negativas): remitir a cribado rutinario. Si se trata de una mujer de 65 años o más se indica finalizar el cribado.
  - » Co-test positivo (citología y/o prueba VPH anormales): remitir a colposcopia.
- Positiva: remitir a colposcopia (se recomienda tratamiento previo con estrógenos locales 4 semanas).

En los casos en los que se realiza colposcopia en lugar de prueba VPH:

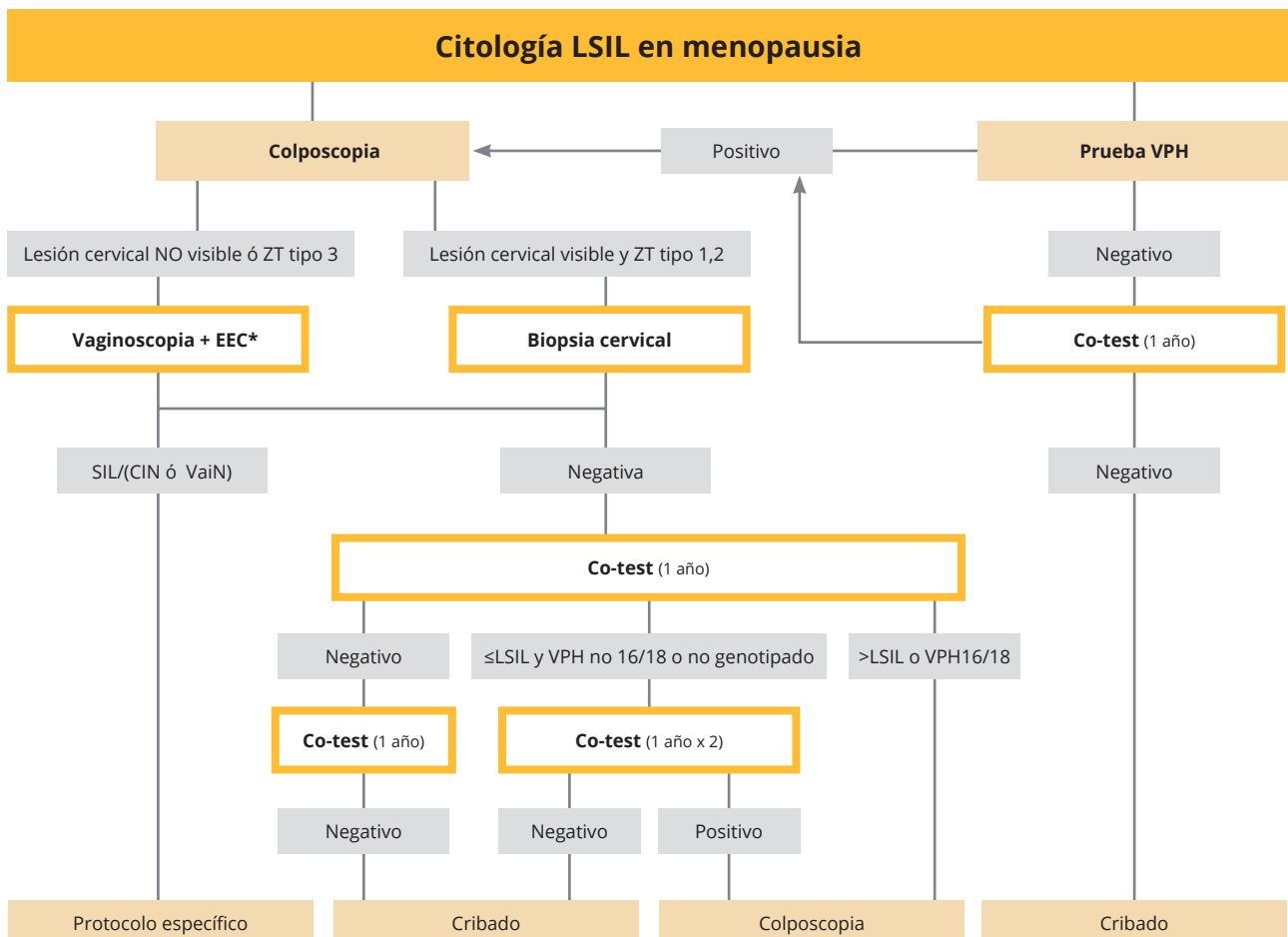
- Si se identifica lesión y ZT tipo 1 o 2: realizar biopsia dirigida

- Si no se identifica lesión o ZT tipo 3 deber realizarse un estudio endocervical y vaginoscopia.

En ambos casos la conducta será:

- Colposcopia y biopsia confirma SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
- Colposcopia y/o biopsia negativa: realizar co-test al año
  - » Si el resultado del co-test es > LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
  - » Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL y VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año durante 2 años. Según el resultado del co-test:
    - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
    - Ambos negativos: remitir a cribado rutinario.
  - » Si el resultado del co-test es negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia

ALGORTIMO. Citología LSIL (menopausia)



\*EEC: estudio endocervical

### 6.5.6. Citología LSIL en poblaciones especiales: mujeres con inmunodepresión

Las pacientes con inmunodepresión congénita o adquirida, como consecuencia de tratamientos farmacológicos (trasplante de órganos, enfermedades sistémicas, inflamatorias o autoinmunes que requieren inmunosupresión crónica) o pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más susceptibles que la población general a la infección persistente por VPH y tienen un alto riesgo de desarrollar lesiones precursoras o CCU.

#### Recomendación

Remitir a colposcopia independientemente de la edad (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

#### Justificación

La prevalencia de infección VPH entre las mujeres inmunodeprimidas es muy alta (con frecuencia superior al 30%) y una elevada proporción presenta alteraciones citológicas<sup>(63,293)</sup>.

Las pacientes inmunodeprimidas con citología LSIL presentan un mayor riesgo de HSIL/CIN3+ que en la población general<sup>(294)</sup>.

Las pacientes inmunodeprimidas constituyen una población heterogénea y no existen datos específicos para estimar el riesgo específico en los diferentes subgrupos<sup>(6)</sup>.

El subgrupo mejor estudiado son las mujeres con infección VIH en el que se ha constatado un mayor riesgo de HSIL/CIN2+ especialmente entre los casos con CD4<200<sup>(295)</sup>.

### 6.6. LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (HSIL)

La citología HSIL (del inglés High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion), representa el 0,26% de todas las citologías de cribado<sup>(212)</sup>. Su prevalencia es mayor en las mujeres más jóvenes (0,6% a los 20-29 años) y disminuye con la edad (0,2% a los 40-49 años y 0,1% a 50-59 años)<sup>(280)</sup>.

#### Recomendación

- Remitir a **colposcopia (opción preferente)** (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Realizar **terapia escisional directa** (tratamiento tras valoración colposcópica, pero sin biopsia que permita la confirmación histológica) (procedimiento excepcional). Para ello se deben cumplir los siguientes requisitos: 1) VPH 16 y/o 18 positivo, 2) hallazgos anormales grado 2 en la colposcopia y 3) no posibilidad de seguimiento (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).

#### Justificación

La confirmación histológica de HSIL/CIN3+ tras colposcopia y biopsia en una mujer con citología HSIL es superior al 30%. Este elevado porcentaje justifica realizar una colposcopia como opción preferente en estos casos. No se acepta la realización electiva de prueba VPH en estas pacientes, sin embargo, **la probabilidad confirmar HSIL/CIN3+ difiere en mujeres con prueba VPH positiva o negativa (49% ver-**

Tabla18: Riesgo de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en pacientes con citología de cribado HSIL según prueba de VPH y cribado previo

| RESULTADO                         | HSIL/CIN2+       |                 | HSIL/CIN3+       |                 | CCU              |                 |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|                                   | Riesgo inmediato | Riesgo a 5 años | Riesgo inmediato | Riesgo a 5 años | Riesgo inmediato | Riesgo a 5 años |
| HSIL (VPH+)                       | 71%(a)           | 75% (b)         | 49% (a)          | 50%-54% (b,d)   | 4,5% (a)         | 2,3%-6% (b,d)   |
| HSIL (VPH+) cribado previo VPH(-) | ---              | ---             | 32% (c)          | 34% (c)         | ---              | ---             |
| HSIL (VPH-)                       | 47% (a)          | 51% (b)         | 26% (a)          | 29% (b)         | 4,3% (a)         | 4% (a)          |

Fuente: Cheung 2020 (212); Demarco 2017 (279); Egemen 2020 (213); Gilham 2020 (214)

sus 26%, respectivamente). En cambio, el riesgo de CCU en ambos casos es similar (4,5% y 4,3% respectivamente)<sup>(212)</sup>.

En mujeres con citología HSIL el riesgo acumulado de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU a 5 años es de 75% (95% IC: 74%–77%) y 50% (95% IC: 48%–52%) y 6% (95% IC: 5%–7%), respectivamente<sup>(279)</sup>. La Tabla 18 muestra el riesgo de HSIL/CIN2+, HSIL/CIN3+ y CCU en pacientes con citología de cribado HSIL según el resultado de la prueba de VPH y el cribado previo<sup>(212–214,279)</sup>.

La terapia escisional directa (tras realizar una colposcopia, pero sin confirmación histológica) ante una citología de HSIL debe considerarse un procedimiento excepcional ya que comporta el sobretratamiento de un porcentaje no despreciable de mujeres.

### Conducta Clínica.

La conducta clínica en mujeres con citología HSIL remitidas a colposcopia será:

- ZT tipo 1 o 2: realizar biopsia dirigida si lesión visible y biopsia at random de la zona de transformación si no lesión visible. Realizar vaginoscopia en ambos casos.
- ZT tipo 3: estudio endocervical mediante biopsia o cepillado endocervical + vaginoscopia.

En los casos sin lesión cervical visible

En ambos casos según el resultado de la(s) biopsia(s):

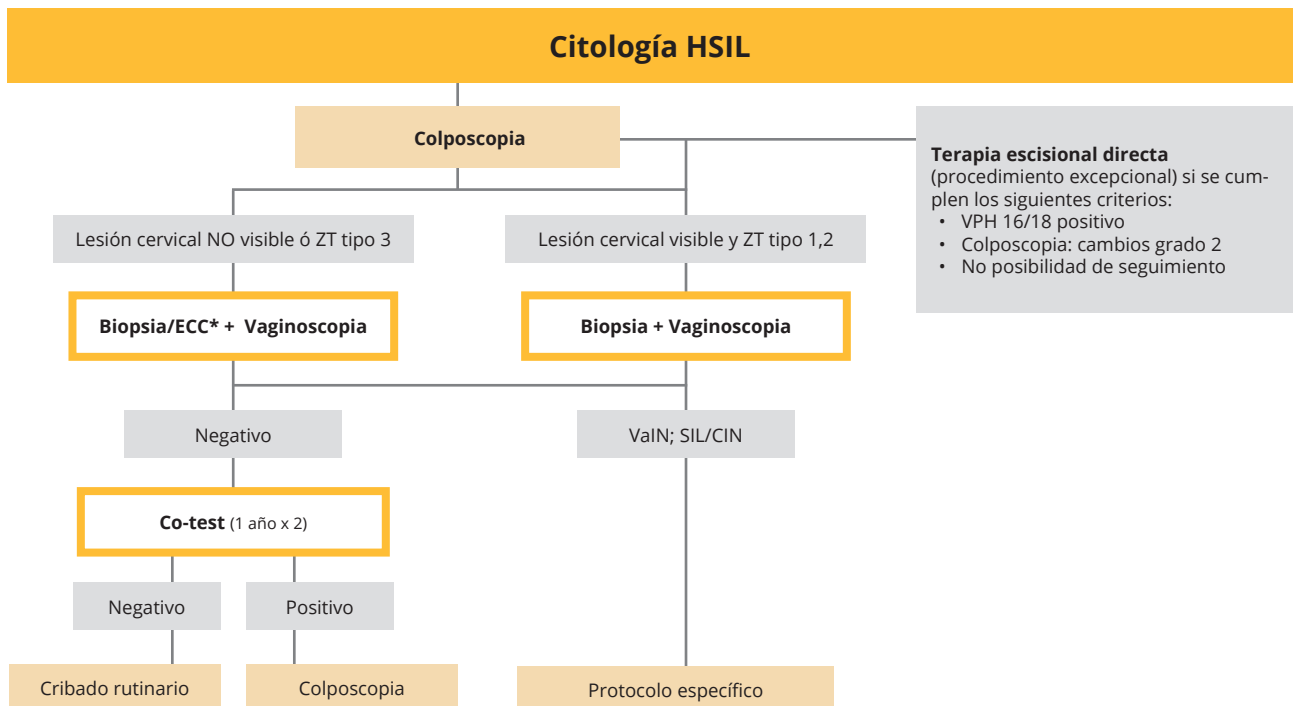
- Confirma SIL/CIN o VaIN: protocolo específico
- Resultado negativo: revisar la citología, histología y colposcopia (discordancia diagnóstica). Si se confirma ausencia de lesión histológica, control anual con co-test durante 2 años.
  - » Co-test positivo: remitir a colposcopia
  - » Ambos co-test negativos: remitir a cribado rutinario

### 6.6.1. Citología HSIL en poblaciones especiales: mujeres menores de 25 años

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años. Sin embargo, en casos en los que se ha realizado una citología fuera del programa de cribado se recomienda completar el estudio.

En caso de confirmar lesión cervical subyacente la actuación clínica debe evitar el sobretratamiento de lesiones con bajo riesgo de progresión.

ALGORTIMO. Citología HSIL



\*ECC: estudio endocervical

### Recomendación

- Remitir a colposcopia (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- La terapia escisional directa no se considera una opción aceptable (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)

### Justificación

La colposcopia permite la biopsia dirigida y adecuar la conducta clínica al resultado histológico definitivo.

En mujeres menores de 25 años la tasa de regresión espontánea de HSIL/CIN3 es muy alta (hasta del 73%) y se estima que menos del 5% tienen riesgo de progresión a CCU a largo plazo<sup>(200,296,297)</sup>.

El tratamiento inmediato supone un sobretratamiento para un porcentaje inaceptable de mujeres menores de 25 años, y puede suponer un impacto desfavorable en el potencial reproductivo de estas pacientes.

### 6.6.2. Citología HSIL en poblaciones especiales: mujeres gestantes

La gestación se considera una situación especial en la que la conducta clínica y tratamiento deben buscar el equilibrio entre el riesgo de infradiagnóstico de un CCU y el riesgo que dicha intervención pueda suponer para la madre y el feto.

Las gestantes con citología de HSIL presentan un riesgo inmediato y futuro de lesión similar a la población general.

El objetivo final de la actuación ante una citología HSIL en gestantes es, por una parte, evitar el infradiagnóstico de un CCU y por otra crear la mínima interferencia y complicaciones en el curso del embarazo posponiendo al postparto el tratamiento de lesiones precursoras.

### Recomendación

- Realizar una colposcopia y biopsia dirigida para confirmación histológica (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- No se debe realizar legrado endocervical ni terapia escisional directa. (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra)

### Justificación

La colposcopia en las gestantes permite obtener una confirmación histológica imprescindible para adecuar la conducta clínica (especialmente importante en estas pacientes en las que el tratamiento se diferirá hasta el posparto). En los casos en los que se confirma HSIL/CIN3 la progresión a CCU es similar a la población no gestante<sup>(6)</sup>.

El objetivo fundamental de la colposcopia y biopsia en este grupo de pacientes es detectar o excluir un cáncer de cérvix. Dado que la colposcopia en la mujer gestante presenta mayor dificultad se recomienda remitir a estas pacientes a Unidades de colposcopia especializadas.

Se ha demostrado que la experiencia del colposcopista determina la capacidad de diferenciar los cambios relacionados con la gestación de un CCU y por lo tanto el riesgo de infradiagnosticar una lesión maligna.

### 6.7. CITOLOGÍA DE ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES (ACG)

El resultado de la citología con atipia de células glandulares (ACG) es muy infrecuente (aproximadamente el 0,2% de todas las citologías)<sup>(212)</sup> y además presenta una baja reproducibilidad.

El sistema Bethesda estandariza la nomenclatura para diferenciar el origen de las atipias en células glandulares. Así, el informe debe describir si las atipias en células glandulares sugieren alteración endometrial, endocervical o no especificada (ACG-NOS). Los casos que se informan de ACG-posible neoplasia (ACG-H) son los que tienen mayor riesgo de lesión intraepitelial o invasora

### Recomendación

- Evaluar a todas las mujeres con citología ACG independientemente de su estatus VPH (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- ACG-NOS/ACG-H: realizar colposcopia (±biopsia dirigida) y legrado endocervical. Mujeres ≥ 35 años y mujeres de < 35 años, pero con criterios de riesgo de cáncer de endometrio (sangrado vaginal inexplicable, obesidad o situaciones de anovulación crónica): realizar biopsia de endometrio y ecografía transvaginal (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Atípias de origen endometrial: realizar estudio endometrial (ecografía transvaginal y biopsia endometrio). Si el estudio endometrial es negativo realizar colposcopia y legrado endocervical (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

La citología de ACG se asocia tanto a patología benigna como maligna (pólipos, metaplasia, carcinoma escamoso, y adenocarcinoma de cérvix, endometrio, trompas de Fa-

lopio u ovario). La citología de ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones cervicales escamosas (SIL/CIN de cualquier grado) que a lesiones glandulares premalignas.

La probabilidad de diagnosticar lesiones HSIL/CIN2+ en caso de citología con ACG es elevada (9-54%).

En general, ante citología ACG-H en mujeres jóvenes es mayor la prevalencia de lesiones HSIL/CIN2+ mientras que en mujeres mayores de 35 años se observa una mayor prevalencia de patología glandular.

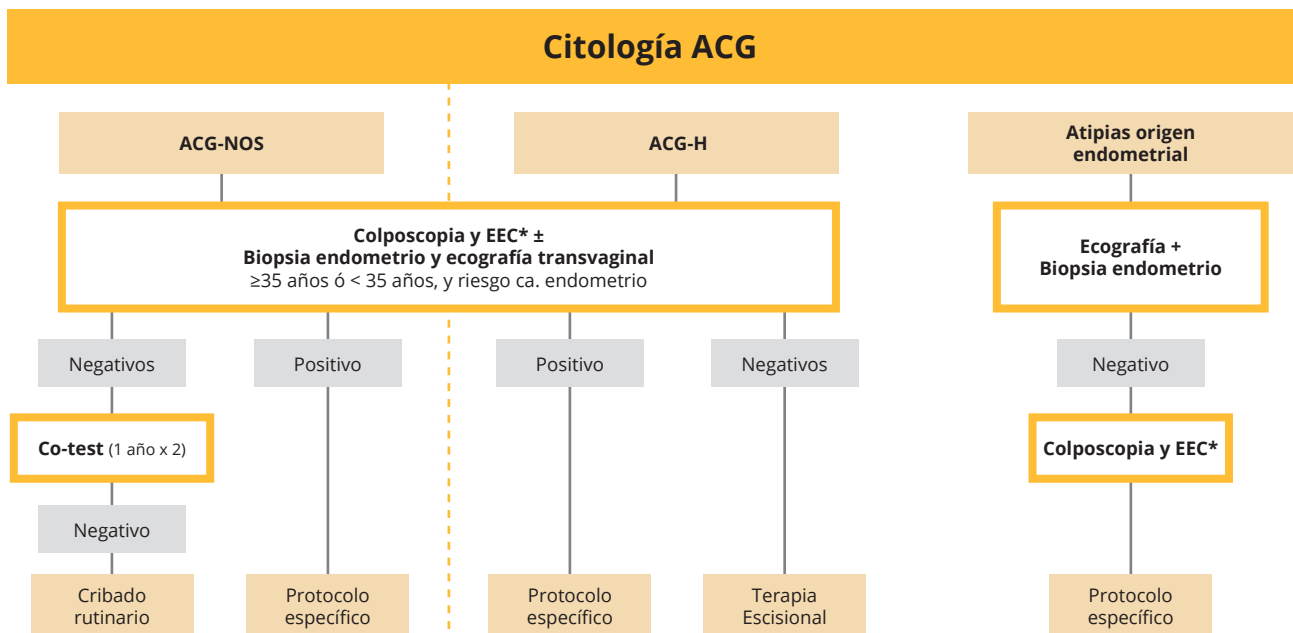
Con frecuencia las lesiones glandulares y escamosas pueden coexistir (la mitad de los casos con diagnóstico de AIS también se diagnostican de CIN). Por tanto, ante una citología ACG el diagnóstico de CIN no permite excluir totalmente un AIS o un adenocarcinoma invasor.

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

### Conducta clínica

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

ALGORTIMO. Citología ACG



\*EEC: estudio endocervical

#### Citología inicial ACG-NOS:

- Evaluación colposcópica y biopsia dirigida descartan HSIL/CIN2+, AIS o cáncer en cualquier localización: seguimiento mediante co-test anual durante dos años.
  - » Ambos controles negativos: cribado rutinario
  - » Si alguno de los controles es anormal: protocolo específico.
- Evaluación colposcópica y biopsia dirigida que confirma lesión histológica de HSIL/CIN2+ sin neoplasia glandular: protocolo específico.

#### Citología inicial ACG-H:

- Evaluación colposcópica y endometrial no confirma enfermedad invasiva: realizar una escisión diagnóstica (escisión cervical tipo 3) incluyendo una muestra de endocérnix realizada después de la escisión
  - » Evaluación colposcópica y endometrial que confirma lesión: protocolo específico.
  - » Evaluación colposcópica y endometrial negativas: terapia escisional (conización diagnóstica)

### 6.7.1. Citología de ACG en poblaciones especiales

#### Menores de 25 años.

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años. En los casos en los que se ha realizado una citología en esta población y el resultado es ACG la evaluación y seguimiento no debe diferir de la guía establecida para mujeres mayores de 25 años.

#### Gestantes

La evaluación inicial se realizará igual que en las mujeres no gestantes, pero teniendo en cuenta que en estas pacientes está contraindicado el legrado endocervical y la biopsia endometrial.

### 6.8. CITOLOGÍA CON PRESENCIA DE CELULAS ENDOMETRIALES

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

#### Recomendación

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

Mujeres postmenopáusicas: se recomienda descartar patología endometrial (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Mujeres hysterectomizadas: no se recomienda realizar ninguna evaluación (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### 6.9. CITOLOGÍA CON SOSPECHA DE CARCINOMA DEL CUELLO UTERINO (CCU)

El resultado citológico con sospecha de CCU es un hallazgo poco frecuente en el cribado (4.5 por cada 100.000 citologías)<sup>(298)</sup>, y sugiere la posibilidad de lesión cervical muy severa o invasiva (un riesgo muy elevado de CIN3+)

#### Recomendación

Las pacientes con citología sospechosa de CCU requieren una evaluación cervical urgente mediante colposcopia y biopsias. En los casos en los que las biopsias no confirman CCU con frecuencia se requiere una conización para confirmar o excluir totalmente este diagnóstico (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

#### Justificación

El riesgo de lesión cervical severa o muy severa subyacente bajo este resultado citológico es muy elevado en este subgrupo de pacientes, y requerirá con toda seguridad la realización de biopsias o conización para diagnosticar un posible CCU microinvasor o invasor, y así poder determinar la gravedad de la afectación cervical permitiendo una posible estadificación.

## 7. Conducta ante resultados histológicos anormales

### 7.1. CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LSIL/CIN1

Las mujeres con biopsia LSIL/CIN1 tienen una baja probabilidad de tener o desarrollar un CCU. El objetivo de la conducta clínica en este grupo de mujeres implica conseguir el equilibrio entre prevenir la progresión de la lesión y evitar el sobretratamiento.

El 80% de los casos LSIL/CIN1 están relacionados con genotipos de VPH de alto riesgo y el resto con genotipos de bajo riesgo<sup>(299)</sup>. Con independencia del genotipo de VPH causal, alrededor de un 60-80% de las LSIL/CIN1 se resuelven espontáneamente sin tratamiento, y un 5-10% progresan a HSIL/CIN3<sup>(300)</sup>. El riesgo de progresión varía en función del resultado de la citología previa a la biopsia de LSIL/CIN1 (es sustancialmente mayor si la citología es ASC-H o HSIL). Por ello, el resultado de la citología previa condiciona la conducta clínica en estos casos. Además, la localización endocervical o exocervical de la LSIL/CIN1 también debe considerarse en la evaluación de estas mujeres.

#### 7.1.1. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 exocervical precedido de citología ASC-US, LSIL, o citología normal con VPH persistente o 16/18.

Se considera LSIL/CIN1 exocervical a una lesión completamente visible en la colposcopia con ZT tipo 1 o 2. En estos casos el riesgo de presentar HSIL/CIN3+ en los próximos 5 años es inferior al 3%<sup>(213)</sup>. El bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (tabla 19).

#### Recomendación

- Realizar co-test en un año (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- Realizar inicialmente un tratamiento escisional o destructivo no se considera una opción aceptable (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).

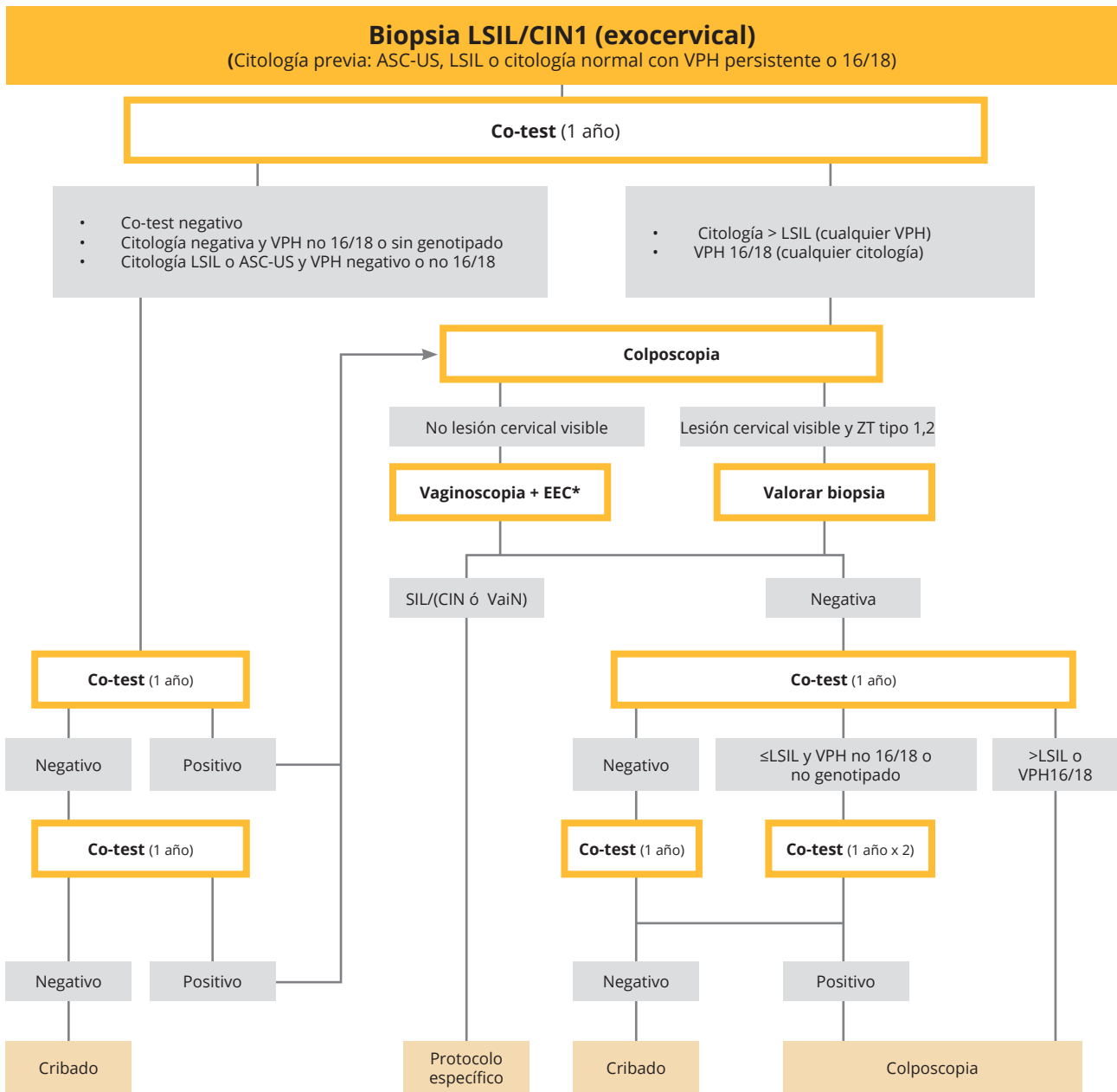
Tabla 19: Riesgo de HSIL/CIN3+ al año y 5 años en mujeres con biopsia LSIL/CIN1

| Resultados de las pruebas de cribado | Riesgo HSIL/CIN3+ (1 año) | Riesgo HSIL/CIN3+ (5 años) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Citología normal y VPH positivo (x2) | 0,74%                     | 2,8%                       |
| Citología ASC-US y VPH positivo      | 0,53%                     | 2,6%                       |
| Citología LSIL y VPH positivo        | 0,74%                     | 2,3%                       |

Tabla 20. Riesgo inmediato y a 5 años de lesión CIN3+ en base al co-test realizado el primer año de seguimiento, en mujeres con biopsia cervical LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL y/o VPH-AR

| Resultado del Co-test (al año) |                    | Riesgo HSIL/CIN 3+ |        |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Prueba VPH                     | Citología          | Inmediato          | 5 años |
| Negativa                       | Negativa           | 0 %                | 0,42 % |
|                                | ASC-US / LSIL      | 0,05 %             | 0,92 % |
|                                | HSIL / ASC-H / AGC | 1,6 %              | 4,1 %  |
| Positiva                       | Negativa           | 2,1 %              | 5,2 %  |
|                                | ASC-US / LSIL      | 3,1 %              | 6 %    |
|                                | HSIL / ASC-H / AGC | 23 %               | 31%    |

ALGORITMO. Biopsia LSIL/CIN1 (exocervical) precedido de citología ASC-US, LSIL, o citología normal con VPH persistente o 16/18



\*EEC: estudio endocervical

## Justificación

La historia natural de las mujeres con biopsia de LSIL/ CIN1 precedidas de ASC-US, LSIL, o citología normal con VPH persistente o 16/18 es similar a la de las mujeres con citología ASC-US con prueba VPH positiva o citología LSIL sin lesión histológica<sup>(291,301)</sup>.

En estas mujeres el riesgo de desarrollar una lesión HSIL/ CIN3+ es menor del 1% al año de seguimiento y del 3% a los cinco años<sup>(213)</sup>. No se han descrito casos con CCU en el seguimiento de estas pacientes<sup>(291,301-303)</sup>.

En este subgrupo de pacientes se propone realizar un co-test al cabo del año cuyo resultado nos permite estimar el riesgo de HSIL/CIN3+ y determinar la conducta clínica posterior<sup>(213)</sup>. No está indicado realizar en este control anual una colposcopia directa, sin el resultado del co-test<sup>(6,213)</sup>.

## Conducta clínica

Según el resultado del co-test al año:

- Co-test negativo o citología negativa y VPH (no 16/18 o sin genotipado) o citología ≤ LSIL y VPH (negativo o

no 16/18): realizar co-test anual (riesgo de HSIL/CIN3+ a los 5 años mayor o igual a 0,55%) hasta obtener dos co-test anuales seguidos normales. En ese momento remitir a cribado. Si algún co-test sale positivo realizar colposcopia.

- Citología > LSIL con cualquier VPH o VPH 16/18 con cualquier citología: remitir a colposcopia (riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ superior al 4%). Se considera una situación especial los casos con citología HSIL/ASC-H/ACG con VPH negativo que a pesar del riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ es inferior al 4% se recomienda la realización de una colposcopia. Según el resultado de esta:
  - » No evidencia lesión o ZT tipo 3: realizar un estudio endocervical con cepillado o biopsia y una vaginoscopia.
  - » Lesión visible y ZT tipo 1,2: biopsia dirigida y vaginoscopia. Según el resultado de la biopsia:
    - Biopsia confirman SIL/VaIN o SIL/CIN: aplicar el protocolo específico.
    - Biopsia negativa: realizar un co-test al año.
      - Si el resultado del co-test es > LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
      - Si el resultado del co-test es citología ≤ LSIL o VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año. Según el resultado del co-test:
        - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
        - Negativo: remitir a cribado rutinario. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.
      - Si el resultado del co-test es negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia

Una lesión de LSIL/CIN1, si citología y colposcopia son concordantes, puede seguirse anualmente. La opción de realizar tratamiento de una lesión LSIL/CIN1 debe ser excepcional y exige la persistencia de la infección VPH y confirmación histológica de la persistencia de lesión (el diagnóstico citológico exclusivo no es un criterio suficiente), además de la valoración de las condiciones individuales de la paciente y la lesión.

El tratamiento puede ser escisional o destructivo (ver criterios en capítulo 8).

## 7.1.2. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 exocervical precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG

Se considera LSIL/CIN1 exocervical a una lesión completamente visible en la colposcopia con ZT tipo 1 o 2. La biopsia de LSIL/CIN1 precedida de una citología HSIL, ASC-H o ACG es una situación clínica muy poco frecuente y por tanto poco representada en las series que evalúan los riesgos de HSIL/CIN3+. En estos casos el riesgo de presentar HSIL/CIN3+ en los próximos 5 años es del 6,5%<sup>(212)</sup>. Una biopsia de LSIL/CIN1 tras una citología de alto grado no descarta totalmente la presencia de una lesión subyacente de HSIL/CIN3, sin embargo, el infradiagnóstico de un CCU es muy improbable.

### Recomendación

- Realizar co-test en un año, siempre que se cumplan los siguientes criterios en el examen colposcópico (opción preferente): 1) ZT tipo 1 o 2) límite superior de la lesión visible en su totalidad (calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte a favor).
- Tratamiento escisional ante discordancia diagnóstica mayor (únicamente en mujeres con citología de HSIL) (opción aceptable) (calidad de la evidencia moderada recomendación débil a favor).
- Como en todos los casos con discordancia diagnóstica (citología sugestiva de lesión de alto grado y biopsia de bajo grado) es preceptivo realizar una revisión de las pruebas (calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte a favor)

### Justificación

La recomendación ante una paciente con LSIL/CIN1 precedida de una citología de HSIL o ASC-H o ACG busca tanto evitar el riesgo de no tratar una lesión ≥ HSIL/CIN3+ subyacente no diagnosticada en la colposcopia-biopsia (infradiagnóstico) como el riesgo que supone el tratamiento escisional sistemático (sobretretamiento).

El examen colposcópico detallado en estos casos es fundamental para seleccionar el subgrupo de mujeres en los que se puede plantear abstención terapéutica y seguimiento.

Tabla 21: Riesgo de HSIL/CIN3+ al año y 5 años en mujeres con biopsia LSIL/CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG

| Resultados de las pruebas de cribado | Riesgo HSIL/CIN3+<br>(1 año) | Riesgo HSIL/CIN3+<br>(5 años) |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Citología ASC-H y VPH positivo       | 1,4%                         | 5,6%                          |
| Citología ACG y VPH positivo         | 1,3%                         | 3,8%                          |
| Citología HSIL y VPH positivo        | 3,9%                         | 6,5%                          |

Tabla 22. Riesgo inmediato y a 5 años de lesión CIN3+ en base al co-test realizado el primer año de seguimiento, en mujeres con biopsia cervical LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-H, ACG o HSIL

| Resultado del Co-test (al año) |                    | Riesgo HSIL/CIN 3+ |        |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Prueba VPH                     | Citología          | Inmediato          | 5 años |
| Negativa                       | Negativa           | 0,02 %             | 0,48 % |
|                                | ASC-US / LSIL      | 0,28 %             | 1,3 %  |
|                                | HSIL / ASC-H / AGC | 5,6 %              | 14 %   |
| Positiva                       | Negativa           | 5 %                | 12 %   |
|                                | ASC-US / LSIL      | 6,6 %              | 17 %   |
|                                | HSIL / ASC-H / AGC | 28 %               | 38 %   |

Las mujeres con biopsia LSIL/CIN1 precedida de HSIL tienen un riesgo de HSIL/CIN3+ al año y a 5 años superior que cuando la citología previa es ASC-H o ACG (tabla 21). Por este motivo, en el primer caso, se considera aceptable plantear un tratamiento escisional ante la discordancia diagnóstica<sup>(6)</sup>.

La revisión de las pruebas diagnósticas puede ser necesaria en diferentes contextos, sin embargo, es especialmente importante cuando los resultados de las pruebas de cribado y diagnósticas (citología, colposcopia, biopsia) presentan discordancias mayores.

### Conducta clínica

Según el resultado del co-test al año:

- Co-test negativo o citología ≤ LSIL y VPH negativo: repetir co-test en un año.
- Los casos VPH positivos, con citología negativa o < HSIL, deben remitirse a colposcopia.
  - » Lesión cervical NO visible o ZT tipo 3: realizar vaginoscopia con estudio endocervical. Si confirma SIL/CIN endocervical y/o VaIN seguir protocolo específico. Si no identifica ninguna lesión repetir el co-test anualmente durante 2 años.
  - » C Lesión cervical visible y ZT tipo 1,2: biopsia dirigida. Si confirma SIL/CIN y/o VaIN seguir protocolo específico. Si no confirma lesión repetir co-test

anualmente durante 2 años.

- Citología ≥ HSIL: Valorar tratamiento escisional, previa realización de colposcopia.

En mujeres a las que se indica un seguimiento con co-test anual (2 años), el seguimiento se realizará en función de los resultados de la prueba;

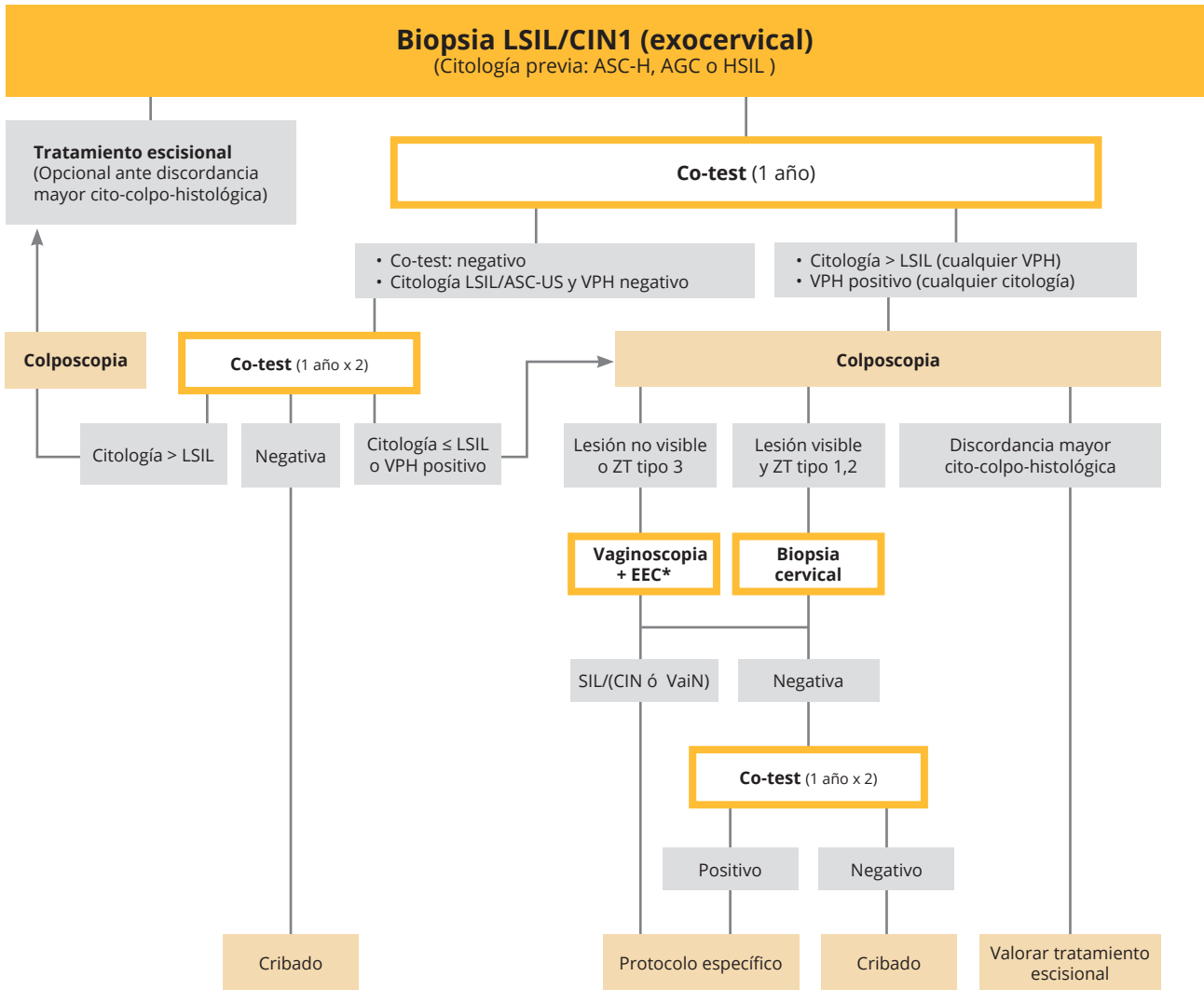
- Los dos co-test negativos: remitir a cribado rutinario.
- Citología ≤ LSIL en cualquier momento del seguimiento: remitir a colposcopia y actuar según hallazgos y resultados.
- Citología > LSIL en cualquier momento del seguimiento: Valorar tratamiento escisional, previa realización de colposcopia

Nota: esta conducta clínica se justifica en base a los riesgos de HSIL/CIN3+ expuestos en la tabla 21.

#### 7.1.3. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical precedido de citología ASC-US, LSIL, o citología normal con VPH persistente o 16/18.

Se considera LSIL/CIN1 endocervical una lesión que penetra parcial o totalmente en el canal y no se observa la parte más craneal o una lesión visible que penetra en canal con ZT tipo 3. En estos casos es fundamental realizar un estudio endocervical cuidadoso para evitar resultados en-

ALGORTIMO. Biopsia LSIL/CIN1 (exocervical) precedido de citología ASC-H, ACG o HSIL



\*EEC: estudio endocervical

docervicales falsamente positivos por contaminación de la muestra endocervical a partir de una lesión exocervical<sup>(283)</sup>.

Clásicamente, en esta situación, se recomendaba tratamiento escisional. Sin embargo, el bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión de una LSIL/CIN1 endocervical (análogo al del LSIL/CIN1 exocervical) justifican que actualmente se priorice la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres.

**Recomendación**

Realizar co-test y estudio endocervical en un año (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

**Justificación**

El riesgo de HSIL/CIN3+ en mujeres con LSIL/ CIN1 endocervical es equiparable al de pacientes con una lesión de LSIL/CIN1 exocervical<sup>(304,305)</sup>. Dicho riesgo, en paciente con citología previa ASC-US/LSIL, es del 3,3% a los 1-2 años<sup>(304)</sup>.

**Conducta clínica**

Según el resultado del co-test y estudio endocervical al año:

- **Estudio endocervical ≤ LSIL/CIN 1:**
  - » con citología normal y VPH no 16/18: realizar co-test en un año.
  - » con citología ≤ LSIL y VPH negativo: realizar co-test en un año.

En ambas situaciones, según el resultado del co-test, la

conducta a seguir será:

- » Co-test negativo: cribado rutinario
- » Co-test positivo (citología o prueba VPH anormales): remitir a colposcopia

• **Estudio endocervical**  $\leq$  LSIL/CIN 1:

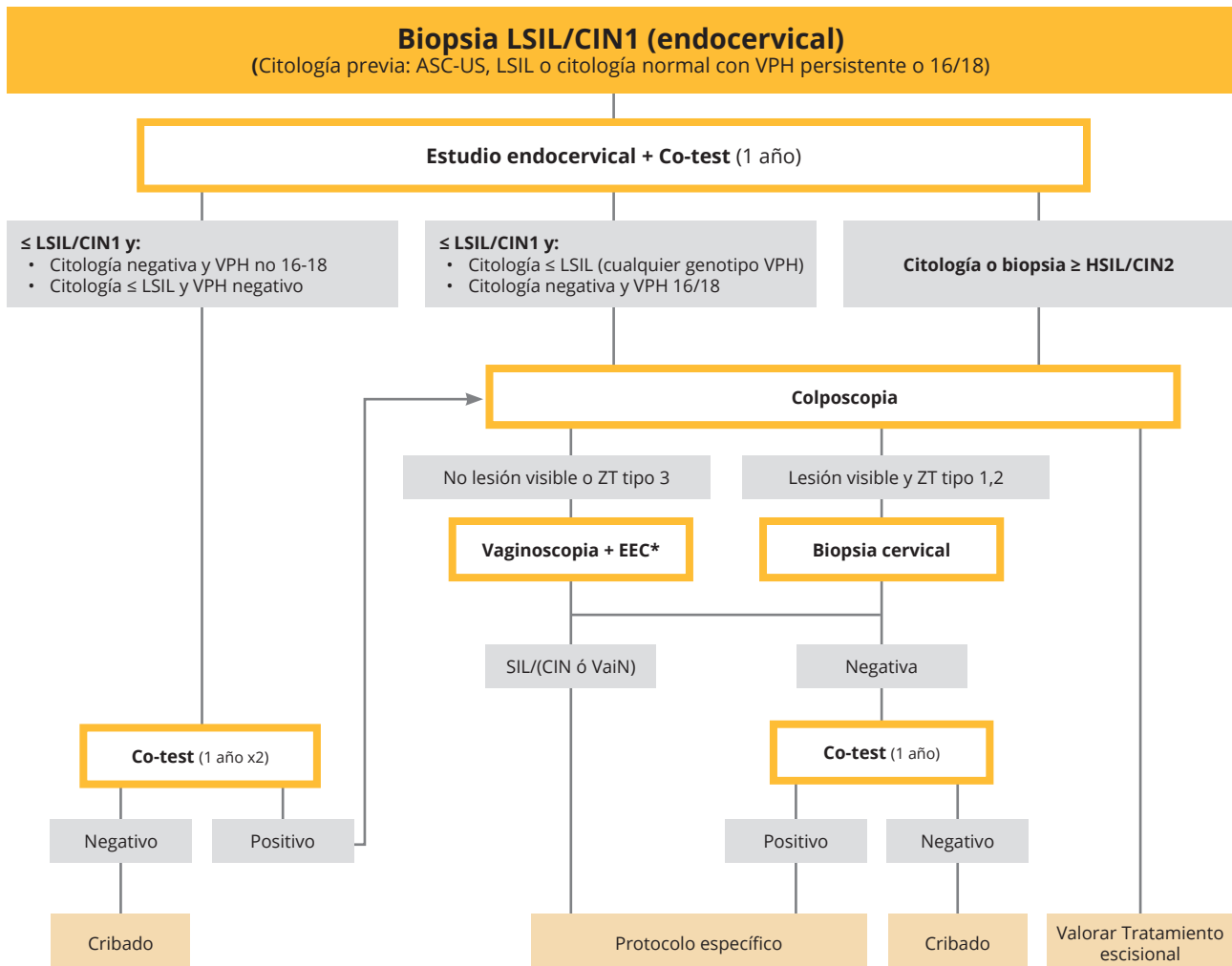
- » con citología normal y VPH 16/18: realizar colposcopia
- » con citología  $\leq$  LSIL y VPH positivo (cualquier genotipo): realizar colposcopia.
  - Lesión cervical no visible o ZT tipo 3: realizar vaginoscopia con estudio endocervical. Si se detecta lesión cervical y/o vaginal seguir protocolo específico. Si no se detecta lesión realizar co-test en un año.
  - Lesión cervical visible y ZT tipo 1,2: toma de biopsia dirigida. Si se detecta lesión cervical y/o vaginal seguir protocolo específico. Si no se detecta lesión realizar co-test en un año

En ambas situaciones, según el resultado del co-

test, la conducta clínica posterior es la misma que la descrita en el LSIL/CIN1 exocervical precedido de citología ASC-US, LSIL o VPH 16/18 o no 16/18 persistentes:

- Si el resultado del co-test es  $>$  LSIL (HSIL o ASC-H) o VPH 16/18 positivo: realizar colposcopia y actuar según resultado.
- Si el resultado del co-test es citología  $\leq$  LSIL o VPH no 16/18 o no genotipado: realizar co-test al año. Según el resultado del co-test:
  - Positivo (citología anormal o VPH positivo): realizar colposcopia
  - Negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.
- Si el resultado del co-test es negativo: repetir co-test al año. Si este es negativo remitir a cribado rutinario y si es positivo a colposcopia.

ALGORTIMO. Biopsia LSIL/CIN1 (endocervical) precedido de citología ASC-US, LSIL, o citología normal con VPH persistente o 16/18



\*EEC: estudio endocervical

Una lesión de LSIL/CIN1 endocervical (igual que ocurre con la exocervical), si citología y colposcopia son concordantes, puede seguirse anualmente. La opción de realizar tratamiento de una lesión LSIL/CIN1 endocervical debe ser excepcional y exige la persistencia de la infección VPH y confirmación histológica de la persistencia de lesión (el diagnóstico citológico exclusivo no es un criterio suficiente), además de la valoración de las condiciones individuales de la paciente y la lesión. El tratamiento debe ser escisional (ver criterios en capítulo 8).

- **Estudio endocervical**  $\geq$  HSIL/CIN 2-3 y/o citología  $>$  LSIL: valorar tratamiento escisional previa colposcopia.

#### 7.1.4. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG

Se considera LSIL/CIN1 endocervical una lesión que penetra parcial o totalmente en el canal y no se observa la parte más craneal o una lesión visible que penetra en canal con ZT tipo 3. En estas pacientes, el riesgo de infradiagnóstico de una lesión de HSIL/CIN3+ subyacente es elevado.

##### Recomendación

Tratamiento escisional (escisión tipo 2 o 3 de la clasificación de la IFCCPC) (nivel de evidencia moderado recomendación fuerte a favor)

##### Justificación

En estos casos el riesgo de presentar una lesión HSIL/CIN2+ tras un periodo de 1-2 años es aproximadamente del 13%<sup>(304)</sup>. Además, el seguimiento de estas pacientes es complejo y existe un importante riesgo de infradiagnóstico. Por ello, el seguimiento sin tratamiento no está justificado. Se recomienda realizar un tratamiento escisional que permita obtener un diagnóstico histológico definitivo.

#### 7.1.5. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales: menores de 25 años

De acuerdo con la presente Guía no se recomienda realizar cribado en mujeres menores de 25 años. De acuerdo con la presente Guía, en mujeres menores de 25 años únicamente esta justificada la colposcopia y eventual biopsia ante citología LSIL/ASC-US persistente o HSIL/ASC-H.

El riesgo de infradiagnosticar una lesión HSIL/CIN3+ en mujeres menores de 25 años con biopsia de LSIL/CIN1 es bajo. Por otra parte, la probabilidad de regresión de una lesión intraepitelial (tanto LSIL/CIN1 o HSIL/CIN2-3) en este grupo de edad es elevada. Además, el sobretratamiento en estas mujeres puede implicar un incremento de la morbilidad obstétrica. Todo ello justifica adoptar una conducta conservadora en estos casos.

##### Recomendación

- Realizar citología en 1 año (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor)
- No realizar una prueba VPH (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra)

##### Justificación:

Tras una biopsia de LSIL/CIN1, el riesgo de progresión o CCU, en mujeres menores de 25 años es extremadamente bajo. Independientemente del antecedente citológico, el tratamiento de estas mujeres no está recomendado por la alta tasa de resolución de estas lesiones y los potenciales efectos secundarios del tratamiento.

Por otro lado, la vacunación sistemática frente al VPH en este subgrupo de mujeres reducirá notablemente las lesiones asociadas al VPH 16 y 18, con mayor capacidad de persistencia y progresión. Este nuevo escenario refuerza todavía más la conducta conservadora en estas mujeres<sup>(306,307)</sup>.

##### Conducta clínica

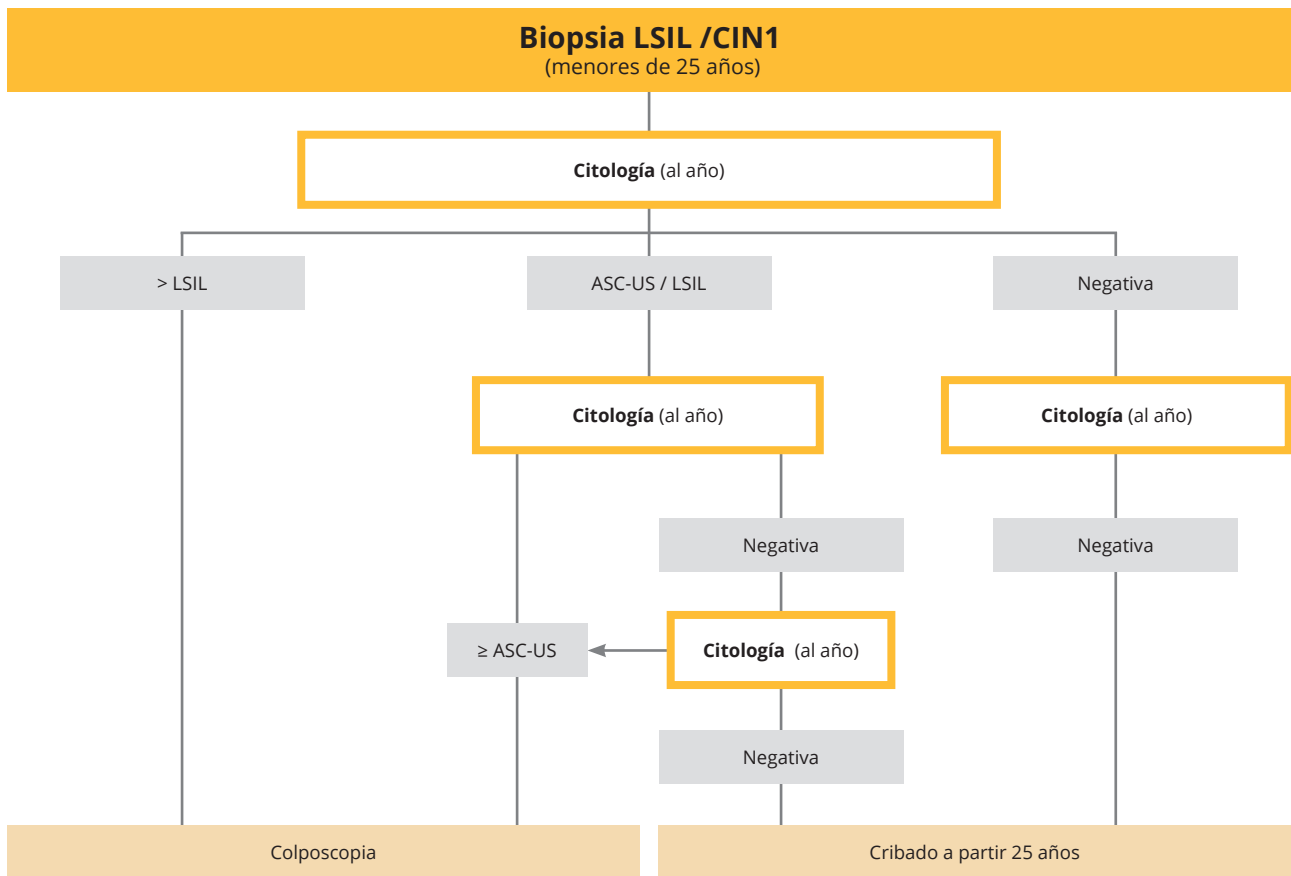
Conducta en función del resultado de la citología:

- Citología negativa durante 2 años seguidos: cribado rutinario a partir de los 25 años.
- Citología LSIL o ASC-US: realizar citología al año:
  - » Citología  $\geq$  ASC-US: remitir a colposcopia.
  - » Citología negativa: repetir citología al año. Si esta es negativa remitir a cribado rutinario a partir de los 25 años. Si positiva remitir a colposcopia.
- Citología HSIL o ASC-H o ACG: remitir a colposcopia.

#### 7.1.6. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales: gestantes

Durante la gestación el riesgo de progresión de una LSIL/

ALGORTIMO. Biopsia LSIL/CIN1 (menores de 25 años)



CIN es similar que en la población general. La actitud ante estos casos debe ser conservadora

#### Recomendación

- Realizar co-test al año si la citología previa era  $\leq$  LSIL (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor)
- Realizar co-test a las 6 semanas postparto si la citología previa era  $>$  LSIL (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor)

#### Justificación

El tratamiento de una gestante con LSIL/CIN1 es inaceptable. El riesgo del tratamiento supera el beneficio de tratar a estas pacientes.

## 7.2. CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO HSIL/CIN2-3

Las mujeres con biopsia HSIL/CIN2-3 tienen una elevada probabilidad de tener o desarrollar un CCU. Clásicamente se ha considerado este diagnóstico como el umbral para indicar tratamiento de las lesiones premalignas del cuello uterino.

En los últimos años, el mejor conocimiento de la historia natural de estas lesiones ha confirmado como verdadero precursor del CCU a la HSIL/CIN3 ya que los casos de HSIL/CIN2 constituyen un grupo heterogéneo con riesgo variable de progresión/regresión.

El objetivo de la conducta clínica en este grupo de mujeres implica identificar los casos con riesgo de progresión, que requieren tratamiento inmediato como opción prioritaria, y reconocer los casos excepcionales en los que es posible una regresión espontánea y en los que puede plantearse una conducta conservadora.

### Recomendación

- **Tratamiento escisional (opción preferente) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).** La histerectomía como tratamiento inicial de HSIL/CIN2-3 histológico **no es recomendable (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).**
- **Observación sin tratamiento, durante un máximo de 2 años (opción aceptable), únicamente en caso de:** 1) HSIL/CIN 2 en mujer con deseo gestacional ó lesión menor de dos cuadrantes o 2) HSIL/CIN 3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante. Para esta opción es imprescindible que se cumplan los siguientes requisitos: 1) colposcopia adecuada y ZT visible, 2) lesión totalmente visible, 3) no afectación endocervical, 4) aceptación de la paciente, 5) posibilidad de seguimiento **(nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).**
- **Tratamiento destructivo (opción aceptable) en casos seleccionados (nivel de evidencia alto, recomendación débil a favor).** Es imprescindible que se cumplan lo siguientes requisitos: 1) Colposcopia adecuada, con completa visualización de toda la zona de transformación, 2) no evidencia de afectación endocervical, 3) confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario), 4) resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia), 5) lesiones cuya extensión sea menor al 75% de la superficie del exocérnix **(nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra).**

### Justificación

Globalmente las lesiones HSIL/CIN2-3 presentan un mayor riesgo de persistencia o progresión que de regresión. Las pacientes con HSIL/CIN3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a CCU del 50% a largo plazo, en cambio, este riesgo en el grupo de mujeres correctamente tratadas es del 0,7%<sup>(199)</sup>. Por lo tanto, existe evidencia de que el tratamiento de dichas lesiones reduce la incidencia y mortalidad por CCU<sup>(308)</sup>.

Recientemente, nuevos datos sobre la historia natural de

las lesiones HSIL/CIN2-3 han cuestionado el tratamiento sistemático de todas las pacientes. Un metanálisis y revisión sistemática de la literatura muestra que los casos de HSIL/CIN 2 sin tratamiento presentan regresión, persistencia o progresión a HSIL/CIN3 en el 50%, 32% y 18% respectivamente. La mayor tasa de regresión se observa en los primeros 12 meses de seguimiento y especialmente en mujeres menores de 30 años<sup>(309,310)</sup>. Aunque las lesiones de HSIL/CIN3 tienen mayor riesgo de progresión, actualmente se acepta que globalmente constituyen un grupo heterogéneo con riesgos variables de progresión/regresión<sup>(311)</sup>.

Los factores más frecuentemente asociados a la regresión de HSIL/CIN2-3 son: 1) edad menor de 25-30 años, 2) lesiones no extensas (menos de 1-2 cuadrantes de la superficie cervical), 3) negativización del VPH, y 4) ausencia de infección por VPH 16<sup>(312)</sup>. Respecto a la edad, sabemos que el CCU es poco frecuente en mujeres jóvenes menores de 25 años<sup>(313)</sup> a pesar de la alta prevalencia de infecciones por VPH o la presencia de lesiones histológicas de alto grado (especialmente HSIL/CIN 2) en esta población.

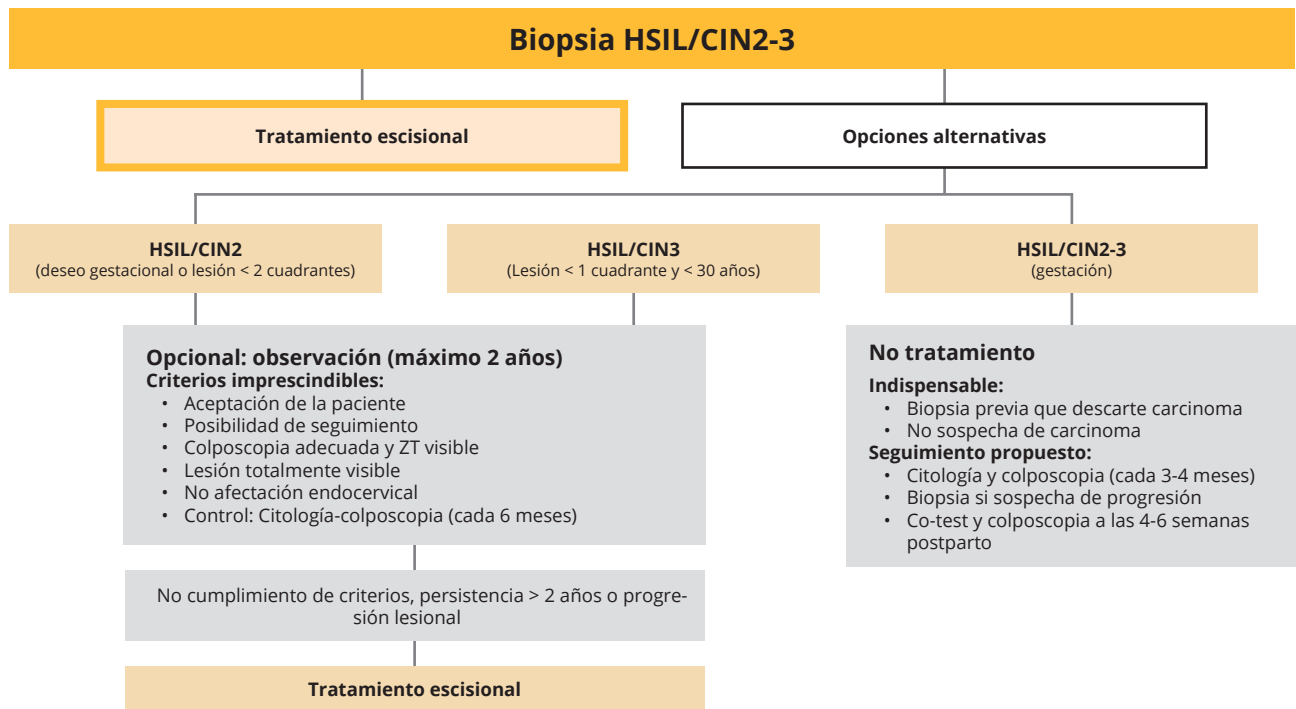
En un estudio sobre el tamaño lesional, se ha visto que en las lesiones pequeñas ( $\leq 12 \text{ mm}^2$ ) la propia biopsia puede escindir la mayor parte o la totalidad de la lesión<sup>(314)</sup>. Además, el resto de lesión post-biopsia puede regresar debido a la reacción inmunológica asociada al proceso de curación<sup>(315)</sup>. Todo lo anterior explica, en parte, que entre el 15-20 % de las conizaciones realizadas tras una biopsia HSIL/CIN 2-3 no hallen lesión en la pieza histológica<sup>(224)</sup>.

El principal motivo para realizar un seguimiento a lesiones de HSIL/CIN2-3, es evitar sobretratamiento de lesiones con potencial de regresión y la morbilidad obstétrica asociada a dichos tratamientos. Sin embargo, las complicaciones reproductivas y obstétricas asociadas al tratamiento de las lesiones premalignas siguen siendo motivo de controversia. Algunos estudios muestran que existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de parto prematuro y el tamaño de la pieza de conización mientras otros, tras ajustar por factores de confusión, no confirman esta asociación<sup>(316,317)</sup>.

### Conducta clínica

En los casos de HSIL/CIN 2-3 en los que se indica seguimiento sin tratamiento debe realizarse citología y colposcopia (eventual biopsia) cada 6 meses y prueba VPH anual

ALGORITMO. Biopsia HSIL/CIN2-3



(periodo máximo de seguimiento de 2 años). Según el resultado del seguimiento:

- Progresión (en cualquier momento del seguimiento): tratamiento
- Regresión histológica ( $\leq$  LSIL/CIN1) con citología y colposcopia concordantes: nuevo control a los 6 meses y si se confirma realizar seguimiento de acuerdo con el protocolo específico según el resultado de las pruebas (citología, prueba VPH, biopsia)
- Regresión histológica ( $\leq$  LSIL/CIN1) con citología y/o colposcopias discordantes (lesión de mayor grado) tras 2 años de seguimiento: valorar tratamiento (el seguimiento es excepcional y aplicable de forma individualizada).
- Persistencia histológica de HSIL/CIN2-3 (tras 2 años de seguimiento): tratamiento

### 7.2.1. Diagnóstico histológico HSIL/CIN2-3 en poblaciones especiales: gestación

El diagnóstico histológico de HSIL/CIN2-3 durante la gestación se considera una situación especial ya que debe ponderarse el riesgo de progresión a CCU frente al riesgo materno-fetal que supone el tratamiento. La tasa de progresión a cáncer no difiere en gestantes respecto a la población general.

#### Recomendación

- Observación sin tratamiento (opción preferente), en una Unidad de colposcopia especializada, si no hay sospecha de CCU (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). El seguimiento durante la gestación se realizará con citología, y colposcopia cada 12-16 semanas y a las 6-8 semanas postparto. La biopsia únicamente se repetirá ante la sospecha de progresión lesional (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Realizar tratamiento escisional únicamente se contempla ante la sospecha citológica, colposcópica de CCU que no se ha podido confirmar mediante la biopsia dirigida (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
- No es aceptable la realización de biopsia endocervical en mujeres gestantes (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra).

#### Justificación

La colposcopia y biopsia en mujeres gestantes debe realizarse por profesionales expertos y unidades especializa-

das. En estos casos dichos procedimientos han demostrado ser seguros y sin complicaciones para la gestación<sup>(318)</sup>.

El tratamiento de HSIL/CIN 2-3 durante la gestación se asocia a una elevada tasa de complicaciones. Por otro lado, la tasa de progresión a CCU a corto plazo es excepcional y no justifica tratar sistemáticamente a todas las gestantes. Además, aproximadamente el 20-30% de HSIL/CIN2-3 regresan en la evaluación postparto<sup>(319)</sup>.

En mujeres gestantes, tras descartar la presencia de una lesión invasora, el tratamiento de la displasia puede aplazarse al posparto sin añadir morbilidad materno-fetal<sup>(320)</sup>.

### Conducta clínica

El seguimiento tras finalizar la gestación se realizará con co-test y colposcopia a las 6-8 semanas postparto/cesárea. En función de los resultados de las diferentes pruebas la conducta será la que corresponda a la población general

## 7.3. CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)

El AIS afecta predominantemente a mujeres entre 30-40 años. Su incidencia ha aumentado en los últimos años (tasa de incidencia entre 6-11 casos por 100.000 mujeres). A diferencia de lo que ocurre con las lesiones premalignas escamosas, la mayor detección de AIS no se ha traducido en una disminución del adenocarcinoma invasor. Además, el intervalo desde la fase premaligna (AIS) hasta la fase invasora (adenocarcinoma infiltrante) es menor que en las lesiones escamosas. Ante un diagnóstico de AIS es importante tener en cuenta que la mitad de casos estas lesiones coexisten con lesiones premalignas escamosas<sup>(321)</sup>.

El diagnóstico definitivo de AIS debe hacerse en una pieza de conización cervical que incluya una adecuada representación endocervical<sup>(6)</sup>. El diagnóstico de AIS a partir de una citología o una pequeña biopsia (dirigida por colposcopia o legrado endocervical), es provisional ya que se requiere la evaluación completa de la lesión para descartar con seguridad la coexistencia con un adenocarcinoma infiltrante. Es importante que la conización, se realice obteniendo una sola pieza quirúrgica, no fragmentada y que permita una

adecuada valoración de los márgenes quirúrgicos (evitar el artefacto térmico que dificulte su valoración). Por ello, ante una citología o biopsia de AIS debe realizarse una conización cervical (escisión tipo 3).

Ante el diagnóstico histológico de AIS confirmado en la pieza de conización existen diferentes opciones según el deseo reproductivo y el estado de los márgenes quirúrgicos/legrado endocervical post-conización.

### Recomendación

- Histerectomía simple (opción preferente) en mujeres sin deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Seguimiento a los 6 meses con co-test, colposcopia y legrado endocervical en mujeres con deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Re-conización en todos los casos en los que la pieza de conización muestra márgenes afectos (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor).

### Justificación

La colposcopia en los casos de AIS puede mostrar hallazgos mínimos, por lo que determinar la extensión de la lesión es difícil. Además, con frecuencia estas lesiones se extienden cranealmente en el canal endocervical, son multifocales o afectan en profundidad las glándulas endocervicales. Por esto, incluso ante una conización con márgenes negativos, no es posible asegurar que la escisión de la lesión ha sido completa. Sin embargo, el riesgo de persistencia difiere significativamente en función del estado de los márgenes de resección. Las pacientes con márgenes y/o legrado endocervical positivos, y/o presencia de sospecha histológica de invasión tienen un riesgo muy elevado de adenocarcinoma invasivo<sup>(322)</sup>. Concretamente el riesgo de persistencia en caso de márgenes de conización positivos o negativos es aproximadamente del 50% y 20% respectivamente<sup>(321,323)</sup>. También el riesgo de cáncer subsiguiente es significativo tanto en caso de márgenes positivos o nega-

tivos (6% y 2% respectivamente)<sup>(321)</sup>. Estos datos justifican la recomendación de realizar una histerectomía en mujeres sin deseo genésico incluso cuando los márgenes de la pieza de conización sean negativos.

A pesar de ello, la conización es una opción aceptable en mujeres con AIS que quieren preservar la fertilidad. En estos casos es fundamental disponer de una pieza de conización con márgenes negativos. La observación en estas mujeres conlleva un riesgo de persistencia/recurrencia del AIS del 3-12%<sup>(F6)</sup>.

Clásicamente, en ausencia de prueba VPH, a las pacientes con AIS tras completar deseo gestacional se les indicaba histerectomía ya que la citología presenta una muy baja sensibilidad para la detección de lesiones glandulares. Estudios actuales ponen de manifiesto que en el seguimiento a largo plazo de pacientes tratadas de forma conservadora por AIS cervical, la prueba VPH es el factor predictivo más importante de recurrencia. Se estima que el tiempo medio de persistencia de VPH en mujeres con AIS es mayor que en mujeres con SIL/CIN, y esto justificaría el seguimiento a largo plazo. Las mujeres con prueba VPH post-tratamiento negativa presentan un riesgo muy bajo de AIS persistente o recurrent. Además, en estas mujeres el riesgo de carcinoma invasor tras el tratamiento conservador es inferior al 1%<sup>(324)</sup>. Actualmente, se plantea como opción segura no realizar histerectomía y remitir a cribado a las mujeres con AIS en seguimiento, aunque hayan completado su deseo gestacional (siempre que todos los controles durante 5 años sean negativos, especialmente la prueba VPH)

### Conducta Clínica

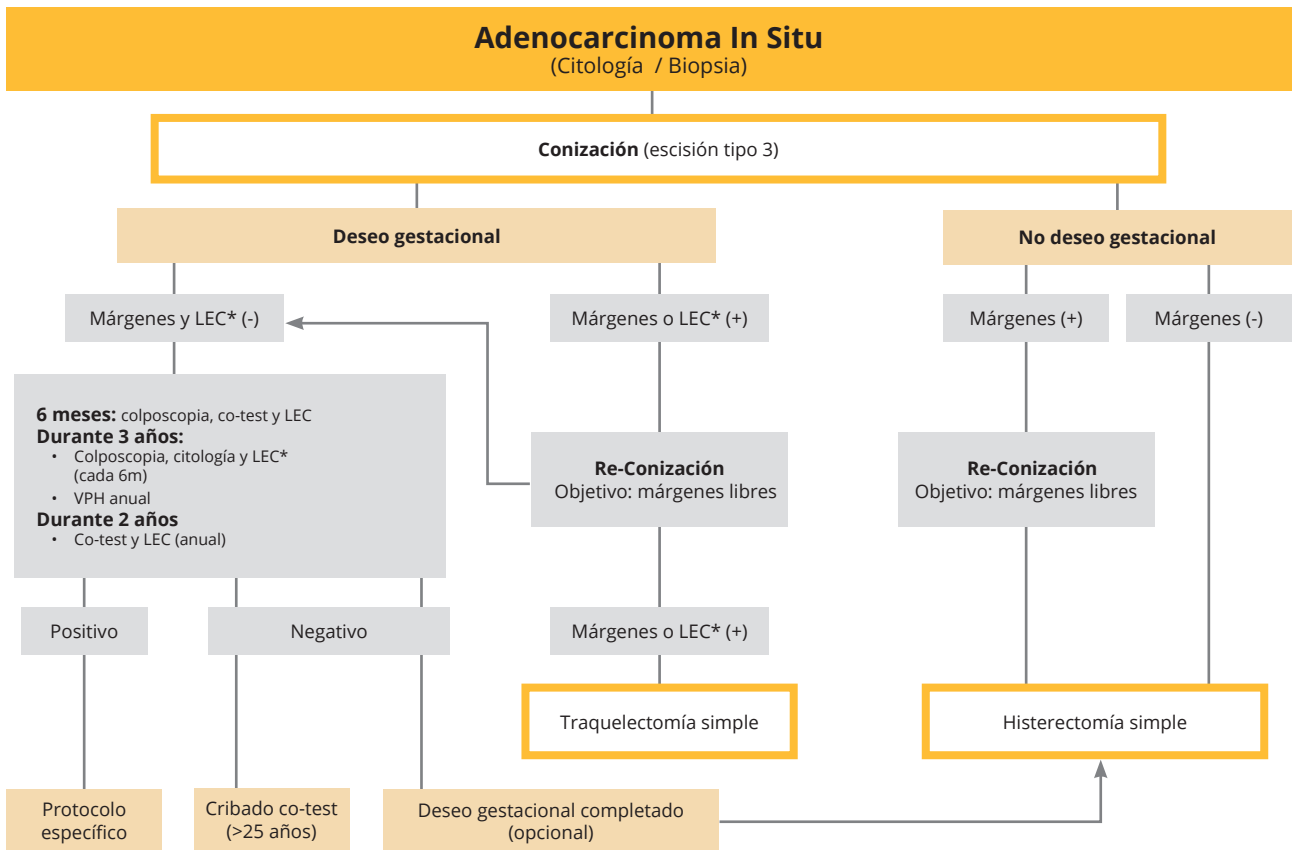
Mujer **sin deseo gestacional**, según resultado de la conización:

- Márgenes y legrado endocervical negativos: histerectomía.
- Márgenes o legrado endocervical positivos: re-conización para obtener márgenes negativos (con el objetivo de minimizar el riesgo de adenocarcinoma invasor subyacente) y posterior tratamiento definitivo con histerectomía

Mujer **con deseo gestacional**, según resultado de la conización:

- Márgenes y legrado endocervical negativos: seguimiento con co-test, colposcopia y legrado endocervical a los 6 meses. El seguimiento durante los tres años siguientes se realizará con citología, colposcopia y legrado endocervical cada 6 meses y prueba VPH anual. Posteriormente, seguimiento con co-test y legrado endocervical anual, durante 2 años. Si todos estos controles previos han sido negativos (incluyendo prueba VPH) es posible remitir a la paciente a cribado rutinario con co-test (duración de seguimiento > 25 años) o valorar de forma individualizada realizar histerectomía. Si durante el seguimiento alguna prueba es positiva seguir indicaciones de protocolo específico.
- Márgenes o legrado endocervical positivos: re-conización para obtener márgenes negativos (con el objetivo de minimizar el riesgo de adenocarcinoma invasor subyacente)
  - » Márgenes y legrado endocervical post-conización negativos: controles según la pauta referida previamente.
  - » Márgenes positivos o legrado endocervical post-conización positivo: nueva re-conización o traquelectomía simple. Idealmente se debe realizar biopsia intraoperatoria del margen endocervical superior para asegurar márgenes negativos. Si no es factible ampliar el margen de la traquelectomía se debe indicar una histerectomía.
- Tras histerectomía: cribado rutinario, **al menos, 25 años.**

ALGORITMO. Adenocarcinoma in situ



\* LEC: legrado endocervical

## 8. Opciones terapéuticas en las lesiones premalignas

Elegir la mejor opción terapéutica en pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino tiene como objetivo eliminar dichas lesiones y prevenir el desarrollo de un CCU, así como minimizar los efectos adversos asociados al tratamiento y evitar el sobretratamiento.

Los resultados obtenidos con las diferentes técnicas dependen, en buena parte, de la experiencia y el criterio del profesional y la utilización de un equipo adecuado. Por este motivo, se debe garantizar que todas las pacientes tributarias de tratamiento reciban su asistencia en Unidades de Colposcopia de referencia que cuentan con personal especializado, y con todas las técnicas disponibles, así como con un volumen asistencial suficiente para garantizar su formación y experiencia continuada (aspectos que permiten su acreditación y cumplimiento de los criterios de control de calidad exigibles)<sup>(73)</sup>.

El tratamiento fuera de estas directrices puede conllevar un mayor porcentaje de fallo terapéutico y riesgo de CCU, y a la vez un mayor número de complicaciones o sobretratamiento con el consiguiente aumento de morbilidad obstétrica.

### 8.1. COLPOSCOPIA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES CERVICALES (COLPOSCOPIA INTRAOPERATORIA).

Realizar los tratamientos bajo visión colposcópica, permite una mayor exactitud y contribuye a mejorar el rendimiento del procedimiento y reducir los efectos adversos del mismo

#### Objetivo

Garantizar un tratamiento completo y adecuado de la lesión a la vez que minimizar los efectos adversos, a corto y a

largo plazo (sobre todo en la función reproductora), de los tratamientos realizados.

### **Indicaciones**

Cualquier tipo de tratamiento cervical, sea escisional (con diatermia, láser o bisturí frío) o destructivo, debería realizarse bajo visión colposcópica.

Cualquier tipo de tratamiento destructivo sobre el resto del tracto genital femenino (vulva o vagina) debería realizarse bajo visión colposcópica.

### **Ventajas**

La colposcopia intraoperatoria permite:

- Valorar la lesión en el momento del tratamiento (identificar posible progresión o regresión de la lesión tras la biopsia previa)
- Eliminar la totalidad de la lesión, con márgenes de seguridad adecuados, respetando al máximo el tejido sano (reduce tanto el porcentaje de escisiones con márgenes afectos como las escisiones excesivas).
- Realizar una hemostasia selectiva y efectiva evitando la cauterización excesiva.

### **Inconvenientes**

Necesidad de disponer de equipo colposcópico o microscopio quirúrgico en todos los ámbitos en los que se realizan tratamientos de lesiones del tracto genital femenino, incluido el quirófano.

#### **Recomendación**

Realizar la totalidad del tratamiento bajo visión colposcópica (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### **Justificación**

El tratamiento escisional cervical con asa de diatermia, bajo visión colposcópica, se asocia con una disminución estadísticamente significativa tanto del volumen como de dimensiones globales de la pieza quirúrgica extirpada, sin mayor riesgo de tratamientos incompletos o de afectación de los márgenes<sup>(325,326)</sup>. En concreto, la escisión cervical guiada por colposcopia permite obtener piezas quirúrgicas de menos de 10 mm con márgenes libres en un porcentaje de casos mayor que cuando la colposcopia se usa momentos antes de la escisión o bien se realiza sin visión colpos-

cópica (75% vs. 30% vs. 16%, respectivamente) siendo las diferencias estadísticamente significativas<sup>(327)</sup>.

Además la evaluación colposcópica inmediatamente antes del tratamiento permite un estudio de la lesión, y una evaluación de la misma detectando con gran sensibilidad los casos en los que ha habido regresión lesional<sup>(315)</sup>, reduciendo así el riesgo de conizaciones blancas.

Por todo ello, se considera un criterio de calidad de las Unidades de Colposcopia la realización de al menos el 90% de las conizaciones bajo control colposcópico<sup>(73)</sup>.

## **8.2. MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CERVICALES**

### **8.2.1 Tratamientos escisionales**

Los tratamientos escisionales son aquellos que extirpan la lesión obteniendo una pieza quirúrgica para su posterior estudio histológico.

#### **Objetivo**

Eliminar la totalidad de la lesión con el objetivo de que pueda ser evaluada histológicamente. Casi siempre el tratamiento escisional implica la exéresis de toda la zona de transformación.

#### **Indicaciones**

Se puede realizar en todos los casos que requieran tratamiento.

#### **Ventajas**

El tratamiento escisional y la evaluación histológica permiten:

- Confirmar el diagnóstico de la lesión.
- Descartar lesión microinfiltrante o invasora y la necesidad de un tratamiento complementario.
- Comprobar el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica, obteniendo así información del riesgo de recidiva y confirmando que la exéresis ha sido completa.

#### **Inconvenientes**

- Mayor coste que las técnicas ablativas porque requieren anestesia (local, regional o excepcionalmente general), un equipo de mayor complejidad.
- En un pequeño porcentaje de casos puede asociarse a la aparición de complicaciones: hemorragia intra o postoperatoria, infección de la herida, estenosis cervical y riesgo de parto prematuro en el futuro.
- La electrocirugía y el láser provocan la liberación de

partículas virales y sustancias tóxicas que pueden ser inhaladas. A pesar de que no se ha confirmado la capacidad infectiva de estas partículas, se recomienda el uso de mascarillas de filtro intenso (FFP2 o similar) para su protección<sup>(328)</sup>, o extractores de humo.

## Técnicas

En general, la escisión debe adaptarse al tamaño y características de lugar y extensión de la lesión. La IFPCPC distingue 3 tipos de escisión según la presencia de componente endocervical de la lesión:

- Escisión tipo 1 aplicable en casos con zona de transformación tipo 1, que incluye únicamente exocérvix y no supera los 8 mm de profundidad.
- Escisión tipo 2 indicada en zonas de transformación tipo 2, en las que se reseca una pequeña parte de canal endocervical visible mediante colposcopia
- Escisión tipo 3 indicada en lesiones con afectación endocervical extensa o zonas de transformación tipo 3, e implica una escisión más profunda del canal endocervical.

Existen diferentes procedimientos escisionales. Los principales son los siguientes:

- Escisión con asa diatérmica, también denominada “loop electro-excision procedure” (LEEP) o “large loop excision of transformation zone” (LLETZ) o aguja de diatermia (NETZ). Es el procedimiento escisional más utilizado. Es una técnica sencilla, rápida de realizar y de relativo bajo coste. Existen diferentes formas y tamaños de asa diatérmica que permiten la máxima adaptación a las características de la lesión a extirpar. La escisión debe hacerse preferiblemente con un solo corte, sin fragmentar la pieza, para no dificultar la valoración del estado de los márgenes. En lesiones con afectación profunda del endocérvix es posible realizar una segunda escisión del canal en “sombbrero de copa”.
- Conización con láser, de características similares al asa diatérmica. Sin embargo, requiere un equipo más complejo y caro, y su aplicación requiere mayor entrenamiento. Es un procedimiento más lento y provoca mayor artefacto térmico. Todo esto ha resultado en que haya sido progresivamente sustituido por el asa diatérmica.
- Conización con bisturí frío. Fue la primera técnica utilizada, pero actualmente está en desuso. Es un tratamiento menos conservador, implica una mayor distorsión de la anatomía cervical post-tratamiento y, además, se aso-

cia a un mayor porcentaje de complicaciones. Con frecuencia requiere anestesia general o regional e ingreso hospitalario<sup>(329)</sup>.

### Recomendación

Los procedimientos escisionales deben adaptarse a las características de las lesiones cervicales que deben tratarse (tipo de escisión según IFPCPC). El objetivo fundamental es extirpar la totalidad de la lesión, preferentemente sin fragmentación de la pieza quirúrgica (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Se han descrito unas tasas de curación elevadas y semejantes para las diferentes técnicas escisionales (90- 97%)<sup>(330)</sup>.

Las lesiones microinfiltrantes y el CCU pueden ser infra-diagnosticadas por la biopsia dirigida por colposcopia, y detectarse únicamente en la pieza de escisión. Esta circunstancia sucede en el 2-5% de los casos tratados<sup>(330)</sup>.

## 8.2.2. Tratamientos destructivos

Estos tratamientos destruyen la lesión premaligna sin obtener una pieza para estudio histológico. Las técnicas ablativas incluyen la crioterapia, la coagulación térmica y la vaporización láser de CO<sub>2</sub>.

A pesar de que cada una de ellas presenta características específicas y tiene indicaciones concretas, las técnicas más utilizadas en la práctica clínica son la crioterapia y la vaporización con láser.

### Objetivo

Eliminación de la lesión mediante destrucción completa incluyendo la totalidad de la zona de transformación hasta una profundidad mínima de 5-7 mm<sup>(331)</sup>.

### Indicaciones

Son apropiados sólo para pacientes seleccionadas con lesiones bien caracterizadas histológica y colposcópicamente.

Para ello se exigen los siguientes requisitos previos al tratamiento<sup>(6)</sup>:

- Colposcopia adecuada, con completa visualización de toda la zona de transformación.

- No evidencia de afectación endocervical.
- Confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario).
- Resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia).
- Lesiones que ocupen una extensión menor del 75% de la superficie del exocérvix.

### Ventajas

- La crioterapia y la coagulación térmica son procedimientos sencillos, económicos y accesibles en entornos con bajos recursos. Se pueden realizar en consulta y no requieren ningún tipo de anestesia.
- La vaporización con láser de CO<sub>2</sub> permite tratar lesiones extensas y con extensión a los fondos de sacos vaginales. Se obtiene una excelente restitución anatómica.
- La incidencia de efectos adversos y complicaciones en cualquiera de las técnicas es baja (1-2%). El riesgo de estenosis cervical es menor del 1%. El riesgo de complicaciones obstétricas parece ser menor en pacientes tratadas con métodos ablativos que con métodos de escisión.

### Inconvenientes

- Imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvación.
- No permite controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido por lo que puede aumentar el riesgo de persistencia lesional (infratratamiento).
- No permite conocer el estado de los márgenes.

### Técnicas

- Crioterapia: la técnica consiste en dos ciclos secuenciales de congelación-descongelación, cada uno de ellos con 3 minutos de congelación seguidos de 5 minutos de descongelación. Existen sondas con diferente tamaño y forma que se adaptan al tamaño de la zona de transformación y lesión.
- Coagulación térmica: el tratamiento se realiza con sondas que alcanzan una temperatura entre 100 y 120 °C que se aplica sobre el cuello uterino durante un periodo entre 20 y 60 segundos. La mayoría de los estudios refieren la utilizan de ciclos de tratamiento repetidos con un máximo de cuatro ciclos por paciente<sup>(332)</sup>.
- Vaporización con láser de CO<sub>2</sub>: procedimiento que se debe realizar bajo visión colposcópica, lo que permite un control muy exacto de la ablación tanto en profun-

dididad como en extensión. No requiere anestesia y la molestia que produce es fácilmente soportable. Se recomienda la utilización de mascarillas de alta filtración en esta técnica o extractores de humo.

### Recomendación

- Los procedimientos destructivos deben incluir la zona de transformación y eliminar la totalidad de la lesión. (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Están indicados en situaciones concretas que cumplan con los siguientes requisitos: 1) visualizar toda la zona de transformación, 2) que la lesión no sea endocervical y 3) excluir invasión (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Los tratamientos destructivos presentan tasas de curación elevadas (85-95%)<sup>(333,334)</sup> que validan su uso para los casos de LSIL/CIN1 en los que esté indicado el tratamiento, así como en casos seleccionados de HSIL/CIN 2-3. Su mayor utilidad está en países de renta baja en los que los tratamientos escisionales no son siempre asequibles.

### 8.2.3. Tratamiento sin biopsia previa: “cribar y tratar”

El procedimiento de cribar y tratar consiste en realizar un tratamiento sin diagnóstico histológico ante una prueba anormal de cribado y tras una evaluación colposcópica.

### Objetivo

Cribar y tratar pacientes con alto riesgo HSIL/CIN (sin confirmación histológica).

### Indicaciones

Este procedimiento es excepcional en nuestro medio y sólo está indicado en casos muy seleccionados en los que exista un elevado riesgo de HSIL/CIN y pérdida del seguimiento. Sólo se contempla en mujeres no gestantes de 25 o más años con citología HSIL e infección VPH 16, y aquellas sin cribado previo y citología HSIL. En todos los casos es imprescindible realizar una colposcopia que demuestre hallazgos anormales grado 2.

## Ventajas

Disminuye la pérdida de seguimiento (y el subsecuente riesgo de progresión) en pacientes que tras el diagnóstico no acuden para realizar el tratamiento.

Se realiza cribado y tratamiento en una sola visita, evitando visitas posteriores y agilizando el tratamiento.

## Inconvenientes

Existe un riesgo importante de sobretratamiento, que según las series varía entre 13.3 y 88.3%<sup>(334)</sup>. El sobretratamiento varía según los resultados de la citología previa y los hallazgos colposcópicos: 11% en casos con citología HSIL y colposcopia con cambios grado 2; 29% si la impresión colposcópica muestra cambios de grado 1 y 46% si la citología previa es LSIL<sup>(334)</sup>.

La implementación de la técnica de “cribar y tratar”, requiere de una mayor complejidad organizativa en la consulta ya que debe permitir en el mismo momento de la visita aplicar el tratamiento. En definitiva, se requiere un tiempo de visita mucho mayor para aplicar el “cribar y tratar”.

## Técnicas

Puede realizarse cualquier técnica de tratamiento de las descritas anteriormente. Sin embargo, el tratamiento escisional con asa diatérmica es la técnica de elección en nuestro medio teniendo en cuenta su accesibilidad, simplicidad, la posibilidad de obtener pieza para análisis histológico y además es factible su realización en la propia consulta con anestesia local.

### Recomendación

Cribar y tratar es un procedimiento excepcional que únicamente está indicado en casos en los que existe un riesgo importante de pérdida de seguimiento tras el diagnóstico. Los criterios para aplicarlo son: 1) mujeres mayores de 25 años no gestantes, citología HSIL/CIN, VPH 16 y colposcopia con hallazgos anormales grado 2 (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

## Justificación

Permite la disminución de la pérdida de seguimiento en pacientes de riesgo, que se ha descrito hasta en un 40% en

determinados entornos sanitarios<sup>(335)</sup>. Para evitar al máximo el riesgo de sobretratamiento debe realizarse por personal experto en colposcopia<sup>(334)</sup> y en Unidades de Colposcopia que puedan demostrar la presencia de HSIL en la pieza operatoria en el 90%<sup>(336)</sup> de los casos tratados con esta técnica.

Este procedimiento está bien establecido en países de renta baja en los que no se dispone de una infraestructura que permita una evaluación histológica y no es posible asegurar el seguimiento de las pacientes. En nuestra realidad esta opción debería ser excepcional, indicada solamente en casos muy concretos. Es decir, cuando tras una prueba anormal de cribado exista riesgo de que la paciente no acuda a realizarse el tratamiento podría valorarse el procedimiento de “cribar y tratar”

Las nuevas guías de la ASCCP<sup>(6)</sup> recomiendan “cribar y tratar” cuando el riesgo de HSIL/CIN3+ es mayor al 60%). Esta Sociedad también contempla que cuando el riesgo de HSIL/CIN 3+ se sitúa entre 25% y 60% ambas técnicas, la colposcopia-biopsia y “cribar y tratar”, son igualmente aceptables. Este riesgo ocurre en el resto de los casos de HSIL y en ASC-H. Se debe valorar el riesgo de HSIL/CIN 3 frente al riesgo de complicaciones obstétricas posteriores en las mujeres jóvenes, o con deseo reproductivo.

## 8.2.4. Histerectomía

### Objetivo

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

### Indicaciones

Este procedimiento se indica únicamente a pacientes con una lesión cervical premaligna que tengan cumplido el deseo gestacional y en los que no sea factible realizar otro tratamiento conservador o bien en aquellas que coexista otra patología ginecológica que indique la histerectomía. Siempre debe disponerse de diagnóstico histológico de la lesión previo al tratamiento.

La mayoría de las indicaciones de histerectomía se realizan en pacientes con antecedentes de varios tratamientos o que presentan concomitantemente otra patología ginecológica tributaria de histerectomía.

## **Ventajas**

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

## **Inconvenientes**

Procedimiento con mayor morbilidad y mayor riesgo de sobretratamiento si no se aplican con rigor las indicaciones o infra-tratamiento en aquellos casos infrecuentes en los que existe un carcinoma oculto.

## **Técnicas**

La técnica de elección es la histerectomía total (con o sin anexectomía). La vía de acceso estará condicionada por las características clínicas y anatómicas de la paciente, así como por la experiencia del equipo quirúrgico. En todos los casos debe asegurarse una escisión cervical completa que permita una adecuada valoración de los márgenes.

- Vía vaginal (asistida o no por laparoscopia)
- Vía abdominal en aquellos casos en los que el acceso por vía vaginal no sea posible o suponga para la paciente un mayor riesgo que la vía vaginal. También cuando coexista otro tipo de patología ginecológica que indique esta vía (por ejemplo, útero polimiotomatoso)

### **Recomendación**

La histerectomía para el tratamiento de HSIL/CIN únicamente puede realizarse en: 1) mujeres con deseo gestacional cumplido, 2) confirmación histológica de la lesión, 3) imposibilidad de aplicar un tratamiento conservador, 4) coexistencia con otra patología ginecológica que indique la histerectomía. El procedimiento puede realizarse por vía vaginal, con o sin asistencia laparoscópica, (opción preferente) o abdominal (opción aceptable) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

## **Justificación**

La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la HSIL/CIN2-3. Sin embargo, este tratamiento escisional es un recurso válido cuando no es posible realizar una conización con cualquier técnica por estenosis vaginal, distorsión anatómica importante o conizaciones previas. También puede utilizarse cuando hay una patología uterina concomitante que indique la realización de la histerectomía.

## **8.2.5. Observación sin tratamiento**

### **Objetivo**

Evitar el tratamiento de pacientes con lesiones HSIL/CIN2-3 con elevada probabilidad de regresión espontánea.

### **Indicaciones**

- Gestantes.
- HSIL/CIN 2 en mujer con deseo gestacional o lesión menor de dos cuadrantes
- HSIL/CIN 3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante.

Para esta opción es imprescindible que se cumplan los siguientes requisitos:

- Colposcopia adecuada y zona de transformación visible.
- Lesión totalmente visible.
- No afectación endocervical.
- Aceptación de la paciente.
- Posibilidad de seguimiento.

### **Ventajas**

Impide el sobretratamiento de lesiones HSIL/CIN2-3 con alta probabilidad de regresión, especialmente entre mujeres jóvenes. Indirectamente también evita la morbilidad obstétrica de dichos tratamientos.

### **Inconvenientes**

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

### **Metodología**

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

- Control citológico y colposcópico (eventual biopsia) cada 6 meses.
- Prueba de VPH cada 12 meses.
- Periodo máximo de seguimiento 2 años

La conducta clínica dependerá del resultado del seguimiento:

- Progresión citológica, colposcópica o histológica (en cualquier momento del seguimiento): tratamiento
- Regresión histológica ( $\leq$  LSIL/CIN1) con citología y colposcopia concordantes: nuevo control a los 6 meses y si se confirma realizar seguimiento de acuerdo con el

protocolo específico según el resultado de las pruebas (citología, prueba VPH, biopsia)

- Regresión histológica ( $\leq$  LSIL/CIN1) con citología y/o colposcopias discordantes (lesión de mayor grado) tras 2 años de seguimiento: valorar tratamiento (el seguimiento es excepcional y aplicable de forma individualizada).
- Persistencia histológica de HSIL/CIN2-3 (tras 2 años de seguimiento): tratamiento

### Recomendación

La observación sin tratamiento es una opción en mujeres jóvenes, con deseo reproductivo, con HSIL/CIN2-3 con elevada probabilidad de regresión espontánea (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). En todos los casos debe asegurarse el seguimiento y la monitorización estricta que permita confirmar la regresión o la persistencia/progresión que motivará el tratamiento.

### Justificación

Un 40–74% de HSIL/CIN2 regresan espontáneamente en los dos años siguientes al diagnóstico, especialmente en mujeres jóvenes<sup>(309,310)</sup>. Aunque las lesiones de HSIL/CIN3 tienen mayor riesgo de progresión, actualmente se acepta que globalmente constituyen un grupo heterogéneo con riesgos variables de progresión/regresión<sup>(314,315)</sup>

Por ello, actualmente se considera la posibilidad de observación sin tratamiento (durante un período máximo de dos años) en casos seleccionados con lesiones pequeñas y **sin afectación endocervical**.

## 9. Seguimiento post-tratamiento

El objetivo del seguimiento post-tratamiento de una lesión cervical es diagnosticar precozmente la persistencia o recurrencia de dicha lesión o de lesiones relacionadas con el VPH en el tracto genital inferior. De forma arbitraria se designa persistencia lesional a las lesiones detectadas en el primer año de seguimiento post-tratamiento. Se asume que en estos casos dicha persistencia puede justificarse por una lesión incompletamente escindida o tratada. Se denomina recurrencia lesional a las lesiones detectadas tras el primer año de tratamiento. En estos casos se asume que puede tratarse de una nueva lesión.

El riesgo de HSIL/CIN2+ en mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial es, aproximadamente, del 5% (rango: 0,4-19%). **El riesgo de desarrollar un CCU entre las mujeres tratadas de SIL/CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años**<sup>(54,337,338)</sup>.

### 9.1. SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE HSIL/CIN2-3 POST-TRATAMIENTO

El riesgo relativamente elevado de persistencia/recurrencia lesional en mujeres tratadas por SIL/CIN, justifica la adopción de estrategias de seguimiento post-tratamiento que permitan la identificación y tratamiento precoz de dichas lesiones. Este seguimiento, en línea con la conducta basada en riesgo que se plantea en la presente guía, debe asegurar un control post-tratamiento más intensivo en mujeres con elevado riesgo de persistencia/recurrencia y menos intensivo en la gran mayoría de mujeres tratadas con bajo riesgo de tener lesiones.

La mayoría de las pacientes con diagnóstico de HSIL/CIN2-3 se tratan con procedimientos escisionales. La recomendación de seguimiento dependerá del estado de los márgenes:

### Recomendación

- Márgenes negativos o margen exocervical afecto: control a los 6 meses con co-test (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- Margen endocervical afecto y/o margen profundo y/o LEC post-conización positivo y/o más de un margen positivo: control a los 3 meses con co-test, colposcopia y estudio endocervical (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Terapia escisional directa, en casos seleccionados, siempre que la paciente tenga el deseo reproductivo cumplido (opción aceptable) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). Los criterios para esta opción son:
  - » Afectación margen endocervical y LEC post-conización positivo
  - » Afectación de dos o más márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo)
  - » Afectación de cualquier margen y/o LEC post-conización positivo e imposibilidad de seguimiento.
- Histerectomía post- tratamiento en mujeres con HSIL/CIN2-3 persistente/recurrente puede realizarse de forma excepcional si el deseo gestacional esta cumplido y no es posible realizar un nuevo procedimiento escisional conservador (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor).
- Vacunación frente al VPH en pacientes tratadas por SIL/CIN (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Las pacientes que han recibido tratamiento por HSIL/CIN2+ siguen teniendo riesgo de persistencia/recurrencia lesional, por lo que requieren un seguimiento adecuado<sup>(213,339)</sup>.

El tratamiento de una lesión premaligna cervical permite en un elevado porcentaje de casos eliminar la lesión y el VPH causante<sup>(340)</sup>. La escisión de la lesión se asocia a negativización del VPH en el control a los 6-12 meses en aproximadamente el 70% de las pacientes<sup>(341)</sup>.

La mayor sensibilidad de la prueba VPH respecto a la citología para diagnosticar persistencia/recurrencia lesional, ha

condicionado su incorporación como test preferente en los protocolos de seguimiento post-tratamiento<sup>(342,343)</sup>. Su positividad a los 6 meses post-tratamiento identifica con una elevada sensibilidad a las pacientes con fallo terapéutico. De hecho, una prueba VPH positiva en el primer control post-tratamiento es el principal factor predictor de persistencia lesional. Las mujeres con elevado riesgo de persistencia del VPH (mayores de 50 años con lesiones extensas y/o márgenes afectados o inmunodeprimidas) presentan un alto riesgo de persistencia/recurrencia lesional<sup>(6,344,345)</sup>. En el caso de que la prueba VPH sea positiva en el primer control post-tratamiento el riesgo de persistencia/recurrencia es del 91% (95% CI 82%-96%), con independencia del estado de los márgenes. Por tanto, esta justificado realizar colposcopia a las mujeres con prueba VPH positiva en el primer control post-tratamiento.

Por otra parte, una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia lesional (valor predictivo negativo [VPN] próximo al 100%)<sup>(346)</sup>, especialmente en mujeres vacunadas post-tratamiento<sup>(347)</sup>.

El riesgo absoluto de persistencia/recurrencia lesional por HSIL/CIN2-3 tras una terapia escisional en pacientes con márgenes afectados es 17% (IC del 95% = 13-22%). El riesgo relativo de persistencia/recurrencia de HSIL/CIN2-3 es casi 5 veces mayor en pacientes tratadas con márgenes positivos en comparación con aquellas con márgenes negativos (RR = 4,8; IC del 95% = 3,2-7,2)<sup>(348)</sup>.

La afectación del margen endocervical supone mayor riesgo de persistencia/recurrencia lesional con respecto a la afectación de margen exocervical<sup>(349)</sup>. Aunque la presencia de márgenes afectados aumenta el riesgo de persistencia/recidiva lesional, el estado de los márgenes como factor aislado tiene baja capacidad de predecirla, dado que aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentan SIL/CIN en el seguimiento posterior<sup>(350)</sup>. Por tanto, la existencia de márgenes afectados no es sinónimo de lesión residual y no justifica la realización de una terapia escisional directa.

Realizar una terapia escisional directa post-tratamiento es aceptable en casos con deseo reproductivo cumplido y que cumplan al menos alguno de los siguientes criterios seleccionados: 1) afectación del margen endocervical y LEC post-conización positivo, 2) afectación de dos o más

márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo), 3) afectación de cualquier margen y/o LEC post-conización positivo con imposibilidad de seguimiento.

La vacunación profiláctica frente al VPH en pacientes tratadas de lesiones cervicales premalignas ha demostrado disminuir el riesgo posterior de persistencia/recurrencia lesional<sup>(347,351)</sup>. Por ello, a las mujeres no vacunadas que reciben tratamiento por SIL/CIN, se debe recomendar la vacunación frente al VPH, con una pauta de tres dosis (ver capítulo 10). De hecho, se ha definido como indicador de calidad de una Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior, que >90% de las mujeres conizadas, estén vacunadas frente al VPH<sup>(73)</sup>.

### Conducta clínica

Conducta en pacientes con control a los 6 meses (co-test) por pieza de conización con márgenes negativos o margen exocervical afecto:

- Prueba VPH positiva y/o citología anormal: colposcopia con biopsia dirigida y/o estudio endocervical
- Prueba VPH y citología negativa: repetir co-test al año durante 2 años. Si alguno de los co-test es positivo realizar colposcopia y eventual estudio endocervical

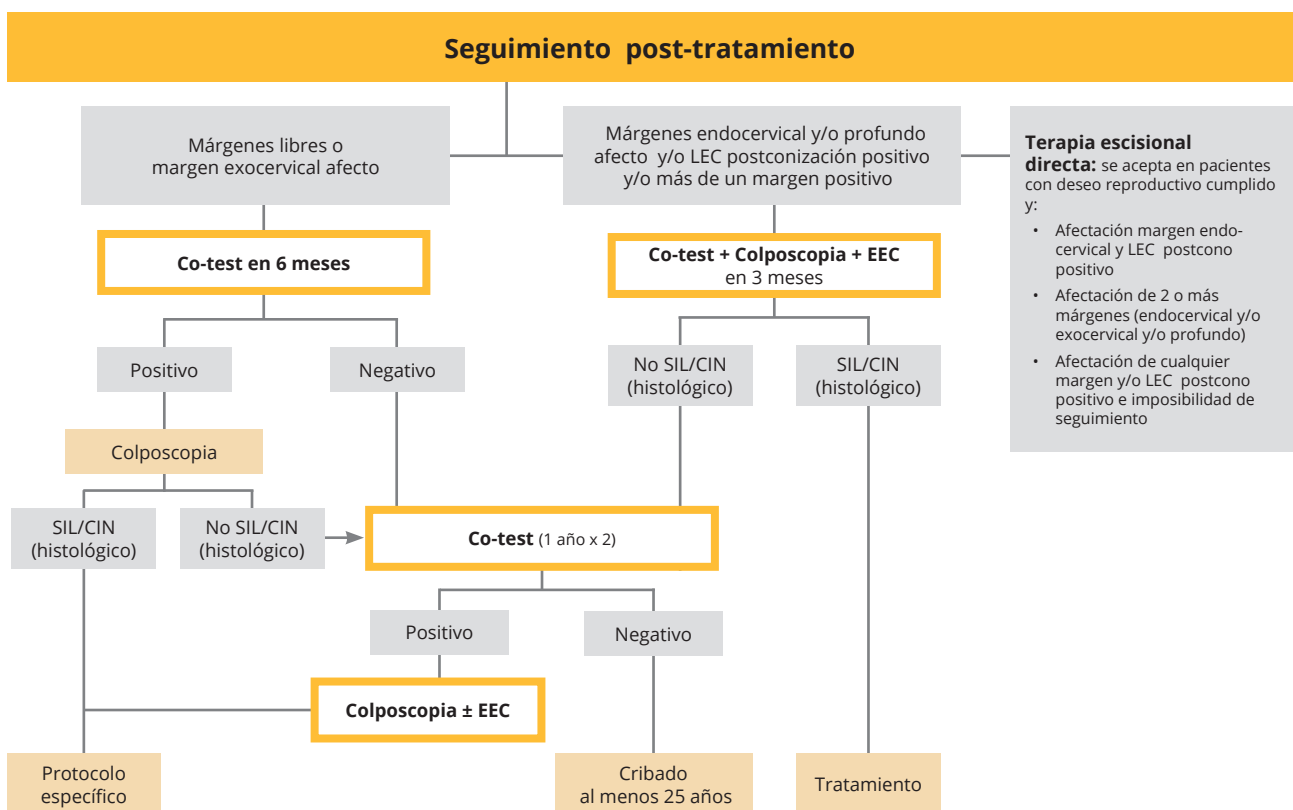
Conducta en pacientes con control a los 3 meses (co-test, colposcopia y estudio endocervical) por pieza de conización con margen endocervical afecto y/o margen profundo y/o LEC post-conización positivo y/o más de un margen positivo:

- Si se confirma SIL/CIN histológico: tratamiento. Excepcionalmente se puede realizar seguimiento (en casos en los que la conización se indicó por LSIL/CIN1 persistente y no se confirmó HSIL/CIN en la pieza de conización, y la biopsia postconización es de LSIL/CIN1 y la prueba VPH es negativa)
- Si no se confirma SIL/CIN histológico: repetir co-test al año, durante 2 años. Si alguno de los co-test es positivo realizar colposcopia y eventual estudio endocervical

El diagnóstico de SIL/CIN persistente/recurrente requiere la confirmación histológica. No es aceptable realizar un tratamiento cervical en base a un resultado positivo de la prueba VPH o por infección VPH persistente y sin confirmación de lesión cervical.

En casos seleccionados en los que existe discordancia cito-histológica importante, o citología sospechosa de CCU, podría indicarse un tratamiento escisional sin la confirmación histológica de SIL/CIN.

ALGORITMO. Seguimiento postratamiento



## 9.2. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO TRAS CONTROLES NEGATIVOS POST-TRATAMIENTO DE HSIL/CIN2-3

El riesgo de persistencia/recurrencia lesional descrito anteriormente en pacientes tratadas por SIL/CIN, obliga a realizar un seguimiento estrecho durante un período de tiempo aproximado de dos años tras el tratamiento. Tras este período, si todos los resultados son negativos se puede remitir a la paciente para continuar con el programa de cribado rutinario.

### Recomendación

El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos post-tratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente. (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

### Justificación

Las pacientes tratadas por HSIL/CIN3 y no vacunadas frente al VPH, presentan un riesgo a los 5 años de desarrollar nuevas lesiones tras co-test negativo en el primer y segundo año de seguimiento del 1,7% y 0,68% respectivamente<sup>(6,213)</sup>.

Se ha descrito una disminución del riesgo de persistencia/recurrencia lesional en mujeres vacunadas frente al VPH del 48-63%<sup>(351)</sup>. En España, a diferencia de lo que ocurre en otros países, la vacunación en mujeres conizadas está incluida en el Calendario de Vacunación del Adulto aprobado en 2018 y desde hace varios años en algunas Comunidades Autónomas.

En otros países en los que no se realiza la vacunación sistemática post-tratamiento recomiendan un seguimiento a largo plazo con intervalos de 3 años<sup>(6)</sup>. Sin embargo, el menor riesgo en mujeres vacunadas post-tratamiento justifica la recomendación de seguimiento cada 5 años recogida en la presente Guía.

El riesgo aumentado de CCU en pacientes tratadas por HSIL/CIN se mantiene al menos durante 25 años y es significativamente superior en mujeres mayores de 50 años<sup>(54,339,352)</sup>. Actualmente no disponemos de datos que demuestren la disminución del riesgo de persistencia/recurrencia en mujeres vacunadas frente al VPH a largo plazo. Por ello, se recomienda continuar con los programas de cribado durante 25 años independientemente de la edad, mientras la paciente tenga un estado de salud aceptable<sup>(6)</sup>.

## 10. Vacunación VPH en pacientes tratadas por SIL/CIN

Las mujeres tratadas por SIL/CIN constituyen un grupo especialmente susceptible de desarrollar nuevas lesiones e incluso CCU. La vacunación frente al VPH en estas mujeres reduce el riesgo de segundas lesiones. Los beneficios de la vacunación en mujeres tratadas por SIL/CIN son:

- la protección frente a nuevas infecciones por tipos vacunales (u otros tipos no vacunales, mediante la protección cruzada) diferentes al VPH que ha causado la lesión tratada.
- si la lesión está producida por tipos vacunales y el virus se aclara postratamiento, la vacuna ofrece protección frente a la reinfección/reactivación por el mismo tipo de VPH.

### Recomendación

- Administrar la vacuna frente al VPH a las pacientes tratadas por SIL/CIN (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Administrar la vacuna frente al VPH independientemente de la persistencia o no del VPH tras el tratamiento (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- La vacuna VPH debe administrarse con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) y de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes del tratamiento (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

## Justificación

Entre el 5 y el 15% de las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3 mediante conización presentarán enfermedad persistente/recurrente en el seguimiento<sup>(353,354)</sup>. Además, estas mujeres tienen un mayor riesgo de CCU en comparación con la población general, incluso después de un tratamiento adecuado<sup>(54,337,339,352)</sup>.

Diferentes mecanismos contribuyen a este mayor riesgo. La infección persistente por VPH después del tratamiento es claramente el factor de riesgo más importante<sup>(252)</sup>. Otro posible mecanismo es la adquisición de una nueva infección VPH.

Está bien establecido que las mujeres diagnosticadas y tratadas por una SIL cervical tienen mayor dificultad para controlar y eliminar la infección por VPH. Es por ello, por lo que constituyen un grupo de riesgo de persistencia/recurrencia, especialmente en caso de infección VPH tras tratamiento<sup>(34)</sup>.

En los últimos años, diversos estudios han evidenciado que la vacunación frente al VPH en las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3 reduce en un 64-88% el riesgo de lesiones persistentes/recurrentes durante el seguimiento en comparación con las mujeres tratadas no vacunadas<sup>(347,355-360)</sup>.

Un reciente metanálisis que, tras la revisión sistemática de la literatura publicada, incluyó la evaluación de tres estudios prospectivos<sup>(347,357,361)</sup>, tres estudios retrospectivos<sup>(358,360,362)</sup> y tres estudios post-hoc de trabajos originales con diseño prospectivo<sup>(356,363,364)</sup> y un trabajo prospectivo en base a registros poblacionales de anatomía patológica<sup>(365)</sup>, concluye que la vacunación de mujeres tratadas reduce significativamente el riesgo de recurrencia (RR: 0.41; IC 95%: 0,27-0,64) y que haría falta vacunar a 45,5 mujeres para prevenir una recurrencia de HSIL/CIN2+<sup>(351)</sup>.

A pesar de que el beneficio de la vacunación en mujeres tratadas por SIL/CIN es particularmente más evidente en mujeres que eliminan el VPH tras el tratamiento<sup>(347,361,363)</sup>, aquellas en las que la infección persiste y son vacunadas también parece que presentan un menor riesgo de persistencia/recurrencia lesional<sup>(347,357,366)</sup>.

Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio terapéutico de la vacunación VPH, aunque diversos estudios han constatado que la vacuna es eficaz para prevenir la reactivación o reinfección por los tipos vacunales<sup>(367)</sup>. Este efecto podría deberse a que la vacuna VPH posibilita que actúen los anticuerpos de forma local impidiendo la entrada del virus en células no infectadas de la capa basal.

Este mecanismo puede explicar la menor tasa de recaída de la enfermedad en mujeres con persistencia de la infección VPH post-tratamiento.

La vacuna debe administrarse lo antes posible, a poder ser antes del tratamiento. Aunque no existe evidencia del plazo de tiempo del que disponemos para proteger frente a la reinfección o reactivación de la lesión preneoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses tras la conización<sup>(368)</sup>.

En el 2018, el Gobierno de España aprobó un calendario de vacunación en grupos de riesgo que establecía la recomendación de administrar la vacuna en las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3. Al final del 2020, todas las comunidades autónomas deberían haber implementado en del calendario vacunal, la vacuna VPH en estas mujeres.

En base a la literatura publicada, numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales han publicado documentos de consenso y posicionamiento a favor de la administración de la vacuna en las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3<sup>(355,367)</sup>.

## RECOMENDACIONES TABLAS RESUMEN

### PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO. PRUEBAS Y CARACTERÍSTICAS (3)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación    |
|--|--------------------|------------------|
| <b>3.1 CRIBADO CON CITOLOGÍA CERVICAL</b>  |                    |                  |
| La toma y evaluación de la citología cervical debería realizarse en medio líquido ya que permite: 1) realizar pruebas complementarias (VPH y biomarcadores) en la misma muestra sin necesidad de otra visita, 2) disminuir del número de muestras insatisfactorias y 3) disminuir el tiempo de estudio microscópico. Opción preferente   | Alto               | Fuerte a favor   |
| La toma y evaluación de la citología cervical convencional es adecuada. Opción aceptable   | Alto               | Débil a favor    |
| Los sistemas de lectura automatizada validados para la prevención del CCU son adecuados. Las principales ventajas son la disminución del tiempo de cribado y la estandarización de los procesos en el laboratorio. Es imprescindible que los laboratorios que incorporen esta tecnología monitoricen sus resultados y lleven a cabo el pertinente control de calidad. Opción aceptable | Moderado           | Moderado a favor |
| El cribado primario mediante citología cada 3 años es el método de elección en mujeres entre los 25 y los 30-35 años   | Alto               | Fuerte a favor   |
| El cribado primario mediante citología cada 3 años es un método aceptable en mujeres mayores de 30-35 años si no se dispone de prueba VPH  | Alto               | Débil a favor    |
| No se recomienda realizar co-test en el cribado primario del CCU   | Alto               | Fuerte a favor   |
| <b>3.2 CRIBADO CON PRUEBA VPH</b>  |                    |                  |
| El cribado poblacional del CCU en mujeres mayores de 30-35 años se debe realizar con la prueba VPH. Opción preferente. Se recomienda utilizar métodos de detección del VPH previamente validados para su uso en los programas de cribado del CCU   | Alto               | Fuerte a favor   |

## MÉTODOS DE TRIAGE DE LAS PACIENTES CON PRUEBA VPH POSITIVA (5.2)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| <b>5.2.1 CITOLOGÍA CERVICAL</b>   |                    |                |
| Realizar una citología réflex a las mujeres con cribado primario VPH positivo (opción aceptable)              | Alto               | Fuerte a favor |
| <b>5.2.2 GENOTIPADO VPH</b>   |                    |                |
| Realizar genotipado VPH 16/18 para el <i>triage</i> de las mujeres con prueba VPH positiva (opción aceptable) | Moderado           | Débil a favor  |
| Remitir a colposcopia a las mujeres con VPH 16 y/o VPH 18 positivo  | Alto               | Fuerte a favor |

## CONDUCTA CLÍNICA ANTE UNA PRUEBA VPH POSITIVA (5.3)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Realizar citología "réflex" a todas las mujeres con una prueba VPH positiva                                   | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar genotipado VPH 16/18 para el <i>triage</i> de las mujeres con prueba VPH positiva (opción aceptable) | Alto               | Fuerte a favor |
| En caso de disponer del genotipado VPH, considerar dicha información para optimizar la conducta clínica       | Alto               | Fuerte a favor |

## SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON INFECCIÓN VPH PERSISTENTE SIN LESIÓN CERVICAL CONFIRMADA (5.4)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|--|--------------------|----------------|
| Realizar un co-test anual  | Bajo               | Fuerte a favor |
| Realizar colposcopia y estudio endocervical anual en mujeres con VPH 16 o 18 persistente | Bajo               | Fuerte a favor |
| Realizar colposcopia cada dos años en mujeres con VPH no 16 no 18 persistente            | Bajo               | Débil a favor  |

## CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LA CITOLOGÍA (6)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación    |
|--|--------------------|------------------|
| <b>6.1 CITOLOGIA NO SATISFACTORIA</b>  |                    |                  |
| Cribado con citología convencional   |                    |                  |
| Repetir la citología en 2-4 meses. Si el informe citológico describe atrofia, inflamación o infección debe realizarse un tratamiento específico antes de repetir la toma de la muestra                                       | Bajo               | Débil a favor    |
| Realizar una prueba VPH réflex en la muestra de una citología no satisfactoria no es aceptable   | Bajo               | Fuerte en contra |
| Cribado con prueba VPH   |                    |                  |
| Prueba VPH positiva (no 16/18), o genotipado no disponible: repetir la citología en 2-4 meses o remitir a colposcopia  | Bajo               | Débil a favor    |
| Prueba VPH positiva (16/18): remitir a colposcopia   | Bajo               | Débil a favor    |
| <b>6.2 CITOLOGÍA. SITUACIONES ESPECIALES</b>   |                    |                  |
| Citología Inflamatoria   |                    |                  |
| Ante una citología inflamatoria adecuada para valoración no se requiere repetir la toma. El tratamiento únicamente se realizará en casos de infección específica, sintomática o debida a una infección de transmisión sexual | Bajo               | Débil a favor    |
| Citología negativa con ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales   |                    |                  |
| Ante una citología inflamatoria adecuada para valoración no se requiere repetir la toma. El tratamiento únicamente se realizará en casos de infección específica, sintomática o debida a una infección de transmisión sexual | Bajo               | Débil a favor    |
| Citología negativa con ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales   |                    |                  |
| Menores de 30 años: cribado rutinario  | Moderado           | Débil a favor    |
| Realizar una prueba VPH en mujeres menores de 30 años con citología negativa y ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales es inaceptable  | Bajo               | Fuerte en contra |
| 30 años o mayores: realizar prueba VPH   | Bajo               | Débil a favor    |

## ATIPIA EN CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (ASC-US) (6.3)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|--|--------------------|----------------|
| <b>6.3.1. ASC-US EN CITOLOGÍA DE CRIBADO PRIMARIO</b>  |                    |                |
| Realizar una prueba VPH (opción preferente)  | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar una citología anual durante dos años, (opción aceptable si no se dispone de prueba VPH)   | Moderado           | Débil a favor  |
| Remitir a colposcopia (opción aceptable si no se dispone de prueba VPH)  | Moderado           | Débil a favor  |
| <b>6.3.1. ASC-US EN CITOLOGÍA RÉFLEX PROCEDENTE DE CRIBADO PRIMARIO CON PRUEBA VPH</b>   |                    |                |
| Según resultado del genotipado   |                    |                |
| Remitir a colposcopia los casos VPH 16/18 positivos  | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar un co-test al año los casos VPH no 16/18  | Alto               | Fuerte a favor |
| Si no se dispone de genotipado, considerar el resultado de la prueba VPH en el cribado previo  |                    |                |
| Remitir a colposcopia si prueba VPH previa positiva o desconocida  | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar un co-test al año si prueba VPH negativa o co-test negativo en los últimos 5 años   | Alto               | Fuerte a favor |
| <b>6.3.3. ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES MENORES DE 25 AÑOS</b>   |                    |                |
| Realizar una citología anual durante dos años  | Moderado           | Fuerte a favor |
| No se recomienda realizar prueba VPH en mujeres con ASC-US menores de 25 años  | Alto               | Fuerte a favor |
| <b>6.3.4. ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES GESTANTES</b>  |                    |                |
| Gestante con citología ASC-US en cribado primario  |                    |                |
| Realizar prueba VPH (opción preferente)  | Moderado           | Fuerte a favor |
| Realizar co-test a las 6 semanas postparto y realizar colposcopia a los casos con co-test positivo (opción aceptable)                            | Bajo               | Débil a favor  |
| Gestante con citología ASC-US "réflex" tras cribado primario VPH positivo o con VPH positivo "réflex" tras cribado primario con citología ASC-US |                    |                |
| Colposcopia inmediata o co-test a las 6 semanas postparto en casos VPH 16/18 positivo (opciones aceptables)                                      | Bajo               | Débil a favor  |
| Realizar co-test a las 6 semanas postparto en casos VPH no 16/18 o sin genotipado (opción preferente)  | Bajo               | Débil a favor  |
| Gestantes con citología ASC-US y síntomas sospechosos de CCU   |                    |                |
| Remitir a colposcopia inmediatamente   | Bajo               | Fuerte a favor |
| <b>6.3.4. ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES MENOPÁUSICAS</b>   |                    |                |
| Realizar una prueba VPH (opción preferente)  | Moderado           | Fuerte a favor |

## ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PERMITE DESCARTAR LESIÓN DE ALTO GRADO (ASC-H) (6.4)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Remitir a colposcopia las mujeres con citología de ASC-H  | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>6.4.1. CITOLOGÍA ASC-H EN POBLACIONES ESPECIALES: MENORES DE 25 AÑOS, GESTANTES O MUJERES MENOPÁUSICAS</b> |                    |                |
| Remitir a colposcopia   | Moderado           | Fuerte a favor |

## LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LSIL) (6.5)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|--|--------------------|----------------|
| <b>6.5.1. LSIL EN CITOLOGÍA DE CRIBADO PRIMARIO</b>  |                    |                |
| Remitir a colposcopia a todas las mujeres con citología LSIL en el cribado primario  | Alto               | Fuerte a favor |
| No realizar una prueba de VPH ante una citología LSIL  | Moderado           | Fuerte a favor |
| En los casos con citología LSIL en los que se ha realizado un co-test:   |                    |                |
| Remitir a colposcopia si la prueba VPH es positiva. En caso de disponer de información del genotipado remitir a colposcopia únicamente los casos VPH 16/18 | Moderado           | Fuerte a favor |
| Realizar co-test al año si la prueba VPH es negativa o positiva para VPH no 16/18  | Bajo               | Fuerte a favor |
| <b>6.5.2. LSIL EN CITOLOGÍA RÉFLEX PROCEDENTE DE CRIBADO PRIMARIO CON PRUEBA VPH</b>   |                    |                |
| En los casos con citología LSIL en los que se ha realizado un co-test:   |                    |                |
| Remitir a colposcopia los casos VPH 16/18 positivos  | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar un co-test al año los casos VPH no 16/18  | Alto               | Fuerte a favor |
| Si no se dispone de genotipado, considerar el resultado de la prueba VPH en el cribado previo  |                    |                |
| Remitir a colposcopia si prueba VPH previa positiva o desconocida  | Alto               | Fuerte a favor |
| Realizar un co-test al año si prueba VPH negativa o co-test negativo en los últimos 5 años   | Alto               | Fuerte a favor |
| <b>6.5.3. CITOLOGÍA LSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES MENORES DE 25 AÑOS</b>   |                    |                |
| Realizar una citología anual durante dos años  | Moderado           | Fuerte a favor |
| No se recomienda realizar prueba VPH en mujeres con LSIL menores de 25 años  | Alto               | Fuerte a favor |



|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| <b>6.5.4 CITOLOGÍA LSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES GESTANTES</b>  |                    |                |
| Gestante con citología LSIL en cribado primario   |                    |                |
| Remitir a colposcopia (opción preferente)   | Moderado           | Fuerte a favor |
| Realizar co-test a las 6 semanas postparto y realizar colposcopia a los casos con co-test positivo (opción aceptable) | Bajo               | Débil a favor  |
| Gestante con citología LSIL “réflex” tras cribado primario VPH positivo   |                    |                |
| Colposcopia inmediata en casos VPH 16/18 positivo (opción preferente)   | Bajo               | Fuerte a favor |
| Como alternativa puede realizarse co-test a las 4 semanas postparto (opción aceptable)                                | Bajo               | Débil a favor  |
| Gestantes con citología LSIL y síntomas sospechosos de CCU  |                    |                |
| Remitir a colposcopia inmediatamente  | Bajo               | Fuerte a favor |
| <b>6.5.5 CITOLOGÍA LSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES MENOPÁUSICAS</b>   |                    |                |
| Realizar una prueba VPH (opción preferente)   | Bajo               | Fuerte a favor |
| Remitir a colposcopia inmediata (opción aceptable)  | Bajo               | Débil a favor  |
| Remitir a colposcopia a las mujeres menopáusicas con cribado VPH positivo y citología réflex LSIL                     | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>6.5.6 CITOLOGÍA LSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES CON INMUNODEPRESIÓN</b>                                    |                    |                |
| Remitir a colposcopia independientemente de la edad   | Moderado           | Fuerte a favor |

## LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (HSIL) (6.6)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación    |
|--|--------------------|------------------|
| Remitir a colposcopia (opción preferente)  | Moderado           | Fuerte a favor   |
| Realizar terapia escisional directa (tratamiento tras valoración colposcópica, pero sin biopsia que permita la confirmación histológica) (procedimiento excepcional). Para ello se deben cumplir los siguientes requisitos: 1) VPH 16 y/o 18 positivo, 2) hallazgos anormales grado 2 en la colposcopia y 3) no posibilidad de seguimiento | Moderado           | Débil a favor    |
| <b>6.6.1 CITOLOGÍA HSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES MENORES DE 25 AÑOS</b>  |                    |                  |
| Remitir a colposcopia  | Bajo               | Fuerte a favor   |
| La terapia escisional directa no se considera una opción aceptable   | Moderado           | Fuerte en contra |
| <b>6.6.2 CITOLOGÍA HSIL EN POBLACIONES ESPECIALES: MUJERES GESTANTES</b>   |                    |                  |
| Realizar una colposcopia y biopsia dirigida para confirmación histológica  | Bajo               | Fuerte a favor   |
| No se debe realizar legrado endocervical ni terapia escisional directa   | Moderado           | Fuerte en contra |

## CITOLOGÍA DE ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES (ACG) (6.7)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Evaluar a todas las mujeres con citología ACG independientemente de su estatus VPH  | Alto               | Fuerte a favor |
| ACG-NOS/ACG-H: realizar colposcopia ( $\pm$ biopsia dirigida) y legrado endocervical. Mujeres mayores de 35 años o menores de 35 años, pero con criterios de riesgo de cáncer de endometrio (sangrado vaginal inexplicable, obesidad o situaciones de anovulación crónica): realizar biopsia de endometrio y ecografía transvaginal | Moderado           | Fuerte a favor |
| Atipias de origen endometrial: realizar estudio endometrial (ecografía TV y biopsia endometrio). Si el estudio endometrial es negativo realizar colposcopia y legrado endocervical  | Moderado           | Fuerte a favor |

## CITOLOGÍA CON PRESENCIA DE CELULAS ENDOMETRIALES (6.8)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Mujeres premenopáusicas: si la paciente está asintomática, ante la presencia de células benignas endometriales, células estromales endometriales o histiocitos, no se recomienda ninguna evaluación | Moderado           | Fuerte a favor |
| Mujeres postmenopáusicas: se recomienda descartar patología endometrial   | Moderado           | Fuerte a favor |
| Mujeres hysterectomizadas: no se recomienda realizar ninguna evaluación   | Moderado           | Fuerte a favor |

## CITOLOGÍA CON SOSPECHA DE CARCINOMA DEL CUELLO UTERINO (CCU) (6.9)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Las pacientes con citología sospechosa de CCU requieren una evaluación cervical urgente mediante colposcopia y biopsias. En los casos en los que las biopsias no confirman CCU con frecuencia se requiere una conización para confirmar o excluir totalmente este diagnóstico | Alto               | Fuerte a favor |

## CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LSIL/CIN1 (7.1)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación    |
|---|--------------------|------------------|
| <b>7.1.1 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA ASC-US, LSIL, O CITOLOGÍA NORMAL CON VPH PERSISTENTE O 16/18.</b>   |                    |                  |
| Realizar co-test en un año  | Moderado           | Fuerte a favor   |
| Realizar inicialmente un tratamiento escisional o destructivo no se considera una opción aceptable  | Moderado           | Fuerte en contra |
| <b>7.1.2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA HSIL, ASC-H O ACG</b>  |                    |                  |
| Realizar co-test en un año, siempre que se cumplan los siguientes criterios en el examen colposcópico (opción preferente): 1) ZT tipo 1 o 2 y 2) límite superior de la lesión visible en su totalidad | Bajo               | Fuerte a favor   |
| Tratamiento escisional ante discordancia diagnóstica mayor (únicamente en mujeres con citología de HSIL) (opción aceptable)   | Moderado           | Débil a favor    |
| Como en todos los casos con discordancia diagnóstica (citología sugestiva de lesión de alto grado y biopsia de bajo grado) es preceptivo realizar una revisión de las pruebas                         | Bajo               | Fuerte a favor   |
| <b>7.1.3. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA ASC-US, LSIL, O CITOLOGÍA NORMAL CON VPH PERSISTENTE O 16/18.</b>   |                    |                  |
| Realizar co-test y estudio endocervical en un año   | Moderado           | Fuerte a favor   |
| <b>7.1.4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE CITOLOGÍA HSIL, ASC-H O ACG</b>   |                    |                  |
| Tratamiento escisional (escisión tipo 2 o 3 de la clasificación de la IFCPC)  | Moderado           | Fuerte a favor   |
| <b>7.1.5 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 EN POBLACIONES ESPECIALES: MENORES DE 25 AÑOS</b>  |                    |                  |
| Realizar citología en 1 año   | Bajo               | Fuerte a favor   |
| No realizar una prueba VPH  | Bajo               | Fuerte en contra |
| <b>7.1.6 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO LSIL/CIN1 EN POBLACIONES ESPECIALES: GESTANTES</b>   |                    |                  |
| Realizar co-test al año si la citología previa era ≤ LSIL   | Bajo               | Fuerte a favor   |
| Realizar co-test a las 6 semanas postparto si la citología previa era > LSIL  | Bajo               | Fuerte a favor   |

## CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO HSIL/CIN2-3 (7.2)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación    |
|---|--------------------|------------------|
| Tratamiento escisional (opción preferente)  | Moderado           | Fuerte a favor   |
| La histerectomía como tratamiento inicial de HSIL/CIN2-3 histológico no es recomendable   | Moderado           | Fuerte en contra |
| Observación sin tratamiento, durante un máximo de 2 años (opción aceptable), únicamente en caso de: 1) HSIL/CIN 2 en mujer con deseo gestacional o lesión menor de dos cuadrantes o 2) HSIL/CIN 3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante. Para esta opción es imprescindible que se cumplan los siguientes requisitos: 1) colposcopia adecuada y ZT visible, 2) lesión totalmente visible, 3) no afectación endocervical, 4) aceptación de la paciente, 5) posibilidad de seguimiento | Moderado           | Débil a favor    |
| Tratamiento destructivo (opción aceptable) en casos seleccionados   | Alto               | Débil a favor    |
| Es imprescindible que se cumplan los siguientes requisitos: 1) Colposcopia adecuada, con completa visualización de toda la zona de transformación, 2) no evidencia de afectación endocervical, 3) confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario), 4) resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia), 5) lesiones cuya extensión sea menor al 75% de la superficie del exocérnix  | Bajo               | Fuerte en contra |
| <b>7.2.1. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO HSIL/CIN2-3 EN POBLACIONES ESPECIALES: GESTACIÓN</b>  |                    |                  |
| Observación sin tratamiento (opción preferente), en una Unidad de colposcopia especializada, si no hay sospecha de CCU  | Moderado           | Fuerte a favor   |
| El seguimiento durante la gestación se realizará con citología, y colposcopia cada 12-16 semanas y a las 6-8 semanas postparto. La biopsia únicamente se repetirá ante la sospecha de progresión lesional   | Moderado           | Fuerte a favor   |
| Realizar tratamiento escisional únicamente se contempla ante la sospecha citológica, colposcópica de CCU que no se ha podido confirmar mediante la biopsia dirigida   | Bajo               | Fuerte a favor   |

## CONDUCTA ANTE EL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS) (7.3)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Histerectomía simple (opción preferente) en mujeres sin deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos                                  | Moderado           | Fuerte a favor |
| Seguimiento a los 6 meses con co-test, colposcopia y legrado endocervical en mujeres con deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos | Moderado           | Fuerte a favor |
| Re-conización en todos los casos en los que la pieza de conización muestra márgenes afectados   | Bajo               | Débil a favor  |

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS LESIONES PREMALIGNAS (8)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| <b>8.1. COLPOSCOPIA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES CERVICALES (COLPOSCOPIA INTRAOPERATORIA).</b>   |                    |                |
| Realizar la totalidad del tratamiento bajo visión colposcópica  | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>8.2.1. TRATAMIENTOS ESCISIONALES</b>   |                    |                |
| Los procedimientos escisionales deben adaptarse a las características de las lesiones cervicales que deben tratarse (tipo de escisión según IFCCP). El objetivo fundamental es extirpar la totalidad de la lesión, preferentemente sin fragmentación de la pieza quirúrgica   | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>8.2.2. TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS</b>   |                    |                |
| Los procedimientos destructivos deben incluir la zona de transformación y eliminar la totalidad de la lesión  | Moderado           | Fuerte a favor |
| Están indicados en situaciones concretas que cumplan con los siguientes requisitos: 1) visualizar toda la zona de transformación, 2) que la lesión no sea endocervical y 3) excluir invasión  | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>8.2.3 TRATAMIENTO SIN BIOPSIA PREVIA: “CRIBAR Y TRATAR”</b>  |                    |                |
| Cribar y tratar es un procedimiento excepcional que únicamente está indicado en casos en los que existe un riesgo importante de pérdida de seguimiento tras el diagnóstico. Los criterios para aplicarlo son: 1) mujeres mayores de 25 años no gestantes, citología HSIL/CIN, VPH 16 y colposcopia con hallazgos anormales grado 2  | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>8.2.4 HISTERECTOMÍA</b>  |                    |                |
| La histerectomía para el tratamiento de HSIL/CIN únicamente puede realizarse en: 1) mujeres con deseo gestacional cumplido, 2) confirmación histológica de la lesión, 3) imposibilidad de aplicar un tratamiento conservador, 4) coexistencia con otra patología ginecológica que indique la histerectomía. El procedimiento puede realizarse por vía vaginal, con o sin asistencia laparoscópica, (opción preferente) o abdominal (opción aceptable) | Moderado           | Fuerte a favor |
| <b>8.2.5 OBSERVACIÓN SIN TRATAMIENTO</b>  |                    |                |
| La observación sin tratamiento es una opción en mujeres jóvenes, con deseo reproductivo, con HSIL/CIN2-3 con elevada probabilidad de regresión espontánea. En todos los casos debe asegurarse el seguimiento y la monitorización estricta que permita confirmar la regresión o la persistencia/progresión que motivará el tratamiento   | Moderado           | Fuerte a favor |

## SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO (9)

|  | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|--|--------------------|----------------|
| <b>9.1 SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE HSIL/CIN2-3 POST-TRATAMIENTO</b>   |                    |                |
| Márgenes negativos o margen exocervical afecto: control a los 6 meses con co-test  | Alto               | Fuerte a favor |
| Margen endocervical afecto y/o margen profundo y/o LEC post-conización positivo y/o más de un margen positivo: control a los 3 meses con co-test, colposcopia y estudio endocervical   | Moderado           | Fuerte a favor |
| Terapia escisional directa, en casos seleccionados, siempre que la paciente tenga el deseo reproductivo cumplido (opción aceptable). Los criterios para esta opción son: 1) afectación margen endocervical y LEC post-conización positivo, 2) afectación de dos o más márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo), 3) afectación de cualquier margen y/o LEC post-conización positivo e imposibilidad de seguimiento. | Moderado           | Fuerte a favor |
| Histerectomía post- tratamiento en mujeres con HSIL/CIN2-3 persistente/ recurrente puede realizarse de forma excepcional si el deseo gestacional esta cumplido y no es posible realizar un nuevo procedimiento escisional conservador  | Moderado           | Débil a favor  |
| <b>9.2 SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO TRAS CONTROLES NEGATIVOS POST-TRATAMIENTO DE HSIL/CIN2-3</b>  |                    |                |
| El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos post-tratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente   | Alto               | Fuerte a favor |

## VACUNACIÓN VPH EN PACIENTES TRATADAS POR SIL/CIN (10)

|   | Nivel de evidencia | Recomendación  |
|---|--------------------|----------------|
| Administrar la vacuna frente al VPH a las pacientes tratadas por SIL/CIN  | Alto               | Fuerte a favor |
| Administrar la vacuna frente al VPH independientemente de la persistencia o no del VPH tras el tratamiento  | Moderado           | Fuerte a favor |
| La vacuna VPH debe administrarse con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) y de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes del tratamiento | Moderado           | Fuerte a favor |

## 11. Bibliografía

1. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. *Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Progresos Obstet y Ginecol.* 2014;57(Suppl 1):1–53.
2. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res.* 2015;1:22–31.
3. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. *Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualizac. España;* 2019. número 1, Sec 1, página 43018.
4. The World Health Organisation. *WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer [Internet]. WHO.* 2018. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/>
5. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, 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(2):144–7.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. *2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–31.
7. Eeles RA, Berg CD, Tobias JS. *Cancer Prevention and Screening: Concepts, Principles and Controversies. In: Cancer Prevention and Screening. 1st ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2018. p. 417–24.*
8. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. *Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16086.
9. Díaz M, de Sanjosé S. *Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad;* 2016.
10. Adriaansen WJ, Matheï C, Buntinx FJ, Arbyn M. *A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. Vol. 66, Journal of Clinical Epidemiology.* 2013. p. 639–47.
11. McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchener H, Patnick J, et al. *Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. Int J Cancer.* 2020;146(8):2113–21.
12. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, Desanjosé S. *Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening. PLoS One.* 2016;11(8):1–9.
13. Ibañez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonell J, Codina L, et al. *Underscreened women remain overrepresented in the pool of cervical cancer cases in Spain: A need to rethink the screening interventions. Biomed Res Int.* 2015;2015:605375.
14. Spayne J, Ackerman I, Milosevic M, Seidenfeld A, Covens A, Paszat L. *Invasive cervical cancer: A failure of screening. Eur J Public Health.* 2008;18(2):162–5.
15. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. *Screening-preventable cervical cancer risks: Evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):622–9.
16. De Bie RP, Vergers-Spooren HC, Massuger LFAG, Siebers AG, Salet-Van Der Pol MRJ, Vedder JEM, et al. *Patients with cervical cancer: Why did screening not prevent these cases? Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):64.e1-7.
17. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M, Schneider V. *Persistent carcinoma in cervical cancer screening: Non-participation is the most significant cause. Acta Cytol.* 2011;55(5):433–7.
18. Dugué PA, Lynge E, Bjerregaard B, Rebolj M. *Non-participation in screening: The case of cervical cancer in Denmark. Prev Med (Baltim).* 2012;54(3–4):266–9.
19. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, et al. *Increasing cervical cancer screening coverage: A randomised, community-based clinical trial. PLoS One.* 2017;12(1):e0170371.

20. Kim K, Lee B, Park Y, Suh DH, No JH, Kim YB. Factors affecting pain during outpatient clinic based surgical procedures in gynecologic oncology. *Med (United States)*. 2018;97(31):e11721.
21. Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers A, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: Data from two randomised clinical trials. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(9):1067–73.
22. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J, Snow J. Effectiveness of cervical screening with age: Population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968.
23. Australian Institute of Health and Welfare 2014. Cancer series no.82. Cervical screening in Australia 2011–2012 [Internet]. Available from: <http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129546865>.
24. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84(6):947–56.
25. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management(PICSM): Symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(1):73–80.
26. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med (Baltim)*. 2017;98:21–30.
27. Georgalis L, De Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(5):430–9.
28. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1387–96.
29. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516–42.
30. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):18–25.
31. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50-64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001585.
32. Liverani CA, Di Giuseppe J, Giannella L, Delli Carpini G, Ciavattini A. Cervical Cancer Screening Guidelines in the Postvaccination Era: Review of the Literature. *J Oncol*. 2020;eCollectio:8887672.
33. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltzis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2048–55.
34. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, Van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: Population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6855.
35. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: Results from a modelling study. *Br J Cancer*. 2004;91(3):530–6.
36. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):619–31.
37. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: Balancing benefits and risks. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1881–9.
38. Mix JM, van Dyne EA, Saraiya M, Hallowell BD, Thomas CC. Assessing impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence among women aged 15–29 years in the United States, 1999–2017: An ecologic study. Vol. 30, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2021. p. 30–7.
39. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Vol. 8, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. p. CD008587.
40. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524–532.

41. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76(Suppl 1):S14–S21.
42. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516–520.
43. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJM, Snijders PJF, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5782.
44. Gottschlich A, van Niekerk D, Smith LW, Gondara L, Melnikow J, Cook DA, et al. Assessing 10-year safety of a single negative HPV test for cervical cancer screening: Evidence from FOCAL-DECADE Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(1):22–9.
45. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). Vol. 123, *British Journal of Cancer*. 2020. p. 510–7.
46. Von Karsa L, Arbyn M, Vuyst H De, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Second Edition Supplements [Internet]. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. Luxembourg: IARC publications; 2015. 1–194 p. Available from: <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc/language-en>
47. Veijalainen O, Kares S, Kotaniemi-Talonen L, Kujala P, Vuento R, Luukkaala T, et al. Primary HPV screening for cervical cancer: Results after two screening rounds in a regional screening program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(3):403–9.
48. The World Health Organisation. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2nd ed. Geneva: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2021. 115 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
49. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*. 2008;113(10 SUPPL.):2873–82.
50. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1104–9.
51. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological Findings on Vaginal Papanicolaou Smears after Hysterectomy for Benign Gynecologic Disease. *N Engl J Med*. 1996;335(21):1559–62.
52. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):424–30.
53. Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, Sehgal R, Lane JM, Goodenough G. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: When is it indicated? *J Am Board Fam Pract*. 2000;13(4):233–8.
54. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):721–8.
55. Frega A, French D, Piazze J, Cerekja A, Vetrano G, Moscarini M. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett*. 2007;249(2):235–41.
56. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: A systematic review of the literature. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(12):1354–65.
57. Murta EFC, Neves MA, Sempionato LRF, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: Clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(4):261–4.
58. Parva M, Nicholas VC, Holtz DO, Bratic AK, Dunton CJ. Posthysterectomy cytology screening: Indications and clinical implications. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(1):45–8.
59. Babarinsa I, Mathew J, Wilson C, Oladipo A. Outcome of vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2006;26(2):157–8.
60. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Lailla JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(1):43–5.
61. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: A systematic global review. Vol. 25, *International Journal of STD and AIDS*. 2014. p. 163–77.

62. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: A meta-analysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337-44.
63. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, et al. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(2):168-75.
64. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Qiao Y lin, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45-58.
65. Atemnkeng N, Aji AD, de Sanjose S, Mayaud P, Kelly H. Antiretroviral therapy and detection of high-grade cervical intraepithelial Neoplasia (CIN2+) at post-CIN management follow-up among women living with human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):e540-8.
66. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4).
67. Brand A, Hammond I, Pather S, Roeske L, Wrede C. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. Clinical question: Screening in immune-deficient women [Internet]. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Sydney. 2018. Available from: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical\\_question:Screening\\_in\\_immune-deficient\\_women](https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Screening_in_immune-deficient_women)
68. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(2):87-101.
69. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer. 2nd ed. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. 324 p.
70. Lynge E, Törnberg S, Von Karsa L, Segnan N, Van Delden JJM. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):743-8.
71. Cuschieri K, Schuurman R, Coughlan S. Ensuring quality in cervical screening programmes based on molecular human papillomavirus testing. Vol. 30, *Cytopathology*. 2019. p. 273-280.
72. Tresserra F, Alameda F, Català I, Gallardo J, Temprana J. Guía de Calidad en Citopatología. 1st ed. Barcelona: Societat Catalana de Citopatologia; 2019. 120 p.
73. Torné A, del Pino M, Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández J, et al. AEPCC-Guía: Colposcopia. Estándares de Calidad. [Internet]. Publicaciones AEPCC; 2018. 80 p. Available from: [https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC\\_revista10-colposcopia-web.pdf](https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf)
74. Nieminen P. European Federation for Colposcopy [Internet]. 2021. Available from: <https://efcolposcopy.eu/>
75. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. New York: Springer International Publishing; 2015. 321 p.
76. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):331-5.
77. Tworek JA, Henry MR, Blond B, Jones BA. College of American pathologists gynecologic cytopathology quality consensus conference on good laboratory practices in gynecologic cytology: Background, rationale, and organization. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):158-63.
78. Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1):3-9.
79. Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, Hazenberg HLCM, van Beek J, de Wild C, et al. HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
80. De Bekker-Grob EW, De Kok IMCM, Bulten J, Van Rosmalen J, Vedder JEM, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: Weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control*. 2012;23(8):1323-31.
81. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: An updated rapid and systematic review and economic analysis. Vol. 8, *Health Technology Assessment*. 2004. p. iii: 1-74.

82. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer*. 1999;87(2):48–55.
83. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(9):473–82.
84. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional pap smear? *Cytopathology*. 2013;24(4):254–63.
85. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: Insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1835–43.
86. Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: A multi-centre study. *Br J Cancer*. 2001;84(3):360–6.
87. Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: Can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. Vol. 9, *Health Technology Assessment*. 2005. p. 1–207, iii.
88. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):167–77.
89. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2008;12(1):1–7.
90. Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead M, Neal H, Wells JE, et al. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(11):1375–81.
91. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review. *Lancet*. 2006;367(9505):122–32.
92. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):687–97.
93. Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol*. 2012;56(4):370–4.
94. Schledermann D, Hyldebrandt T, Ejersbo D, Hoelund B. Automated screening versus manual screening: A comparison of the ThinPrep® imaging system and manual screening in a time study. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(6):348–52.
95. Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC, Hyne SG, Greenberg M, Clarke JM, et al. A three-armed trial of the thinprep imaging system. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(2):96–102.
96. Joste N, Gober-Wilcox J. *The Modern Cytology Laboratory. Moving Beyond the Pap Test*. Vol. 40, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2013. p. 199–210.
97. Dalla Palma P, Moresco L, Giorgi Rossi P. Health technology assessment of computer-assisted pap test screening in Italy. *Acta Cytol*. 2013;57(4):349–58.
98. Pantanowitz L, Hornish M, Goulart R. The impact of digital imaging in the field of cytopathology. *Cytojournal*. 2009;6(6):6.
99. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC - A comparison of automation-assisted and manual cervical screening: A randomised controlled trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011;15(3):iii–iv, ix–xi, 1–170.
100. Conceição T, Braga C, Rosado L, Vasconcelos MJM. A review of computational methods for cervical cells segmentation and abnormality classification. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5114.
101. Wilbur DC. Dr. Bibbo's presidential address on automation in cytology: Were her predictions right, wrong, or somewhere in the middle? Vol. 61, *Acta Cytologica*. 2017. p. 345–358.
102. Halford JA, Batty T, Boost T, Duhig J, Hall J, Lee C, et al. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep imaging system for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(5):318–26.
103. Papillo JL, St. John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: Clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(3):155–60.
104. Thrall MJ, Russell DK, Bonfiglio TA, Hoda RS. Use of the ThinPrep® Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cytojournal*. 2008;5:10.

105. Heard T, Chandra A, Culora G, Gupta SS, Herbert A, Morgan M. Use of the thinprep imaging system for internal quality control of cervical cytology. *Cytopathology*. 2013;24(4):246–53.
106. Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W, Malter A, König J, Spieth S, et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer*. 2013;132(12):2849–57.
107. López de Argumedeo González de Durana M, Bayón Yusta J, Del M, M P. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación [Internet]. First. Donosti-San Sebastián: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Nagusia, Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2016. 1–160 p. Available from: <https://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51-catpub/es/k75aWebPublicacionesWar/>
108. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321–46.
109. Machalek DA, Roberts JM, Garland SM, Thurloe J, Richards A, Chambers I, et al. Routine cervical screening by primary HPV testing: early findings in the renewed National Cervical Screening Program. *Med J Aust*. 2019;211(3):113–9.
110. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: Observational study. *BMJ*. 2019;364:l240.
111. Burger EA, Pedersen K, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Choosing wisely: A model-based analysis evaluating the trade-offs in cancer benefit and diagnostic referrals among alternative HPV testing strategies in Norway. *Br J Cancer*. 2017;117(6):783–90.
112. Hillemanns P, Friese K, Dannecker C, Klug S, Seifert U, Iftner T, et al. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) - Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(2):148–59.
113. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju153.
114. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(5):282–8.
115. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):501–8.
116. Granados R, Tellez-Safina H, Solís I, Mateos F, Rodriguez-Barbero JM, Aramburu JA, et al. Cervical cancer screening cotesting with cytology and MRNA HPV E6/E7 yields high rates of CIN2+ lesions in young women. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(12):1065–72.
117. Aitken CA, Holtzer-Goor KM, Uytterlinde A, van den Brule AJC, van der Linden HC, Huijsmans CJ, et al. The impact of knowledge of HPV positivity on cytology triage in primary high-risk HPV screening. *J Med Screen*. 2019;26(4):221–4.
118. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):663–72.
119. del Pino M, Alonso I, Rodriguez-Trujillo A, Bernal S, Geraets D, Guimerà N, et al. Comparison of the analytical and clinical performance of five tests for the detection of human papillomavirus genital infection. *J Virol Methods*. 2017;248:238–43.
120. Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? Vol. 21, *Clinical Microbiology and Infection*. 2015. p. 817–26.
121. Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lyng E, Bonde J. Disagreement between human papillomavirus assays: An unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening. *PLoS One*. 2014;9(1):e86835.
122. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol*. 2019;8(5):284–92.
123. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: Results from the athena HPV study. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(3):468–75.
124. Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, et al. Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: Baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(3):473–83.

125. Cuschieri K, Cubie H, Graham C, Rowan J, Hardie A, Horne A, et al. Clinical performance of RNA and DNA based HPV testing in a colposcopy setting: Influence of assay target, cut off and age. *J Clin Virol.* 2014;59(2):104–8.
126. Einstein MH, Martens MG, Garcia FAR, Ferris DG, Mitchell AL, Day SP, et al. Clinical validation of the Cervista® HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. *Gynecol Oncol.* 2010;118(2):116–22.
127. Castle PE, Eaton B, Reid J, Getman D, Dockter J. Comparison of human papillomavirus detection by Aptima HPV and cobas HPV tests in a population of women referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1277–81.
128. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880–90.
129. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, Vaughan L, Yanson K, Eckert K, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: Design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol.* 2018;149(3):498–505.
130. Wright TC, Staler MH, Agreda PM, Beitman GH, Gutierrez EC, Harris JM, et al. Clinical performance of the BD onclarity HPV assay using an adjudicated cohort of BD surepath liquid-based cytology specimens. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(1):43–50.
131. Ejegod DM, Junge J, Franzmann M, Kirschner B, Bottari F, Sideri M, et al. Clinical and analytical performance of the BD Onclarity™ HPV assay for detection of CIN2+ lesions on SurePath samples. *Papillomavirus Res.* 2016;2:31–7.
132. Cuschieri K, Geraets DT, Moore C, Quint W, Duvall E, Arbyn M. Clinical and analytical performance of the onclarity HPV assay using the valgent framework. *J Clin Microbiol.* 2015;53(10):e01518-19.
133. FDA. BD onclarity HPV assay [Internet]. Sparks: Becton, Dickinson and Company; 2018. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160037C.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160037C.pdf)
134. Heideman DAM, Hesselink AT, Berkhof J, Van Kemenade F, Melchers WJG, Daalmeijer NF, et al. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3983–5.
135. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: The Predictors 2 study. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):1867–73.
136. Szarewski A, Ambrosine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3033–42.
137. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer.* 2013;108(4):908–13.
138. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparison of human papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. *Eur J Cancer.* 2013;49(9):2179–86.
139. Binnicker MJ, Pritt BS, Duresko BJ, Espy MJ, Gryz TE, Zarka MA, et al. Comparative evaluation of three commercial systems for detection of High-Risk Human papillomavirus in cervical and vaginal ThinPrep PreservCyt samples and correlation with Biopsy Results. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3763–8.
140. Phillips S, Garland SM, Tan JH, Quinn MA, Tabrizi SN. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J Clin Virol.* 2015;62:63–5.
141. Nakayama Y, Yamada M, Kurata A, Kiseki H, Isaka K, Kuroda M. Evaluation of the human papillomavirus mRNA Test for the detection of cervical lesions in Japan. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(2):192–6.
142. Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *Cytopathology.* 2012;23(6):389–95.
143. Heideman DAM, Hesselink AT, Van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al. The aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3653–7.

144. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, et al. Evaluation of a new APTIMA specimen collection and transportation kit for high-risk human papillomavirus E6/E7 messenger RNA in cervical and vaginal samples. *Sex Transm Dis.* 2014;41(6):365–8.
145. Waldstrøm M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16INK4a/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(3):136–45.
146. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol.* 2016;76(Suppl 1):S40–8.
147. Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR: Advantages of targeting the E6/E7 region. Vol. 43, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2005. p. 1171–7.
148. Schiffman M, de Sanjose S. False positive cervical HPV screening test results. *Papillomavirus Res.* 2019;7:184–7.
149. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: Long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2019;23(28):1–44.
150. el Pino M, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Torné A, Rodríguez A, Fusté P, et al. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):515–20.
151. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RDM, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: A distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(1):119–27.
152. Herrington C, Kim K, Kong C, Longacre T, McCluggage W, Mikami Y, et al. Tumours of the Uterine Cervix. In: *Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC publications; 2020.
153. Nicolás I, Marimon L, Barnadas E, Saco A, Rodríguez-Carunchio L, Fusté P, et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol.* 2019 Mar;32(8):1189–96.
154. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(2):214–26.
155. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG. HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix: A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(8):1023–33.
156. Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, et al. Prognostic value of pre-treatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):97–102.
157. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Programa de cribado de cáncer de cérvix. Red de Programas de Cribado de Cáncer. [Internet]. 2014. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>
158. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection.* 2021. p. 1083–95.
159. The World Health Organisation. WHO Guideline on Self-Care Interventions for Health and Well-Being [Internet]. 1st ed. Geneva: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2021. 186 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030909>
160. Budge M, Halford J, Haran M, Mein J, Wright G. Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2005;45(3):215–9.
161. Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):266–72.
162. Brink AATP, Meijer CJLM, Wiegerinck MAHM, Nieboer TE, Kruitwagen RFFPM, Van Kemenade F, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2518–23.
163. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol.* 2002;55(6):435–9.
164. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: Updated meta-analyses. *BMJ.* 2018;363:k4823.
165. Arbyn M, Verdoort F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172–83.

166. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):229–38.
167. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2017;93(1):56–61.
168. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, et al. Methods to increase participation in organised screening programs: A systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13(1):464.
169. Yeh PT, Kennedy CE, De Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: A systematic review and meta-Analysis. *BMJ Glob Heal.* 2019;4(3):e001351.
170. Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer.* 2009;101(5):871–4.
171. Lam JUH, Rebolj M, Møller Ejegod D, Pedersen H, Rygaard C, Lynge E, et al. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2212–9.
172. Zhang L, Xu XQ, Hu SY, Chen F, Zhang X, Pan QJ, et al. Durability of clinical performance afforded by self-collected HPV testing: A 15-year cohort study in China. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):221–8.
173. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Framework for the Execution of Cervical Cancer Population Screening. The Netherlands. 2017.
174. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/screening-for-livmoderhalskraeft>
175. Lim AWW, Hollingworth A, Kalwij S, Curran G, Sasieni P. Offering self-sampling to cervical screening non-attenders in primary care. *J Med Screen.* 2017;24(1):43–9.
176. Enerly E, Bonde J, Schee K, Pedersen H, Lönnberg S, Nygård M. Self-sampling for human papillomavirus testing among non-attenders increases attendance to the norwegian cervical cancer screening programme. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151978.
177. Andersson S, Belkić K, Mints M, Östensson E. Acceptance of Self-Sampling Among Long-Term Cervical Screening Non-Attenders with HPV-Positive Results: Promising Opportunity for Specific Cancer Education. *J Cancer Educ.* 2021;36(1):126–33.
178. Viviano M, Catarino R, Jeannot E, Boulvain M, Malinverno MU, Vassilakos P, et al. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: A randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2017;116(11):1382–8.
179. Arrossi S. Prevención del cáncer cervicouterino : recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH : actualización 2015. 1st Editi. Arrossi S, Thouyaret L, Paul L, editors. Buenos Aires: Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer; 2015. 1–73 p.
180. Rose Foundation. Program Rose (Removing Obstacles to cervical Screening) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.programrose.org/>
181. Holme F, Jeronimo J, Maldonado F, Camel C, Sandoval M, Martinez-Granera B, et al. Introduction of HPV testing for cervical cancer screening in Central America: The Scale-Up project. *Prev Med (Baltim).* 2020;135:106076.
182. Smith MA, Edwards S, Canfell K. Impact of the National Cervical Screening Programme in New Zealand by age: analysis of cervical cancer trends 1985–2013 in all women and in Māori women. *Cancer Causes Control.* 2017;28(12):1393–404.
183. Hortlund M, Sundström K, Lamin H, Hjerpe A, Dillner J. Laboratory audit as part of the quality assessment of a primary HPV-screening program. *J Clin Virol.* 2016;75:33–6.
184. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166–72.
185. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1279–84.
186. Shaw E, Sellors J, Kaczorowski J. Prospective evaluation of colposcopic features in predicting cervical intraepithelial neoplasia: Degree of acetowhite change most important. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7(1):6–10.
187. Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, et al. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):624–31.

188. Li Y, Duan X, Sui L, Xu F, Xu S, Zhang H, et al. Closer to a Uniform Language in Colposcopy: Study on the Potential Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in Clinical Practice. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8984516.
189. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):255–8.
190. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *WHO Classification of Tumours. 4th ed.* World Health Organization. Lyon: IARC publications; 2014. 307 p.
191. Alonso I, Felix A, Torné A, Fusté V, Del Pino M, Castillo P, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):194–9.
192. Larque AB, Hakim S, Ordí J, Nadal A, Diaz A, Pino M del, et al. High-risk human papillomavirus is transcriptionally active in a subset of sinonasal squamous cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2014 Mar;27(3):343–51.
193. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. *WHO Classification of Tumours. 4th ed. Vol. 9,* World Health Organization. Lyon: IARC publications; 2017. 302 p.
194. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, Howitt BE, Nucci MR, Oliva E, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: Validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(1):75–83.
195. Ansari-Lari MA, Staebler A, Zaino RJ, Shah K V., Ronnett BM. Distinction of Endocervical and Endometrial Adenocarcinomas: Immunohistochemical p16 Expression Correlated with Human Papillomavirus (HPV) DNA Detection. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(2):160–7.
196. de Sanjosé Llongueras S, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier J, Lloveras B. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048–56.
197. Li P, Tan Y, Zhu LX, Zhou LN, Zeng P, Liu Q, et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(39):66352–9.
198. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76–115.
199. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425–34.
200. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1373–80.
201. Pino M del, Sierra A, Marimon L, Delgado CM, Rodriguez-Trujillo A, Barnadas E, et al. CADM1, MAL, and mir124 promoter methylation as biomarkers of transforming cervical intraepithelial lesions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2262.
202. Leeman A, del Pino M, Marimon L, Torné A, Ordí J, ter Harmsel B, et al. Reliable identification of women with CIN3+ using hrHPV genotyping and methylation markers in a cytology-screened referral population. *Int J Cancer.* 2019;144(1):160–8.
203. Malpica A, Maticic JP, Van Niekirk D, Crum CP, Staerckel GA, Yamal JM, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: Qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1):S38–52.
204. Bergeron C, Ordí J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):395–406.
205. Stoler MH, Wright TC, Ferenczy A, Ranger-Moore J, Fang Q, Kapadia M, 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(8):1001–9.
206. Ordí J, Garcia S, Del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quintó L, et al. p16INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(1):90–7.

207. Sagasta A, Castillo P, Saco A, Torné A, Esteve R, Marimon L, et al. P16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Mod Pathol.* 2016;29(1):51–9.
208. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. Vol. 62, *Histopathology.* 2013. p. 138–60.
209. Serrano L, Hegge P, Sato B, Richmond B, Stahnke L. Using LEAN principles to improve quality, patient safety, and workflow in histology and anatomic pathology. *Adv Anat Pathol.* 2010;17(3):215–21.
210. Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):s28-35.
211. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):87–9.
212. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wisner AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90–101.
213. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132–43.
214. Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(1):58–68.
215. Dillner J. Prevention of human papillomavirus-associated cancers. *Semin Oncol.* 2015 Apr;42(2):272–83.
216. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178–82.
217. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, Khan MJ, Perkins RB, Smith KM, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):230–4.
218. Farnsworth A, Roberts JM, Garland SM, Crescini J, Kaldor JM, Machalek DA. Detection of high-grade cervical disease among women referred directly to colposcopy after a positive HPV screening test varies with age and cytology findings. *Int J Cancer.* 2020;147(11):1–7.
219. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754.
220. Castle PE, Aslam S, Behrens C. Cervical precancer and cancer risk by human papillomavirus status and cytologic interpretation: Implications for risk-based management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(12):1595–9.
221. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, Gage JC, Gold MA, Khan MJ, 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(3):725–35.
222. Perkins RB, Fuzzell LN, Lake P, McIntyre M, Nayar R, Saraiya M, et al. Incorporating Stakeholder Feedback in Guidelines Development for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):167–77.
223. Kelly RS, Walker P, Kitchener H, Moss SM. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(1):20–5.
224. Torné A, Pino M del, Cusidó M, Ponce J. AEPCC-Guía: Prevención del Cáncer de Cuello de Útero [Internet]. Publicaciones AEPCC; 2015. 56 p. Available from: [https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC\\_revista02.pdf](https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf)
225. Del Pino M, Torne A, Alonso I, Mula R, Masoller N, Fuste V, et al. Colposcopy prediction of progression in human papillomavirus infections with minor cervical lesions. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1324–31.
226. Wright TC. The New ASCCP Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):215.
227. Waxman AG, Conageski C, Silver MI, Tedeschi C, Stier EA, Apgar B, et al. ASCCP Colposcopy Standards: How Do We Perform Colposcopy? Implications for Establishing Standards. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):235–41.
228. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13.
229. Polman NJ, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. Management of HPV-positive women in cervical screening using results from two consecutive screening rounds. *Int J Cancer.* 2019;144(9):2339–46.

230. Rebolj M, Brentnall AR, Mathews C, Denton K, Holbrook M, Levine T, et al. 16/18 genotyping in triage of persistent human papillomavirus infections with negative cytology in the English cervical screening pilot. *Br J Cancer*. 2019;121(6):455–63.
231. Rijkaart DC, Berkhof J, Van Kemenade FJ, Coupe VMH, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer*. 2012;130(3):602–10.
232. Leeson S, Alalade R, Singh N, Nieminen P, Cruickshank M, Carcopino X, et al. Options for triage and implications for colposcopists within European HPV-based cervical screening programmes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258:332–42.
233. Leinonen MK, Anttila A, Malila N, Dillner J, Forslund O, Nieminen P. Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2941–50.
234. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, Scott DR, et al. The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072–9.
235. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020;22:100293.
236. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. 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(2):189–97.
237. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2015;137(1):193–203.
238. Rodríguez-Trujillo A, Martí C, Angeles MA, Sierra A, Esteve R, Saco A, et al. Value of HPV 16/18 genotyping and p16/Ki-67 dual staining to predict progression to HSIL/CIN2+ in negative cytologies from a colposcopy referral population. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(5):432–40.
239. Song F, Du H, Xiao A, Wang C, Huang X, Liu Z, et al. Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1780–6.
240. Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazcano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915781.
241. Xu L, Benoy I, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Arbyn M. Accuracy of genotyping for HPV16 and 18 to triage women with low-grade squamous intraepithelial lesions: a pooled analysis of VALGENT studies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(6):543–51.
242. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz A, et al. Head-to-head comparison of the RNA-based aptima human papillomavirus (HPV) assay and the DNA-based hybrid capture 2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany. *J Clin Microbiol*. 2015;53(8):2509–16.
243. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *J Clin Microbiol*. 2019;57(1):e01177-18.
244. Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al. Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol*. 2017;87:23–9.
245. Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol*. 2018;108:32–7.
246. Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer*. 2019;144(5):1073–81.
247. Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: First results from the Venice pilot program. *Br J Cancer*. 2016;115(5):525–32.

248. Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer*. 2020;146(11):3114–23.
249. Ovestad IT, Vennestrøm U, Andersen L, Gudlaugsson E, Munk AC, Malpica A, et al. Comparison of different commercial methods for HPV detection in follow-up cytology after ASCUS/LSIL, prediction of CIN2-3 in follow up biopsies and spontaneous regression of CIN2-3. *Gynecol Oncol*. 2011;123(2):278–83.
250. Verdoodt F, Szarewski A, Halfon P, Cuschieri K, Arbyn M. Triage of women with minor abnormal cervical cytology: Meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(12):675–87.
251. Stoler MH, Wright TC, Cuzick J, Dockter J, Reid JL, Getman D, et al. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):144.e1-144.e8.
252. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(3):169–80.
253. Wright TC, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):51–6.
254. Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(10):937–45.
255. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. P16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(3):158–66.
256. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, et al. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):505–9.
257. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, Schiffman M, Tokugawa D, Poitras N, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):181–6.
258. Wilting SM, van Boerdonk RAA, Henken FE, Meijer CJLM, Diosdado B, Meijer GA, et al. Methylation-mediated silencing and tumour suppressive function of hsa-miR-124 in cervical cancer. *Mol Cancer*. 2010;9:167.
259. Louvanto K, Franco EL, Ramanakumar A V., Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Koushik A, et al. Methylation of viral and host genes and severity of cervical lesions associated with human papillomavirus type 16. *Int J Cancer*. 2015;136(6):638–45.
260. Hesselink AT, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Coupé VMH, Overmeer RM, Rijkaart D, et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: An objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2459–65.
261. Kocsis A, Takács T, Jeney C, Schaff Z, Koiss R, Járny B, et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1119–33.
262. Brentnall AR, Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Cadman L, Austin J, Szarewski A, et al. A DNA methylation classifier of cervical precancer based on human papillomavirus and human genes. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1425–32.
263. De Strooper LMA, Berkhof J, Steenbergen RDM, Lissenberg-Witte BI, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4/mir124-2 methylation test: A post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up. *Int J Cancer*. 2018;143(6):1541–8.
264. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, De Sanjose S, Mayaud P, Lorincz AT. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2019;121(11):954–65.
265. Steenbergen RDM, Snijders PJF, Heideman DAM, Meijer CJLM. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. Vol. 14, *Nature Reviews Cancer*. 2014. p. 395–405.

266. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol*. 2016;76(Suppl 1):S49–55.
267. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. Vol. 143, *International Journal of Cancer*. 2018. p. 735–45.
268. Luttmmer R, De Strooper LMA, Steenbergen RDM, Berkhof J, Snijders PJF, Heideman DAM, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(9):961–74.
269. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):184.e1-184.e11.
270. WHO. *Cervical Cancer Screening* [Internet]. IARC Handbooks of Cancer Prevention. In press. Lyon: IARC publications; 2021. Available from: [https://www.iarc.who.int/featured-news/launch\\_new\\_who\\_guidelines\\_screening\\_treatment\\_to\\_prevent\\_cervical\\_cancer/](https://www.iarc.who.int/featured-news/launch_new_who_guidelines_screening_treatment_to_prevent_cervical_cancer/)
271. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. Erratum: 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(4):330–1.
272. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *J Am Med Assoc*. 2002;287(16):2114–9.
273. Owens CL, Buist DSM, Peterson D, Kamineni A, Weinmann S, Ross T, et al. Follow-up and clinical significance of unsatisfactory liquid-based Papanicolaou tests. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(1):59–65.
274. López-Alegria F, Lorenzi DRS De, Poblete OQ. Follow-up of women with inadequate Pap smears: a prospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(1):20–7.
275. Bhutia K, Puri M, Gami N, Aggarwal K, Trivedi SS. Persistent inflammation on Pap smear: Does it warrant evaluation. *Indian J Cancer*. 2011;48(2):220–2.
276. Nayar R, Wilbur DC. *El Sistema Bethesda para Informar la Citología Cervical. Definiciones, Criterios y Notas Aclaratorias*. 3rd ed. Buenos Aires: Editorial Journal; 2017. 304 p.
277. Sultana F, English DR, Simpson JA, Canfell K, Gertig DM, Saville M. 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(5):1213–9.
278. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, Akerman M, Sajjan S, Klein M, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. *Diagn Cytopathol*. 2018;46(7):584–8.
279. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):261–7.
280. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: Design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):e1–11.
281. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: A multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):113–6.
282. Griffin KS, Loreen A, Polen-De C, Wolf J, Rothenberger RW, Billingsley CC, et al. Postpartum colposcopy – Is it necessary? *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):e1–21.
283. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl. 1):S1–27.
284. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: Data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(2):102–7.
285. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD008054.
286. Wang YY, Kong LH, Liu Y, Wang S, Fan QB, Zhu L, et al. Retrospective analysis of cervical cancer and precancerous lesions in patients with atypical squamous cells of undetermined significance in China. *Med (United States)*. 2019;98(49):e18239.

287. Nayar R, Chhieng DC, Crothers B, Darragh TM, Davey DD, Eisenhut C, et al. Moving forward—the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors and beyond: implications and suggestions for laboratories. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(4):291–303.
288. Guido R. Secondary prevention of cervical cancer part 2: Initial management of abnormal cervical cancer screening test. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(2):292–301.
289. Wright TC, Parvu V, Stoler MH, Kodsí S, Eckert K, Yanson K, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21–34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):259–65.
290. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2012;12:25.
291. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S64-8.
292. Goodman A, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: Management of results [Internet]. UpToDate. 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results?search=Cervical Cytology: Evaluation of abnormal squamous lesions&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results?search=Cervical%20Cytology:Evaluation%20of%20abnormal%20squamous%20lesions&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
293. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2349–59.
294. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, Pierce CB, Darragh TM, Minkoff H, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: A risk benchmarking approach. *AIDS.* 2017;31(7):1035–44.
295. Stewart KA, Allen SM, Chesnokova AE, Syed F, Levison JE. Incidence of abnormal cervical and vaginal cytology among women over age 65 years living with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):e1–10.
296. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in Women Ages 21-39 Years. *Cancer Prev Res.* 2018;11(3):165–70.
297. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Siebers AG, Bentley J. Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years - A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):82–6.
298. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, 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(5 Suppl 1):S50–5.
299. Sideri M, Iqbal S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, et al. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):510–51.
300. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV Persistent of the Cervix: Actual Progression or CIN3 Coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2021;2021:6627531.
301. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1406–12.
302. Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1222–9.
303. Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 2011;117(7):1438–45.
304. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):137–41.
305. Petersen S, Belnap C, Larsen WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. *J Reprod Med Obstet Gynecol.* 2007;52(10):917–21.
306. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):1–42.

307. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(5):342–54.
308. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):516–23.
309. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499.
310. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(3):212–8.
311. Bierkens M, Wilting SM, Van Wieringen WN, Van Kemenade FJ, Bleeker MCG, Jordanova ES, et al. Chromosomal profiles of high-grade cervical intraepithelial neoplasia relate to duration of preceding high-risk human papillomavirus infection. *Int J Cancer*. 2012;131(4):E579–85.
312. Ho GYF, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, et al. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: Managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(4):268–75.
313. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain [Internet]. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Huma. 2018. Available from: <https://hpvcentre.net/datastatistics.php>
314. Munmany M, Marimon L, Cardona M, Nonell R, Juiz M, Astudillo R, et al. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(3):495–502.
315. Munmany M, Torné A, Nonell R, Barnadas E, Luqui N, Ordi J, et al. Colposcopy evaluation at the time of loop electrosurgical excision procedure may avoid unnecessary treatment. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(4):367–74.
316. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, 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.
317. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6192.
318. Lantsman T, Seagle BL, Yang J, Margul DJ, Thorne-Spencer J, Miller ES, et al. Association between Cervical Dysplasia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):947–54.
319. Grimm D, Lang I, Prieske K, Jaeger A, Müller V, Kuerti S, et al. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1503–12.
320. Suchonska B, Gajewska M, Madej A, Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer*. 2020;57(1):31–5.
321. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):869–78.
322. Elmasri WM, Walts AE, Chiang A, Walsh CS. Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):589–96.
323. Baalbergen A, Helmerhorst TJM. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix—a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):1543–8.
324. Ciavattini A, Giannella L, Delli Carpini G, Tsirogrou D, Sopracordevole F, Chiossi G, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Clinical practice guidelines from the Italian society of colposcopy and cervical pathology (SICPCV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:273–7.
325. Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(1):15–21.
326. Grisot C, Mancini J, Giusiano S, Houvenaeghel G, Agostini A, D'Ercole C, et al. How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? the role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1383–90.

327. Carcopino X, Mancini J, Charpin C, Grisot C, Maycock JA, Houvenaeghel G, et al. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: Results of joint cohort studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1087–94.
328. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3643–54.
329. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakkum-Gamez JN, Famuyide AO. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(2):129–36.
330. Martin-Hirsch PPL, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD001318.
331. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;138(Suppl 1):20–5.
332. de Fouw M, Oosting RM, Rutgrink A, Dekkers OM, Peters AAW, Beltman JJ. A systematic review and meta-analysis of thermal coagulation compared with cryotherapy to treat precancerous cervical lesions in low- and middle-income countries. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;147(1):4–18.
333. Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(8):929–42.
334. Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, Van Der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, Van Den Akker PAJ, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(1):59–66.
335. Kinney W, Hunt WC, Dinkelspiel H, Robertson M, Cuzick J, Wheeler CM. Cervical excisional treatment of young women: A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):628–35.
336. UK National Health System. Cervical screening: programme and colposcopy management [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>
337. Soutter WP, Butler JSB, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(5):511–4.
338. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):311–6.
339. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Population based cohort study. *Br Med J.* 2007;335(7629):1077–80.
340. Nobbenhuis MAE, Meijer CJLM, Van Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EKJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2001;84(6):796–801.
341. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):392–9.
342. Arbyn M, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1):S7–11.
343. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):631–6.
344. Paraskeva E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitsis N, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):541–3.
345. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Ratchusiri K. Clinicopathologic predictors of incomplete excision after loop electrosurgical excision for cervical preneoplasia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2005;6(4):481–4.
346. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Chris CJL, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F88–99.

347. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines*. 2020;8(2):245.
348. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1665–79.
349. Lapaquette TK, Dinh T V., Hannigan E V., Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol*. 1993;82(3):440–3.
350. Murdoch J, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1992;99(12):990–3.
351. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402–9.
352. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Retrospective cohort study. *Br Med J*. 2005;331(7526):1183–5.
353. Kocken M, Uijterwaal MH, De Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, 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(2):500–7.
354. Uijterwaal MH, Kocken M, Berkhof J, Bekkers RLM, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, et al. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: Proposal for New Guidelines Based on Data From The Netherlands. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(4):338–43.
355. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Nieminen P, Redman CW, et al. Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019;116:21–6.
356. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2812–26.
357. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229–34.
358. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264–8.
359. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):110–7.
360. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience. *Vaccines*. 2020;8(1):45.
361. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205–10.
362. Ortega-Quiñonero P, Remezsol-Solano M, Carazo-Díaz MC, Prieto-Merino D, Urbano-Reyes MI, García de Gadiana-Romualdo L, et al. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2019;40(3):402–7.
363. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):212.e1-212.e15.
364. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344(7851):e1401.

365. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2020;147(3):641–7.
366. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274.
367. Campins M, Alemany L, Bayas J, Borrueal N, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado [Internet]. Publicaciones AEPCCC; 2016. 48 p. Available from: [http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCCC\\_revista07\\_VACUNACION-SELECTIVA.pdf](http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf)
368. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [Internet]. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2018. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac\\_GruposRiesgo\\_todasEdades.htm](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm)



