



## Patologia benigna i premaligna del tracte genital inferior 2 i 3

Dra. Maria Josep Gibert i Castanyer.

Obstetrícia i Ginecologia.

Facultat de Medicina.

Curs acadèmic 2024-5.

### Objetivos docentes

- Conocer la oncogénesis viral y sus causas.
- Identificar las causas principales y los cofactores del cáncer cervical y de sus precursores.
- Entender las bases biológicas de las lesiones preneoplásicas cervicales, vaginales y vulvares.
- Relacionar los aspectos clínicos diferenciales de las entidades nosológicas con las pautas correspondientes de diagnóstico precoz y manejo.
- Saber los tratamientos indicados más frecuentemente en las lesiones intraepiteliales cervicales, vaginales y vulvares.
- Reconocer las medidas preventivas más efectivas y eficientes desde el punto de vista de la Salud Pública.

### Introducción

El cáncer de cuello uterino puede considerarse el paradigma de la oncogénesis viral. En la gran mayoría de los casos, se inicia a raíz de una infección por el virus del papiloma humano (VPH), la causa más frecuente de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en todo el mundo. Su historia natural es bastante conocida, aunque aún hay lagunas, y larga, con una duración que puede ser de décadas desde la infección hasta la génesis del cáncer. Esto hace que sea susceptible de ser controlado mediante programas de prevención primaria, o vacunación contra el VPH, y secundaria, es decir, mediante detección precoz y tratamiento de sus lesiones precursoras.

Este cáncer tiene un origen epitelial y, como el cuello uterino está cubierto de epitelios escamoso y glandular, los tipos histológicos más frecuentes son: el escamoso (90% de los casos), el adenocarcinoma (5%) y el adenoescamoso (5%). Las variantes que contienen células columnares o glandulares, o sea, el adenocarcinoma y el adenoescamoso, son las de peor pronóstico.

Esta enfermedad afecta sobre todo a mujeres jóvenes, de entre 35 y 50 años, por tanto, reduce la esperanza de vida una media de 29 años, cifra muy superior al cáncer de

mama y al de colon, que son mucho más frecuentes. Además, si se detecta cuando es un cáncer in situ o una lesión más precoz, se puede tratar de forma óptima mediante una conización. Por otra parte, si se diagnostica cuando es un cáncer microinvasivo (no visible macroscópicamente, estadio Ia) la supervivencia global a los 5 años es del 95-98%, mientras que, si se diagnostica en estadios superiores (Ib-II), ésta es del 60%-70%.

## Cifras de frecuencia del cáncer cervical

Para entender la importancia de la prevención de este cáncer, debemos saber la magnitud del problema sanitario al que nos enfrentamos. Así, en los países con poca o nula prevención, sobre todo si hay mayor circulación de VPH entre la población, este cáncer es infinitamente más frecuente. Por esto, más del 80% de los nuevos casos se diagnostican en países en vías de desarrollo. A resultas de lo anterior, el orden que ocupa este cáncer, en cuanto a incidencia, varía según el sector de la población al que nos refiramos:

- Es el 4º cáncer más incidente en las mujeres del mundo (GCO, IARC, 2022).
- Es el 13º más incidente en las mujeres europeas (ECIS, 2022).
- Es el 15º más incidente entre las españolas (Redecan, 2024).

Entre las áreas geográficas que tienen Registros de Cáncer (<https://redecan.org/>), tradicionalmente han destacado Mallorca y Murcia en contraposición a otras áreas con menor frecuencia como pueden ser La Rioja o Navarra.

Según estimaciones para España en 2024, la tasa ajustada a la población mundial de nuevos casos será de 5,8 casos/100.000 mujeres-año, lo que se traduce en unos 2.200-2.300 casos nuevos y unas 800 muertes anuales. En definitiva, España tiene una incidencia media-baja en Europa, mientras que Mallorca tiene una incidencia alta dentro de España.

## El virus del papiloma humano

Este virus afecta, aparte de a los humanos, a otros mamíferos, aves, reptiles y tortugas. Se cree que existe desde hace cientos de millones de años y, como todo ser vivo, aspira a su supervivencia, por lo tanto, el cáncer asociado al mismo se le considera “un accidente”. En otras palabras, el cáncer puede acabar con la vida del huésped y, por tanto, de los virus que le infectan.

Está compuesto de ADN, el cual es circular y contiene unos 8.000 pares de bases. Su diámetro es de unos 55 nm. Su cápside es icosaédrica, con 72 capsómeros y no tiene envoltorio.

Pertenece a la familia del Papillomaviridae. Los que nos interesan, los que afectan al área anogenital, pertenecen al género alfa y son 40 tipos (o genotipos) de los que 14 son oncogénicos, o de alto riesgo. Sólo algunos de los VPH que afectan a la mucosa

pueden ser de alto riesgo oncogénico, mientras que los que afectan sólo a la piel son de bajo riesgo oncogénico, salvo raras excepciones.

La organización genómica tiene una serie de rasgos comunes a toda la familia de Papillomavirus:

Genes codificantes:

- 8 genes de expresión precoz, de E1 a E8, aunque E3 y E8 no se expresan en todos los VPH. E significa early, lo que alude a la temporalidad de la expresión génica. Son genes *funcionales*, esto es, codifican proteínas reguladoras de la replicación viral.
- 2 genes de expresión tardía, L1 y L2. L significa late. Codifican las proteínas *estructurales* mayor y menor, respectivamente, de la cápside viral.

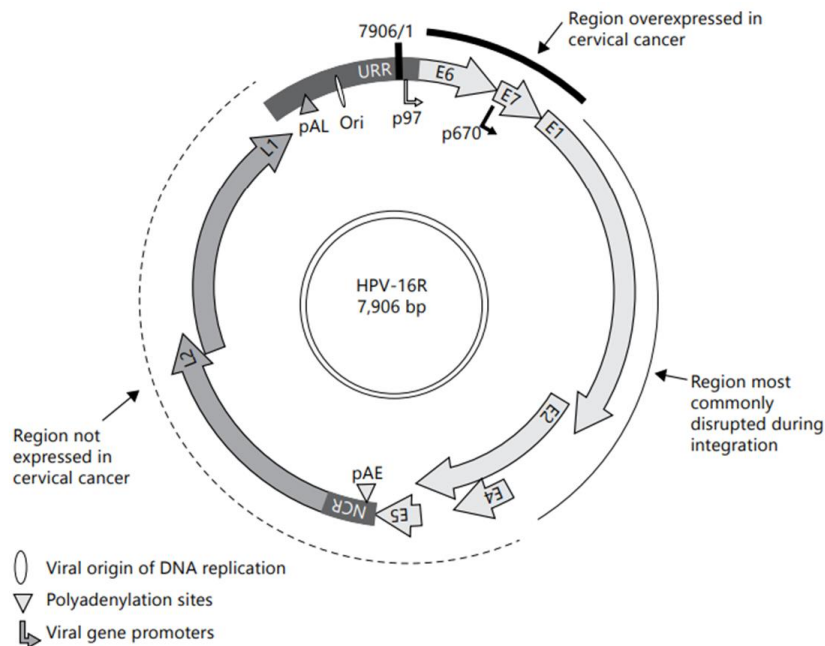
Genes no codificantes:

- La upstream regulatory region (URR) (antes denominada LCR o long control region): ubicada entre L1 y E6. Regula la expresión de sus genes vecinos, esto es, el E6 y el E7.
- NCR (non-coding region): situada entre E5 y L2.

El VPH aprovecha la evolución normal de las células epiteliales, desde su inicio hasta su descamación. Necesita siempre una disrupción epitelial o microtraumatismo o abrasión para poder acceder a sus células diana. Obviamente, en el caso de los epitelios escamosos, el metabolismo celular es más activo en las capas más próximas a la lámina basal, y va disminuyendo a medida que pasamos a las capas parabasal, intermedia y superficial, donde las células mueren y son descamadas o renovadas. Para asegurar su supervivencia, infecta a los queratinocitos basales, mitóticamente activos, donde se introduce en el núcleo, aunque queda aparte del genoma de la célula infectada (ADN episómico), es su maniobra inicial para utilizar la maquinaria celular eucariota en beneficio propio. Pensad que el virus mide 55 nm de diámetro y la célula basal 14 µm o 14.000 nm, esto es, el virus tiene un tamaño 250 veces inferior.

Taxonómicamente, el VPH de tipo 16, que ponemos a modo de ejemplo, se podría definir de la siguiente manera:

- Familia: Papillomaviridae.
- Género: alfa, alfapapillomavirus.
- Especie: alfapapillomavirus 9.
- Tipo o genotipo: VPH 16.



Fuente: Harari A, Chen Z, Burk RD. Human papillomavirus genomics: past, present and future. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:1-18.

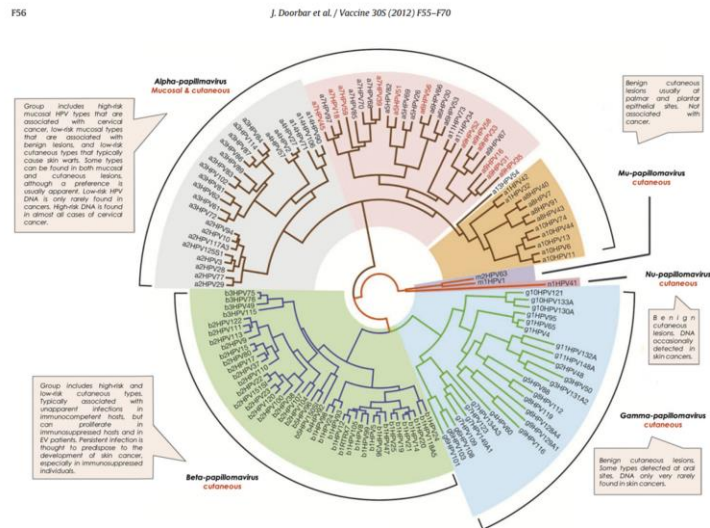


Figure 1. Evolutionary Relationship between Human Papillomaviruses.

Fuente: Doorbar J et al. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70..

Actualmente, el genotipado se basa en el genoma de L1 que es relativamente constante. Entonces, si buscamos en la ilustración correspondiente a la taxonomía dos virus de la especie 9 del género alfa, como pueden ser los VPH 16 y 33, se entiende que entre ambos tipos habrá una diferencia en la secuencia de su genoma de L1 superior al

10%. Una de las técnicas más utilizadas para la detección de VPH en la clínica, el enzimoimmunoensayo (EIA) con PCR (polymerase chain reaction), utiliza, para la PCR, unos *primers* o cebadores de consenso de L1 que se denominan GP5+/GP6+ (GP son las iniciales de General Primer).

## Los cánceres atribuidos al VPH

Son causados por los VPH de alto riesgo (VPH-AR o VPH de aquí en adelante) y su impacto poblacional viene muy bien representado en la tabla que se presenta a continuación, que incluye estimaciones mundiales para 2012. Como se puede ver, el impacto cuantitativo del cáncer de cérvix es muy superior al de los demás cánceres. Además, los carcinomas asociados al VPH afectan sobre todo a gente más joven, reduciéndose el impacto de la oncogénesis viral entre la población de 70 años o más.

Table 1. Number of cancer cases attributable to HPV and corresponding attributable fraction (AF) by cancer site, sex and age; World, 2012

HPV-related cancer site (ICD-10 code)	Number of incident cases <sup>1,2</sup>	Number attributable to HPV	AF (%)	Number attributable to HPV by gender		Number attributable to HPV by age group		
				Males	Females	<50 years	50–69 years	70+ years
Cervix uteri (C53)	530,000	530,000	100.0	0	530,000	250,000	220,000	58,000
Anus <sup>3</sup> (C21)	40,000	35,000	88.0	17,000	18,000	6,600	17,000	12,000
Vulva <sup>3</sup> (C51)	34,000	8,500	24.9	0	8,500	2,600	3,400	2,500
Vagina <sup>3</sup> (C52)	15,000	12,000	78.0	0	12,000	2,500	5,200	3,900
Penis <sup>3</sup> (C60)	26,000	13,000	50.0	13,000	0	2,700	5,800	4,400
Oropharynx <sup>3</sup> (C01, C09–10)	96,000	29,000	30.8	24,000	5,500	5,400	18,000	6,000
Oral cavity <sup>3</sup> (C02–06)	200,000	4,400	2.2	2,900	1,500	890	2,300	1,200
Larynx (C32)	160,000	3,800	2.4	3,300	460	420	2,200	1,200
Other pharynx <sup>3</sup> (C12–C14)	78,000	0	0	–	–	–	–	–
Total HPV-related sites	1,200,000	630,000	54.0	60,000	570,000	270,000	270,000	88,000

<sup>1</sup>Source: Globocan 2012.

<sup>2</sup>Numbers are rounded to two significant digits.

<sup>3</sup>These cancer sites were not directly available in GLOBOCAN 2012; therefore, data from the Cancer Incidence in Five Continents (CI5-X) database were used to estimate the corresponding number of cases.

**Fuente:** de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141:664-670.

En números redondos, se atribuyen al VPH:

- Prácticamente el 100% de casos de cáncer de cérvix.
- 90% de los cánceres anales.
- 80 % de los cánceres vaginales.
- 40% de los vulvares.
- 40% de los peneanos.
- 30% de los de orofaringe.
- 2% de los de cavidad oral.

- 2% de los de laringe.

Según el Registro de Càncer de Mallorca, en nuestra población se diagnostican todos los años:

- Unos 45 casos de cáncer de cérvix.
- 2-3 casos de cáncer anal (el número de hombres afectados al menos duplica al de mujeres), el cáncer anal supone el 1-2% de los cánceres digestivos.
- 10 de cáncer de vulva.
- 2 de cáncer vaginal.
- 7 de pene.

No olvidemos que estos cánceres tienen una fuerte asociación, aparte de con el VPH, con el tabaco, la inmunosupresión (infección por VIH entre otras), la promiscuidad y, en el caso de los de cavidad oral, con el enolismo.

## Enfermedades no cancerosas atribuidas al VPH

Son las verrugas no genitales y genitales. Entre las primeras se encuentran las verrugas comunes, palmoplantares, planas, periungueales..., mientras que entre las segundas están los condilomas o verrugas genitales.

## Las fases de la infección viral

1. Latente: el virus está en una fase análoga a la hibernación, no se replica, ni produce cambios histológicos. Ello ocurre en la mayor parte de infecciones por el VPH o justo antes de que el sistema inmune consiga expulsar al virus del organismo. Esta fase puede durar, en algunos casos, muchos años y la prueba del VPH puede ser incluso negativa en casos de carga viral muy baja. El ADN viral es episómico.
2. Productiva o permisiva: la replicación viral se inicia y completa a lo largo de todo el proceso de diferenciación celular epitelial escamosa, y el ADN viral sigue siendo episómico. Los genes E6 y E7 se expresan en las capas basales, aunque su expresión es controlada por el gen E2. En la capa intermedia, los queratinocitos pierden la capacidad de proliferar y, entonces, la expresión génica viral cambia, sólo se expresan E1, L1 y L2 (proteínas de la cápside, sus piezas se forman en las capas epiteliales más superficiales). La respuesta inmune, por parte de los linfocitos T helper y los citotóxicos, ataca sobre todo a los antígenos virales E2 y E6, después de meses. Se cree que **el 90%-95% de las infecciones se resuelven en 1-2 años**. Las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL, de low squamous intraepithelial lesion) son el correlato clínico de la infección permisiva.
3. Transformación: suele ser causada por VPH de alto riesgo y las lesiones propias de esta fase suelen ser las de alto grado o HSIL (high squamous intraepithelial lesion). El

virus ya está integrado en el genoma, lo que implica, como se verá en el próximo punto, un mayor riesgo de mutaciones genéticas y cambios en el número y estructura de los cromosomas de la célula huésped. No todos los HSIL acabarán en cáncer invasivo, ni todos los cánceres tienen el ADN viral integrado (algo menos del 20% lo tienen episómico).

## La alteración del ciclo celular inducida por el VPH

La integración del ADN viral dentro de la célula necesita la ruptura de la cadena circular, para poderse unir, ya en forma lineal, a los genes de la célula huésped. En el VPH 16, virus de alto riesgo más importante y, por tanto, paradigma del comportamiento viral, la mencionada ruptura se suele producir en el gen E2 del VPH. La ruptura de E2 implica pérdida de su función de control sobre los genes E6 y E7. La desrepresión de estos dos últimos genes, se concreta en la inactivación de las proteínas supresoras tumorales p53 y pRb (proteína del retinoblastoma). El p53 se degrada y pierde su función oncosupresora que consiste en causar la apoptosis de las células, que entran en una fase S no programada. Por otra parte, el gen E7 favorece la liberación de la pRb del E2F que es un factor de transcripción. El E2F liberado resulta en la activación de la transcripción, con la consiguiente entrada, también, en fase S de las células. El mecanismo comentado es el más conocido, aunque en la transformación cancerosa también intervienen otros, como la inhibición de la telomerasa, que favorece la inmortalización celular, mutaciones genéticas, inestabilidad cromosómica, con las consiguientes alteraciones en número y estructura de la dotación cromosómica de la célula huésped. Estas últimas alteraciones, si bien ya pueden iniciarse en la fase de transformación, son mucho más frecuentes en el cáncer invasivo.

Además, hay otras características propias, tanto del virus como de la célula huésped que favorecen la evasión inmune, a saber:

- Por parte del virus: el VPH se introduce dentro de la célula epitelial y, en los epitelios, no hay sangre, por tanto, no hay viremia ni respuesta inmune resultante; los epítopes se expresan poco en la superficie de las células infectadas, entonces, aunque las células infectadas pasaran a la sangre, la respuesta inmune sería pobre; los VPH limitan la capacidad del huésped de producir interferones.
- Por parte de la célula huésped: como se ha mencionado, la respuesta inmune es pobre, con producción de inmunoglobulinas inconstante (las serologías anti-VPH no tienen aplicación clínica, sólo la tienen en investigación); los queratinocitos viven poco tiempo, por lo que la respuesta inflamatoria que generan es escasa; la replicación exacta del ADN depende del buen funcionamiento de la polimerasa del ADN de la célula huésped, entonces, si ésta copia secuencias de ADN con



menos fidelidad que otras polimerasas, el riesgo de acumulación de mutaciones genéticas con repercusiones patógenas aumenta.

## El VPH en la clasificación de carcinógenos de la IARC

Categorías de la IARC (International Agency for Research on Cancer) para la clasificación de los carcinógenos ([https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/QA\\_ENG.pdf](https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf)):

- 1.- Carcinógeno.
- 2A.- Probablemente carcinógeno.
- 2B.- Posiblemente carcinógeno.
- 3.- No clasificable como carcinógeno.
- 4.- Probablemente no carcinógeno.

Los 14 tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) corresponden a las categorías:

- 1: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.
- 2A.

## Contribución diferencial de los tipos de VPH al cáncer cervical invasor

Según se puede apreciar en la tabla adjunta, el VPH 16 se encuentra en el 60% de los cánceres invasivos, los VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los cánceres y el 45 es el siguiente en frecuencia, dando cuenta entre los tres del 75% de los cánceres invasivos. Si bien el tipo 16 es el más frecuente tanto en los cánceres escamosos como los adenocarcinomas, la participación relativa del VPH 18 es más destacada en los adenocarcinomas que en los cánceres escamosos (30% frente al 10%) y también la del VPH 45 (10% frente al 5%). En la tabla hay 7 tipos virales anotados con letras negras, ya que todos ellos en conjunto explican el 90% de cánceres invasivos. Además, las vacunas nonavalentes, que “valen contra nueve tipos”, actúan contra los 7 tipos virales de alto riesgo mencionados y otros dos de bajo riesgo. Por este motivo, se dice que la vacuna nonavalente previene *al menos* el 90% de los cánceres cervicales. El “al menos” se debe a que, por inmunorreactividad cruzada, la vacuna puede proteger potencialmente contra otros tipos no incluidos en la vacuna. Los tipos vacunales de bajo riesgo son el 6 y el 11, responsables del 95% de las verrugas genitales. El VPH 35, destacado en color rojo por no estar incluido en la vacuna, es el octavo en orden de importancia.



TIPUS DE VPH	CÀNCER INVASOR	CÀNCER ESCATÓS	ADENOCARCINOMA
16	60%	60%	50%
18	10%	10%	30%
45	6%	5%	10%
31	4%	4%	<1%
33	4%	4%	<1%
52	3%	3%	-
58	2%	3%	-
35	2%	2%	<1%

## Historia del virus del papiloma humano

En las Antiguas Grecia y Roma ya se describieron los condilomas genitales que fueron asociados a la promiscuidad y se intuyó su contagiosidad.

El médico veronés, Domenico Rigoni-Stern, en 1842, fue el primero en vincular el cáncer cervical a los hábitos sexuales. Observó que esta enfermedad era mucho más frecuente en prostitutas y mujeres casadas que en mujeres vírgenes y monjas.

En 1911, Francis Peyton Rous demostró que el extracto tumoral filtrado de carcinomas de pollo trasplantado a pollos sanos provocaba un crecimiento sarcomatoso agresivo, hecho que lo condujo a identificar el primer virus oncogénico o virus del sarcoma de Rous.

El primer virus del papiloma se identificó 25 años más tarde, cuando los doctores Rous y Shope identificaron el virus que causaba las verrugas a los conejos americanos "cottontail" y que más tarde fue denominado "virus del papiloma Shope".

Harald zur Hausen es un médico alemán que identificó el rol del VPH como causa del cáncer cervical (1976) y, a partir de los conejos, pudo aislar los tipos 16 y 18. Junto con la colombiana Nubia Muñoz desarrolló la vacuna contra el VPH que se comercializó a partir de 2006. Zur Hausen recibió el premio Nobel de Medicina en 2008 por estos descubrimientos.

Pueden encontrar más información en <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2007/10/09/oncologia/1191921844.html>

## Historia natural de la infección cervical por el VPH

La infección del epitelio normal por parte del VPH precisa de unos *cofactores de adquisición*, mientras que el paso de la infección por VPH a LSIL y, sobre todo, a HSIL (cambios citológicos e histológicos) necesita una infección persistente por VPH, que sólo tiene lugar en el 5%-10% de la población general junto con unos *cofactores de progresión*. El concurso de *cofactores de invasión* favorece el paso de carcinoma microinvasivo a invasivo.

Los *cofactores de adquisición* pueden tanto aumentar el riesgo de adquirir el VPH (características histológicas de la zona de transformación en las mujeres jóvenes, inicio precoz de las relaciones sexuales, parejas sexuales promiscuas) como disminuirlo (circuncisión, preservativo, medidas que por separado reducen el riesgo de SIL a algo más de la mitad).

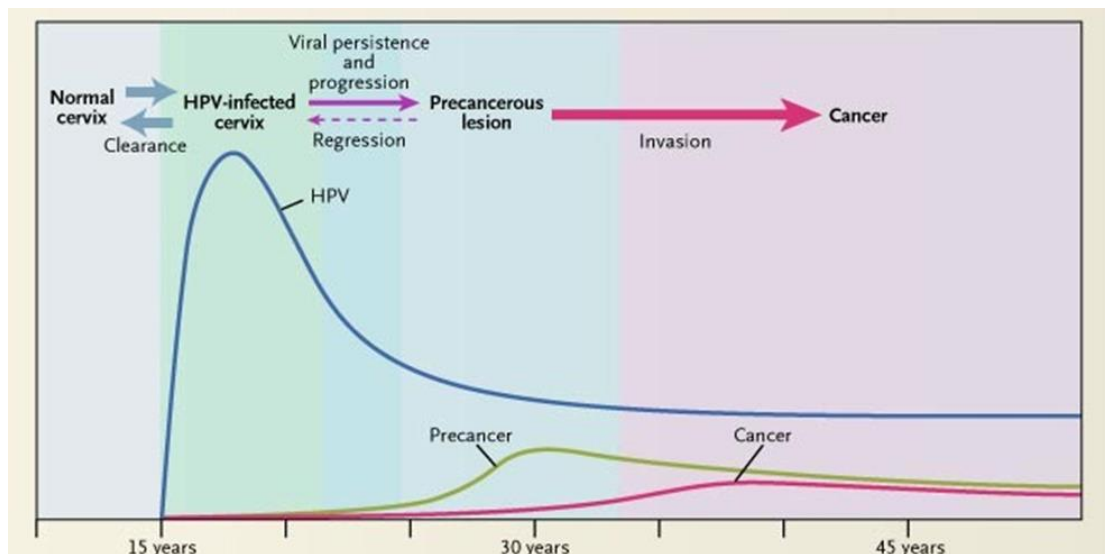
La **infección persistente, definida como la detección del mismo tipo de VPH en dos ocasiones durante un período entre 1 y 2 años**, es un factor indispensable para el desarrollo de HSIL (CIN2+) y cáncer invasivo. De hecho, el 90%-95% de las infectadas vencen la infección de forma espontánea durante este intervalo. Ya a los 6 meses de la infección, más de la mitad de las portadoras del virus con citología normal la han superado. Algunos estudios sugieren que el uso del preservativo facilita el aclaramiento del HPV y la remisión de las lesiones precancerosas, por lo que se recomienda su uso.

Los *cofactores de progresión* pueden ser virales, genéticos y medioambientales:

- Virales: los tipos 16 y 18 son los de máximo riesgo de progresión. La integración del ADN viral en el del huésped es crucial para la transformación maligna. Como ello ocurre al azar, el riesgo de que ocurra aumenta con una elevada carga viral.
- Genéticos: relacionados con diferentes haplotipos del sistema HLA que pueden actuar como protectores o de riesgo para el desarrollo de las infecciones por VPH. El sistema HLA regula los sistemas inmunes celular y humoral, las moléculas HLA presentan los antígenos extraños a los linfos T.
- Medioambientales: la alta paridad aumenta el riesgo de cáncer cervical (las que han parido 7 o más hijos tienen hasta 4 veces más riesgo que las que no han parido ninguno), los anticonceptivos hormonales son controvertidos, el tabaco, incluso para las fumadoras pasivas, es considerado el factor de progresión más potente. La inmunosupresión (asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o a terapias inmunosupresoras crónicas), la coinfección por clamidia, el virus del herpes simple y la colonización vaginal por el *Lactobacillus iners* favorecen la progresión. El ser portadora de un dispositivo intrauterino (DIU) ejerce una protección moderada contra el cáncer de cérvix y favorece el aclaramiento viral.

Los *cofactores de invasión* son los factores angiogénicos (VEGF o factor de crecimiento del endotelio vascular y ANG o angiogenina). La angiogénesis o proliferación vascular precede a la invasión y ya es visible en las lesiones escamosas intraepiteliales, tal y como veremos en el apartado dedicado a la colposcopia (mosaico, punteado, vasos anormales).

En el gráfico que sigue se aprecia como la máxima prevalencia de infecciones transitorias por VPH de alto riesgo oncogénico ocurre alrededor del inicio de la actividad sexual (adolescencia y tercera década de la vida) (línea azul). El pico de lesiones preinvasoras (línea verde) acontece una década más tarde, mientras que el máximo de cánceres invasivos se diagnostica a los 40-50 años (línea rosa).



## Las lesiones precursoras y su clasificación

Las lesiones precursoras, también denominadas preinvasoras o preneoplásicas, comprenden aquellos cambios histológicos que quedan circunscritos por encima de la membrana basal epitelial. Las precursoras del cáncer escamoso se denominan neoplasias intraepiteliales cervicales o CIN (cervical intraepithelial neoplasia en inglés), mientras que las precursoras del adenocarcinoma, se denominan AIS (adenocarcinoma in situ).

*Richart*, en 1966, establece la gradación del CIN: CIN 1 (condiloma y displasia leve), CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia severa y carcinoma in situ). Las alteraciones citológicas incluyen el tercio inferior epitelial en la CIN 1, los dos tercios inferiores en la CIN2 y la totalidad del epitelio en la CIN 3.

La clasificación de *Bethesda* contrapone la LSIL (LSIL significa squamous intraepithelial lesión) frente a la HSIL. Así, la LSIL (L de low grade) comprende la CIN1 y la HSIL (H de high grade) incluye CIN2 y CIN3.

Las lesiones intraepiteliales contienen células escamosas de origen metaplásico (metaplasia escamosa, lo veremos en el apartado de colposcopia) u original. Las alteraciones celulares son las que siguen: atipia citológica, sobre todo nuclear; coilocitos o células con un halo claro perinuclear que son típicas del CIN1 y representan la infección productiva por el VPH; indiferenciación celular que empieza por la capa basal y se va extendiendo, según la gravedad de la CIN a la capa superficial y proliferación celular superior a la habitual, junto con figuras mitóticas.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP o College of American Pathologists) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) idearon una nomenclatura aplicable a todo el tracto anogenital o *proyecto LAST* (Lower Anogenital Squamous Terminology). La

recomendación principal es mantener el sistema binario LSIL-HSIL. La información se complementa con la denominación clásica de neoplasia intraepitelial, así, distinguimos CIN (de cérvix), VaIN (de vagina), VIN (de vulva), AIN (de ano), PAIN (de perianal) y PeIN (de pene).

## Riesgo de progresión de las lesiones preneoplásicas cervicales

Según una revisión de la literatura, a partir de 1950, se estimaron los riesgos de regresión, persistencia y progresión a lesión de alto grado y a cáncer invasivo de las CIN (*Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186-92.*). Los resultados de este trabajo, extensamente citado, se basan en la suma de los casos publicados y de sus evoluciones respectivas, con el posterior cálculo de los porcentajes correspondientes. Los períodos de seguimiento son muy heterogéneos, oscilando entre 3 meses y 19 años, circunstancia que no se ha podido reflejar en las cifras (redondeadas) que siguen:

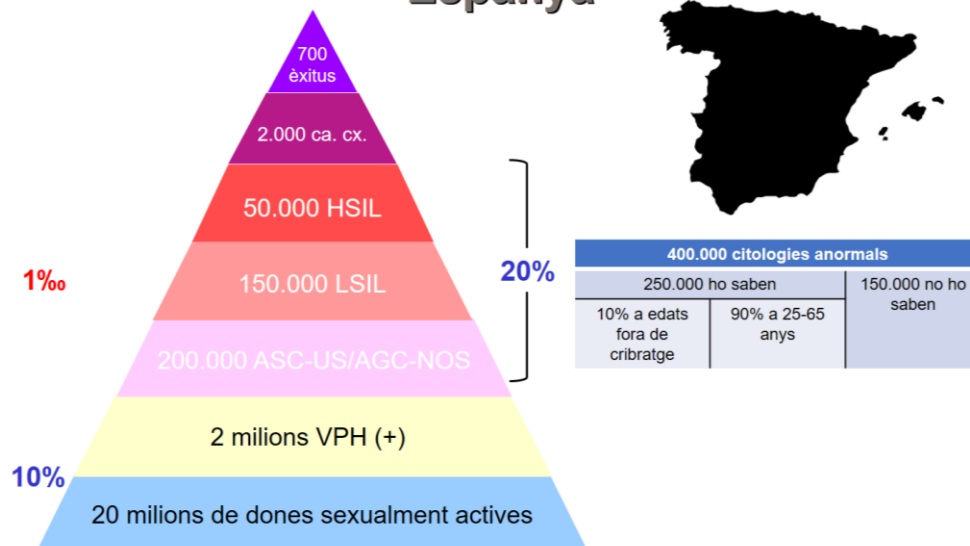
Lesión	Regresión	Persistencia	Progresión	Progresión a cáncer invasivo
CIN1	60%	30%	10%	1%
CIN2	>40%	<40%	20%	5%
CIN3	30%	60%	>10%	>10%

En un estudio retrospectivo de cohortes o comparación entre mujeres con CIN3 diagnosticadas mediante biopsia en Nueva Zelanda en el período 1955-1976 tratadas frente a no tratadas y seguidas hasta el 2000 (*McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9:425-34.*), la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo, calculada para 30 años de seguimiento, fue del 0,7% en las conizadas frente al 31,3% en las no tratadas, cifra que subió al 50,3% en las que tenían enfermedad persistente (definida como citología positiva) en los 2 años posteriores al diagnóstico de la CIN3. Este trabajo pone de manifiesto que las conizaciones bien indicadas previenen el cáncer y por qué los países con mejores cribados tienen menos casos nuevos de cáncer cervical, a pesar de que haya circulación del VPH entre la población.

Si consideramos la población general, el riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix a los 75 años se estima en el 0,9% para los países más desarrollados y del 1,9% para los más desfavorecidos. Los cofactores que se creen que son responsables de estas diferencias son el uso profuso de métodos de barrera (limita la circulación del VPH), el cribado oportunista (la paciente puede solicitar la realización de una citología trienal entre los 25 y 65 años a su matrona) y los actos sanitarios asociados (biopsias dirigidas por colposcopia, conizaciones e hysterectomías).

La ilustración siguiente da cuenta del probable estado actual de nuestra población femenina con respecto a la infección por el VPH y sus repercusiones:

## Les estimacions de patologia cervical per a Espanya



Font: AEPCC. *Guía del cribado de cuello de útero en España, 2014.*  
[http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC\\_revista01.pdf](http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf)

### La citología cervical

Es el estudio de las células descamadas del cérvix uterino. La muestra se toma a partir del flujo vaginal depositado sobre el cérvix y dentro del canal cervical, mediante una espátula de madera y un cepillo o, mejor, mediante un escobillón cervical. El material obtenido se extiende sobre un porta-objetos y se fija (citología convencional) o se mezcla con líquido fijador (citología líquida). Esta recogida de células ha sido el método fundamental para el cribado del cuello uterino.

*Georgios Papanikolaou* estudiaba en 1928 los cambios del ciclo ovárico en las extensiones de flujo vaginal, pero una de las participantes en el estudio desarrolló un cáncer cervical, lo que le condujo a apreciar los cambios neoplásicos en su citología.

La citología es útil también para el estudio de los cambios hormonales en las mujeres mediante el índice de maduración, y la presencia de cambios celulares reactivos, sean o no inflamatorios o infecciosos. De hecho, los cambios hormonales que se pueden detectar en las células vaginales son análogos a los hallados en epitelios que comparten con la vagina su mismo origen embriológico, a saber, el trígono vesical y la mucosa bucal. Aun con todo, el interés clínico principal de la citología en la actualidad es la detección de lesiones neoplásicas y preneoplásicas cervicales.

## La secuencia detección-diagnóstico-tratamiento

Tal y como se apunta en la figura adjunta, la citología selecciona a aquellas mujeres con más riesgo de patología cervical. Las que tengan la citología positiva precisarán estudios adicionales, mientras que aquellas que tengan citología negativa, volverán al cribado y no necesitarán un manejo especial.

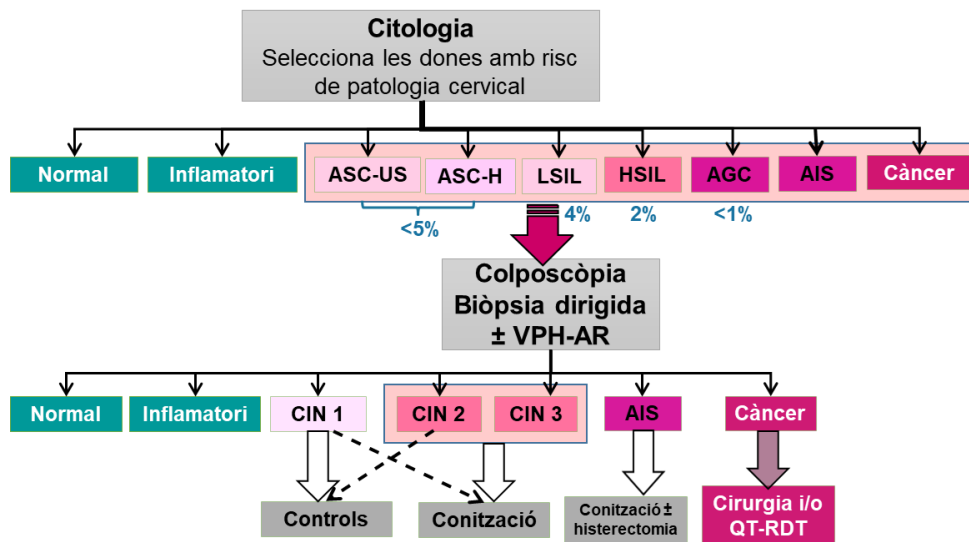
Los resultados citológicos, en orden decreciente de frecuencia, pueden ser:

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.
- Cambios celulares reactivos (incluye inflamación, cambios, asociados a radiación o a presencia de DIU).
- ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) o células escamosas atípicas de significado indeterminado.
- LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) o lesión intraepitelial de bajo grado.
- HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) o lesión intraepitelial de alto grado.
- ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL) o células escamosas atípicas sin poderse excluir HSIL.
- AGC (anomalías de células glandulares), AGC-H (anomalías de células glandulares, posible neoplasia) y AIS (adenocarcinoma in situ).
- Sospechosas de cáncer.

Como se ha podido apreciar, a medida que las células se desvían de la normalidad, su frecuencia disminuye.

Las proporciones aproximadas que deberían corresponder a cada resultado citológico vienen expresadas en la figura en color azul.

- Una vez investigado el caso con colposcopia y biopsia dirigida de las anomalías halladas, los resultados histológicos pueden ser:
  - Normal.
  - Inflamatorio o cervicitis.
  - LSIL o CIN1.
  - HSIL o CIN2-3.
  - AIS.
  - Cáncer invasivo.
- La cirugía (conización) se indica sobre todo en las HSIL y en los AIS. El uso concomitante del test de VPH-AR (co-test) se utiliza para clasificar mejor (triaje) los hallazgos citológicos en circunstancias concretas, según se explicará en las páginas siguientes.



## La colposcopia

El colposcopio fue inventado por el ginecólogo alemán *Hans Hinselmann* en 1925. Es un aparato que combina la magnificación de la imagen cervical con su iluminación y el eventual uso de filtros para destacar la trama vascular. Las imágenes anormales cervicales se ven realizadas por la aplicación de ácido acético al 3%-5%. Otra tinción útil es la lograda por la solución de lugol (yoduro potásico), también denominada prueba de Schiller. Hinselmann describió los hallazgos colposcòpicos anormales (leucoplasia, mosaico y punteado).

Al ser una técnica que era poco reproducible entre médicos y la falta de material docente propia de la época (después de las guerras mundiales), su expansión fue muy lenta y no se difundió en los Estados Unidos de América hasta la década de los 60.

Se la considera una técnica complementaria a la citología, esto es, **la citología detecta la anomalía y la colposcopia la ubica**.

Los hallazgos colposcòpicos deben informarse de acuerdo con la terminología colposcòpica de 2011 de la IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) que distinguen entre hallazgos normales, anormales (los menores van a favor de lesión de bajo grado y los mayores de alto grado, aunque siempre hay que confirmar la impresión colposcòpica con una biopsia) y los sospechosos de invasión.

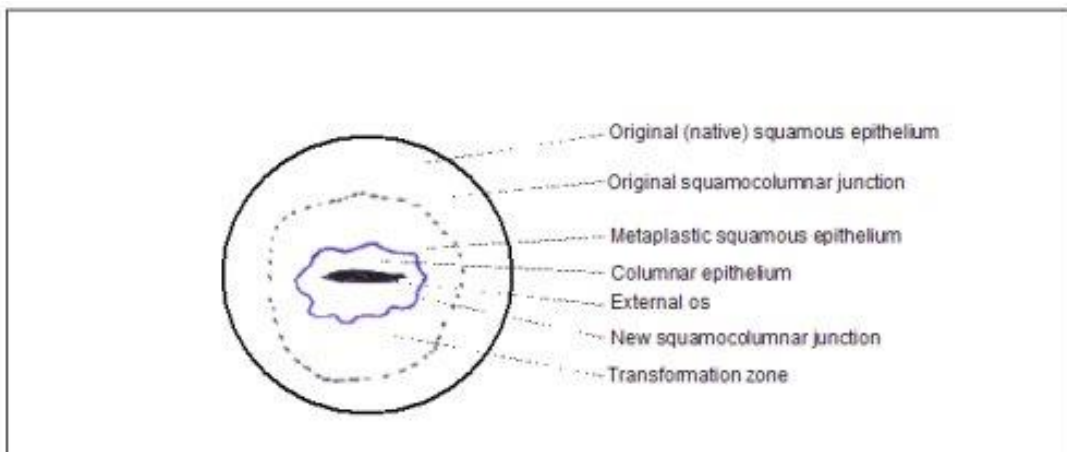
Para aquellos alumnos que quieran profundizar en la comprensión colposcòpica, les recomendamos la web <https://screening.iarc.fr/colpochap.php>.

En la figura adjunta se aprecian:

- El ectocèrvix o parte externa del cèrvix; el endocèrvix o parte interna del cèrvix, es el canal endocervical.
- La ubicació original del epitelio escamoso (epitelio escamoso original o nativo).



- El epitelio cilíndrico o columnar que recubre el canal endocervical y que se extiende hacia el ectocérnix.
- Se cree que la acidez de los fluidos vaginales (pH 3,8-4,2) favorece la epitelización del epitelio columnar. Entonces, el epitelio escamoso pavimenta el epitelio columnar que cubre el ectocérnix, creciendo a partir del escamoso nativo y esto es la zona de transformación, es decir, epitelio cilíndrico en profundidad y escamoso en superficie. El epitelio escamoso de la zona de transformación se denomina metaplásico o metaplasia escamosa. Metaplasia en griego significa “transformación” y es habitual en los tejidos embrionarios, además, es un fenómeno que va acompañado de actividad mitótica alta, lo que potencialmente favorece la displasia y la neoplasia.
- La unión escamo-columnar es la transición macroscópica abrupta que se localiza visualmente en el cérvix uterino. Antes de que se produzca la metaplasia, tenemos la unión escamo-columnar original y, tras la metaplasia, la unión escamo-columnar nueva.
- Como la metaplasia escamosa cubre el epitelio cilíndrico y éste produce moco cervical, puede ocurrir que éste no drene bien como consecuencia del recubrimiento adicional de epitelio escamoso. En consecuencia, aparecen unas formaciones redondeadas blanquecinas por debajo de la metaplasia que son quistes de moco o de Naboth, totalmente asintomáticos y que no requieren tratamiento. Por lo tanto, los quistes o huevos de Naboth nos indican que estamos en un área de metaplasia escamosa.



**FIGURE 1.13:** A schematic diagram of the transformation zone

## La determinación del VPH

Como ya se ha explicado, la infección persistente por el VPH es causa necesaria, aunque no suficiente para la oncogénesis cervical y ello se ha traducido en el desarrollo de pruebas de detección viral. En otras palabras, la ausencia de VPH se interpretará como altísima improbabilidad de lesiones derivadas.

Estas pruebas analizan la presencia de secuencias de ADN viral, pues cada una se aparee de modo muy específico con otros ADN o ARN virales complementarios. La forma de detectar los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marcan las diferencias entre las diferentes técnicas.

Ocho ensayos clínicos aleatorizados, cuatro sobre cribado primario con VPH-AR (Canfell K, et al. *PLoS Med.* 2017;14:e1002388.; Ronco G, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:492-501.; Leinonen MK, et al. *BMJ.* 2012;345:e7789.; Ogilvie GS, et al. *Int J Cancer.* 2017;140:440-448.) y cuatro sobre cotest o VPH + citología en la misma muestra (Kitchener HC, et al. *Lancet Oncol.* 2009;10:672-82.; Kitchener HC, et al. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-150, iii-iv.; Naucler P, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:1589-97.; Ronco G, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:249-57.; Bulkman, et al. *Lancet.* 2007;370:1764-72.; Rijkaart DC, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:78-88.) han contribuido a asentar la superioridad del escrutinio de VPH en secreciones cervicales frente a la citología sola. Se constató un aumento de la detección de CIN3+ entre 2 y 3 veces superior con respecto a la citología en la primera ronda de cribado y una incidencia acumulada de cáncer en los 5 años posteriores a una prueba de VPH negativa inferior a la hallada durante los 3 años posteriores a una citología negativa. Aunque la detección de CIN3+ en la primera ronda fue 2-3 veces superior para el brazo con VPH-AR, en la segunda lo fue sólo 1,8 veces. No hay experiencia publicada más allá de dos rondas de cribado consecutivas con VPH.

Los ensayos utilizados en los ocho estudios mencionados fueron la captura híbrida de segunda generación («Hybrid Capture II®» o HC2) y el EIA (enzimoinmunoensayo) con PCR (polymerase chain reaction) que usó los cebadores de consenso GP5+/GP6+, por tanto, estos dos tipos de ensayos son considerados de referencia y todos los nuevos que aparecen en el mercado deben compararse con uno de ellos.

La captura híbrida (HC2) incluye sondas de ARN que se hibridan con 13 VPH-AR, de forma que el resultado es cualitativo (positivo o negativo), es decir, no se identifica ni el virus ni si hay coinfección. En cambio, el EIA con PCR escruta los 14 VPH-AR e identifica uno o varios tipos de VPH que pueda haber, según las marcas. La gran mayoría de pruebas comercializadas detectan ADN viral, sobre todo de L1 y también de E6 y E7. Aun con todo, dada la gran prevalencia del VPH en la población, el problema de estas pruebas es su alta sensibilidad y su baja especificidad (falsos positivos, sólo una minoría de mujeres infectadas por el VPH pueden desarrollar la enfermedad, esto es sólo el 5% de las que se infectaron algún día o infectadas persistentes). Como la oncogénesis por VPH tiene una historia natural larga y las más jóvenes son las más infectadas y menos enfermas, se ha decidido retardar el cribado con VPH hasta los 30-35 años, tramo de

edad en que las infecciones nuevas por VPH son menos frecuentes y más probablemente persistentes, de forma que aumente su especificidad sin afectar a su sensibilidad. Otra argucia para aumentar su sensibilidad es detectar no el ADN, sino la sobreexpresión del ARNm de E6 y E7. El ARNm se puede sobreexpresar por motivos múltiples, pero una de las principales razones es la integración del VPH-AR dentro del genoma de la célula huésped, lo que ocurre en la minoría de infectadas y, por consiguiente, se podría traducir en una mayor especificidad.

En cuanto a la serología anti-VPH sólo se utiliza en estudios de eficacia vacunal y epidemiológicos, pero no en la práctica clínica debido a sus bajas sensibilidad y especificidad. Recordemos que el VPH es un virus epiteliotropo que, salvo en casos de cáncer, no pasa a la sangre. Por este mismo motivo, hablamos de tipos o genotipos virales y no de serotipos. La carga viral tampoco se utiliza en la rutina diaria, aunque el diagnóstico cualitativo del VPH precisa de unas cargas virales mínimas, que el fabricante debe especificar.

## Citología frente a VPH

Las principales diferencias se resumen a continuación:

Características	VPH-AR	Citología
<i>Sensibilidad para CIN persistente</i>	90% Independiente de la edad	70% (30-85%) Aumenta con la edad
<i>Especificidad</i>	Aumenta con la edad	85-100% Aumenta con la edad
<i>Cotest (VPH + citología en la misma muestra)</i>	No se ha demostrado que su uso conjunto mejore el rendimiento	
<i>Tipos histológicos</i>	Escamosos y glandulares	Sobre todo, escamosos

Las citologías líquidas tienen la misma sensibilidad y especificidad que las convencionales, pero son más caras. Sus **ventajas**, sin embargo, son la posibilidad de realizar pruebas réflex (si la citología es positiva, en la misma muestra se puede realizar el VPH y viceversa, lo que ahorra recitaciones); la lectura automatizada, que permite abreviar la duración de los estudios; y la reducción de las muestras insatisfactorias (las citologías líquidas proporcionan imágenes más limpias y facilitan la lectura citológica).

## El tratamiento de las lesiones preneoplásicas cervicales

Las terapias disponibles son quirúrgicas, esto es, pretenden eliminar el tejido infectado. No disponemos de fármacos antivirales en la actualidad.

Las técnicas pueden ser *destructivas o ablativas* (láser, crioterapia, coagulación térmica) y, por su naturaleza, no obtienen material para el estudio histológico, pues se le destruye durante el tratamiento. Se pueden utilizar en lesiones totalmente visibles (implica que la unión escamo-columnar no esté introducida dentro del canal cervical), que no afecten el epitelio glandular, en casos en los que haya concordancia cito-colpohistológica y, preferentemente, en las lesiones que sean de bajo grado.

En cambio, las *técnicas escisionales* extirpan la lesión, por tanto, las piezas se remiten para estudio histológico. Pueden usar el asa diatérmica, el bisturí frío y el láser. La pieza obtenida tiene forma de cono, por eso se la denomina conización. Estas técnicas son de elección. En nuestro entorno, el asa diatérmica es lo más utilizado y se llama también LEEP (Loop Electro Excision Procedure) y LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone). El informe de Anatomía Patológica debe incluir el tipo o los tipos de lesiones halladas y el estado de los bordes (exocervical = vaginal y endocervical), esto es, si la lesión llega a ellos (margen afectado o positivo) o no (margen libre o negativo). Si uno o los dos márgenes de cada conización son positivos, puede ocurrir que haya quedado lesión residual en la paciente, pero no siempre es así, pues la electrocoagulación de los márgenes y el proceso de cicatrización pueden acabar de resolver el proceso. El margen endocervical afectado tiene peor pronóstico en cuanto a persistencia lesional que el exocervical.

## Características principales de las lesiones preneoplásicas

a) CIN1: es la manifestación histológica inicial de la infección por el VPH (fase productiva). Como ya se ha comentado, sus posibilidades de regresión son altas, sobre todo en las mujeres más jóvenes. El riesgo de progresión de CIN1 a CIN3 tiene que ver con el resultado de la citología que condujo a su diagnóstico:

- Si la citología es ASCUS o LSIL y la colposcopia identifica CIN1 o es negativa: el riesgo es más bajo.
- Si la citología es HSIL, ASC-H, AGC y el VPH es positivo persistente y/o es positivo en una o más ocasiones para los tipos 16 y/o 18: el riesgo es más alto.

b) CIN2-3: la CIN2 es el eslabón intermedio entre el CIN1 y el CIN3, es decir, sabemos que se autolimita y progresa menos que el CIN3, por tanto, algunos casos seleccionados serían sólo tributarios de observación. En cuanto a su diagnóstico histológico, hay diferencias de concordancia entre patólogos y ahí entra en juego la aplicación de la inmunohistoquímica para la detección de p16, una proteína supresora tumoral. Se ha objetivado una fuerte sobreexpresión del p16 tanto en los carcinomas como en las lesiones premalignas del cérvix uterino, relacionados ambos con la infección por el VPH (comentario: el 16 de p16 no tiene que ver con el tipo 16 del VPH, el p16 se sobreexpresa

en la oncogénesis asociada al VPH independientemente del tipo o tipos de VPH que la ocasionen). La determinación inmunohistoquímica de p16 permite separar mejor las lesiones que están en la frontera entre el bajo grado (CIN1) y el alto grado (CIN3). En otras palabras, las lesiones actualmente categorizadas como CIN2 con base en criterios histológicos pueden ser p16-positivas y recalificadas como HSIL o p16-negativas y recalificadas como LSIL. Las CIN2-3 se tratan prácticamente siempre, mediante conización, salvo en los supuestos siguientes, en los que se permite observación sin tratamiento durante un máximo de dos años, sólo si:

- a. CIN2 y deseo gestacional o lesión de menos de 2 cuadrantes.
- b. CIN3 y menor de 30 años y lesión de menos de 1 cuadrante. Ello se basa en la mayor probabilidad de regresión en las mujeres más jóvenes (inmunocompetencia de las jóvenes frente a inmunosenescencia o depresión inmunitaria propia de las más mayores) y con lesiones de superficie limitada.

Para que esperar sin tratar sea posible deben cumplirse además estos requisitos:

1. Lesión totalmente visible, que no se introduzca en el canal cervical (su prolongación dentro del canal endocervical implica que parte de la lesión se deja de ver).
2. La colposcopia es satisfactoria o adecuada (se ve bien todo el cuello desde la unión escamocolumnar original hasta la nueva unión escamocolumnar, ubicada entre el epitelio columnar y la metaplasia escamosa).
3. La mujer lo acepta.
4. Se puede realizar seguimiento de la paciente (la paciente se compromete y los médicos disponemos de los recursos adecuados para el seguimiento).

Si una mujer es portadora de una HSIL y está embarazada, sólo se realiza seguimiento colposcópico trimestral y la biopsia se reserva para los casos excepcionales de sospecha de invasión por colposcopia. A partir de las 6 semanas postparto, se revalora el caso, puesto que  $\frac{1}{4}$  parte o más de los casos regresan después del nacimiento.

Es importante insistir en que la histerectomía como tratamiento inicial de las HSIL es inaceptable. Sólo estaría claramente indicado en casos donde hay persistencia de la HSIL y ya no nos queda cuello uterino para extirpar (cérvix uterino pequeño, más de una conización previa).

c) AIS: el adenocarcinoma in situ es poco frecuente, aunque se ha detectado una tendencia al aumento. Al originarse en el epitelio endocervical que naturalmente tapiza el canal endocervical, la colposcopia no puede ver bien los límites de la lesión, pues ésta puede continuar dentro del canal, zona que no es asequible a la colposcopia. Debido al mal pronóstico del adenocarcinoma cervical, la dificultad de valorar el extremo endocervical de la lesión y que puede ser multifocal y discontinuo, hay que completar el

estudio siempre mediante una conización profunda o alta y un legrado endocervical a continuación. Aun con todo, no se puede asegurar ni mediante una conización con márgenes negativos, no haber dejado lesión residual alguna, aunque, evidentemente, este riesgo disminuye sustancialmente si los controles posteriores citológicos y de VPH son negativos. El embarazo se permite sólo si logramos una pieza de conización o de amputación cervical (traquelectomía) con márgenes negativos, mientras que la histerectomía es de elección en aquellas mujeres que, al diagnóstico, no se plantean más descendencia. En definitiva, la histerectomía con la indicación de AIS se basa en que:

- Al ser las lesiones del AIS típicamente parcheadas, el margen endocervical negativo no es siempre sinónimo de ausencia de lesión residual.
- El canal endocervical no es visible por colposcopia, lo que añade un elemento de incertidumbre.
- El adenocarcinoma cervical tiene peor pronóstico que el carcinoma escamoso.

## El cribado

Una definición sencilla de cribado es “Examen de personas asintomáticas para distinguir las que probablemente estén enfermas de las que no lo estén.” (*Moss SM, et al. Lancet. 2006; 368 (9552):2053.*)

El objetivo de cualquier programa de cribado de cáncer es disminuir la incidencia y mortalidad de este cáncer y, como programas estatales de Salud Pública, éstos persiguen la eficiencia (el uso de los recursos debe tener una buena relación entre coste y efectividad) y la equidad (que toda la población diana tenga las mismas probabilidades de cribarse, esto significa aplicar las medidas necesarias para minimizar las discriminaciones por razón de clase social, etnia o cultura). Las lesiones objetivo son las HSIL, los AIS y el cáncer microinvasor (son los cánceres preclínicos o estadios Ia, que son los de manejo terapéutico más fácil y de mejor pronóstico, además, suelen ser asintomáticos). Al contrario, las LSIL y las portadoras de VPH sin lesión se consideran un hallazgo poco conveniente, dado su mínimo riesgo de progresión a cáncer invasor, el consumo de recursos que ocasionan y la preocupación que causan a la paciente.

La participación mínima objetivo, entendida como mujeres entre 30 y 65 años que se han realizado una prueba de cribado durante los 3-5 años anteriores, debería ser superior al 80% de las mujeres. El 100% de las mujeres entre 25 y 65 años deberían ser invitadas a participar. Conviene remarcar que, a pesar del cribado, siempre habrá algún cáncer que se nos escapará, por dos razones: hay cánceres de evolución muy rápida que son imposibles de interceptar con los intervalos habituales del cribado y porque la sensibilidad de las pruebas de cribado jamás es del 100%.

En la actualidad, la Comisión Europea sólo acepta el cribado de cáncer para tres localizaciones: mama, cérvix y colorrectal (Commission of the European Communities. Proposal for a Council Recommendation on cancer screening. Brussels, 5.5.2003. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/genetics/documents/com\\_2003\\_0230\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf)).

## Manejo de los resultados anormales

El manejo de las citologías y de las biopsias dirigidas por colposcopia ha evolucionado hacia la individualización, esto es, se tienen en cuenta la información proporcionada por pruebas de VPH previas que la mujer pudiera haberse realizado en el pasado, la correspondiente a la prueba de VPH más reciente (positiva frente a negativa, positiva para los tipos 16 y/o 18 frente a positiva para otros tipos no 16 ni 18) y el resultado de la citología. Todo ello se explica con detalle en la nueva guía de la AEPCC (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia) publicada en noviembre de 2021 (*AEPCC Guías. Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello del Útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. Disponible en: [https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2021/11/AEPCC-Guia\\_Prevencion-cancer-cervix\\_2022.pdf](https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2021/11/AEPCC-Guia_Prevencion-cancer-cervix_2022.pdf)*).

En la tabla siguiente se detallan las diferentes actuaciones clínicas: citar para colposcopia “inmediata”, realizar nuevas pruebas de cribado al año siguiente, a los tres años o a los cinco años (cribado rutinario). Como se puede apreciar, la cuantificación del riesgo inmediato de padecer una lesión CIN3 o superior (CIN3+) es la que determina la actitud médica. Como regla mnemotécnica es útil la “*regla de los 5*”, es decir, un riesgo inmediato de CIN3+ superior o igual al 5% es tributario de colposcopia, el superior a 0,5% de seguimiento al año, el superior a 0,15% de seguimiento a los 3 años y el inferior de cribado rutinario. Este manejo diferenciado según riesgo se concreta en el aforismo “*Igual riesgo, igual manejo*”.

### PRUEBA DE VPH DE CRIBADO PRIMARIO POSITIVA:

Citología preferentemente “réflex” (en la misma muestra si ésta se ha recogido en medio líquido y por un profesional sanitario, no hace falta, por tanto, recitar a la paciente):

- Si VPH 16 y/o 18 positivos, independientemente del resultado de la citología: colposcopia. Podemos obviar la citología.
- Si citología ASC-H, HSIL, ACG-H o AIS: colposcopia.
- Si citología negativa, ASC-US o LSIL y VPH positivo no 16, no 18: cotest en 1 año.



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

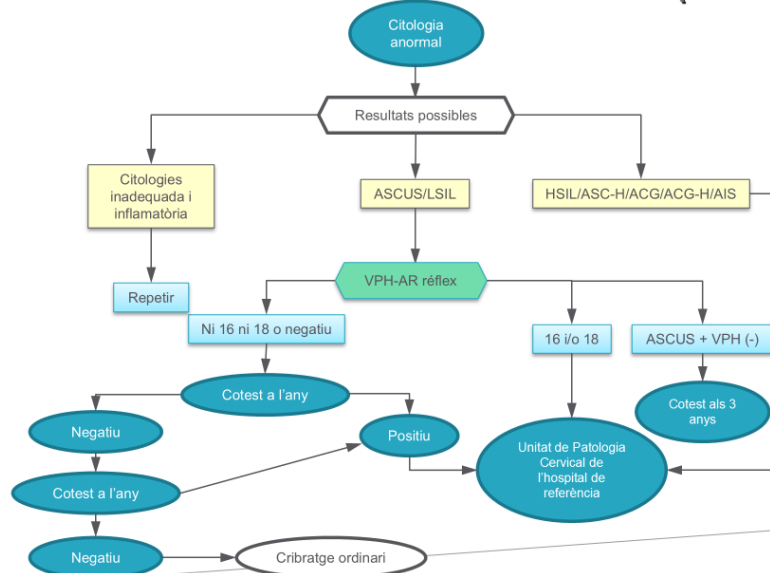
Riesgo Inmediato de HSIL/CIN3+	Resultados de pruebas de cribado	Actuación clínica según umbral de riesgo
≥ 25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología HSIL o ASC-H, ACG, AIS o carcinoma (independientemente de resultado de la prueba VPH)</li> </ul>	Colposcopia
≥ 10 - 25%	<ul style="list-style-type: 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>	Seguimiento 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>	Seguimiento con pruebas de cribado (a los 3 años)
< 0,15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPH (cribado) negativo</li> </ul>	Cribado rutinario

**CITOLOGÍA DE CRIBADO PRIMARIO POSITIVA (en mujeres cribadas con citología, idealmente las menores de 30-35 años):**

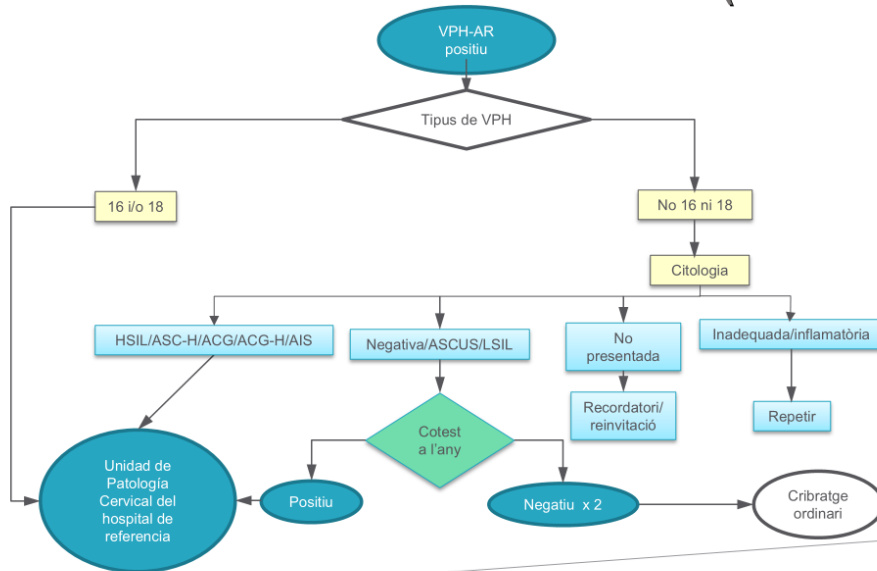
- Citología ASC-US/LSIL → VPH réflex para triaje:
  - VPH 16 y/o 18 → colposcopia.
  - Cualquier otro VPH positivo → cotest anual x 2.
  - VPH negativo → cotest a los 3 años.
  
- Citologías ASC-H, HSIL: colposcopia.
  
- Citología ACG (anomalía de células glandulares, estas células pueden provenir del endocérvix, de la cavidad endometrial o del endosálpinx, y el informe citológico nos puede ayudar a delimitar el origen de las células o no):
  - ACG-NOS (anomalía de células glandulares no especificada) y ACG-H (anomalía de células glandulares que favorece neoplasia) → biopsia endometrial (si sangrado vaginal anormal o factores de riesgo para adenocarcinoma endometrial o si más de 35 años), estudio endocervical, colposcopia y ecografía transvaginal. Si todos los estudios fueran negativos se realizaría cotest anual x 2 en el caso de ACG-NOS y conización directa en el caso de ACG-H.
  - Atipias endometriales → biopsia endometrial y ecografía → si son normales, realizar colposcopia y estudio endocervical.

La citologia de ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones cervicales escamosas (CIN de cualquier grado) que a glandulares, sobre todo en mujeres jóvenes.

### ALGORISME SI CITOLOGIA ANORMAL (25-29 anys)



### ALGORISME SI VPH-AR POSITIU (30-65 anys)



### BIOPSIAS:

**Biopsia LSIL:** se maneja de forma distinta según el resultado de la citología que ha motivado la colposcopia, el resultado de la prueba de VPH y de la ubicación de la lesión según colposcopia (totalmente exocervical o con parte endocervical), así:

- Conización si la citología previa es HSIL, ASC-H, AIS o ACG y la LSIL biopsiada afecta el endocérnix.
- Cotest anual x 2 y retorno al cribado si ambos cotests son normales (negativos) si:
  - La citología previa es ASCUS, LSIL o negativa + LSIL biopsiada es completamente exocervical + VPH negativo o positivo para los tipos no 16 ni 18.
  - La citología previa es ASCUS, LSIL o negativa + LSIL biopsiada afecta el endocérnix +:
    - VPH negativo + citología negativa o ASCUS o LSIL.
    - VPH positivo no 16, no 18 + citología negativa.

**Biopsia HSIL:** comentado ya en párrafos precedentes.

**Citología y/o biopsias AIS:** conización alta. Si bien en el caso de que la mujer haya culminado su deseo genésico se puede hysterectomizar, es importante conizar siempre antes por si hubiera un adenocarcinoma invasivo (saber si hysterectomía total simple es suficiente o no, si hace falta linfadenectomía o no). El tratamiento viene determinado por el deseo genésico futuro de la paciente.

### El control postratamiento de las lesiones cervicales preinvasoras

Es un control estricto, puesto que las pacientes tratadas de HSIL/CIN presentan entre 5 y 10 veces más riesgo de cáncer cervical que la población general, aun con todo, la conización ha conseguido reducirlo mucho (ver la sección “Riesgo de progresión de las lesiones preneoplásicas cervicales”). Dicho riesgo se mantiene durante los 20-25 años post-tratamiento. Les recomendamos también no fumar y utilizar preservativo hasta obtener un cotest negativo.

Varía según los márgenes del cono sean positivos (la CIN llega al margen de la pieza quirúrgica) o negativos (la CIN no llega al margen de la pieza quirúrgica).

Si son positivos (más riesgo de lesión residual = seguimiento más estrecho). Entre los *márgenes positivos*, el riesgo es más alto si el margen positivo es el profundo (margen endocervical y/o legrado endocervical postconización afectados) y si hay más de un margen positivo:

- *Si los márgenes son libres o si hay el margen exocervical es positivo (supuestos más favorables en cuanto a la no persistencia de lesión): cotest a los 6 meses.*

- Si el margen endocervical y/o el legrado endocervical y/o varios márgenes son positivos (supuestos más desfavorables): control postconización se adelanta a los tres meses y añade al cotest una colposcopia y un estudio endocervical (cepillado energético o legrado).

Si los resultados de esta primera prueba son negativos, se realiza cotest durante dos años (12 y 24 meses) y, si los resultados son negativos, pasamos al cribado habitual durante 20-25 años. Si en la pieza de conización se objetiva la afectación de dos o más márgenes (exocervical, endocervical, legrado endocervical) se puede reindicar una conización sin esperar al seguimiento, siempre que el deseo gestacional haya culminado y, sobre todo, si hay dificultad de control posterior.

Se ofrece la vacunación a las conizadas por CIN2+ o AIS con el objetivo de prevenir la reinfección/reactivación y el contagio por los tipos vacunales. De cualquier modo, la vacuna es preventiva, no terapéutica de los tipos de VPH que se puedan albergar en el momento de su administración. Hay estudios que documentan menor recurrencia de las lesiones en las conizadas que han sido vacunadas periconización.

## Las vacunas anti-VPH

Se comercializan tres: Cervarix® o bivalente (contra los VPH 16 y 18), Gardasil® o cuatrivalente (contra los tipos 16, 18, 6 y 11), Gardasil 9® o nonavalente (contra los tipos 6, 11, 16, 18, 45, 31, 33, 52 y 58).

Calendario de inmunización de las Illes Balears (vacuna gratuita):

### **POBLACIÓN SANA JOVEN:**

- Una sola dosis:
- Población entre 12 y 18 años (niñas y niños). Los niños deben haber nacido a partir de 2012.
- Población entre 19 y 25 años (mujeres y hombres): sólo los hombres que tengan relaciones con hombres y las personas en situación de prostitución.

Dos dosis separadas por al menos 6 meses:

- Población entre 26 y 45 años (mujeres y hombres): sólo los hombres que tengan relaciones con hombres y las personas en situación de prostitución.

### **POBLACIÓN ENFERMA:**

- Mujeres tratadas por CIN2+ o AIS (cualquier edad).
- Mujeres y hombres hasta los 45 años:
  - Infección por VIH.
  - Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.
  - Síndrome WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis).
  - Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.

**POBLACIÓN SANA MAYOR:** se puede recomendar a población sana entre los 26 y los 45 años, aunque fuera de los Programas de Vacunación de Salud Pública por ser su balance coste-beneficio poco favorable.

Ya disponemos de al menos dos estudios publicados recientemente que objetivan la reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino entre mujeres de hasta 30 años. La protección contra el cáncer invasivo es de casi el 90%, si la vacunación se realizó antes de los 17 años. La protección en mujeres vacunadas entre los 17 y 30 años es inferior, y posiblemente alrededor del 50% (*Lei J, et al. N Engl J Med. 2020;383(14):1340.; Kjaer SK, et al. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1329.*).

### Lesiones preneoplásicas vulvares

Os detallamos la nomenclatura de estas lesiones que integra, entre otras, la terminología LAST y la clasificación de Bethesda, ya explicadas, junto con la clasificación de los tumores ginecológicos de la OMS de 2020. Según ello, distinguimos, en orden decreciente de frecuencia:

1. VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) asociada a VPH: VIN usual = VIN común = HSIL vulvar y el LSIL vulvar (nota: el LSIL vulvar o condiloma plano o efecto VPH no se considera lesión precancerosa).
2. VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) no asociada a VPH: VIN diferenciado, mucho más frecuente que las recientemente descritas DEVIL (Differentiated Exophytic Vulvar Intraepithelial Lesion) y VAAD (Vulvar Acanthosis with Altered Differentiation).
3. Enfermedad de Paget in situ.
4. Melanoma in situ.

Nos centraremos en los dos primeros tipos de lesiones precancerosas. La clínica es de prurito que es más frecuente que la quemazón, la disuria o el dolor, pero **la mitad de las lesiones son totalmente asintomáticas**.

Típicamente son lesiones sobreelevadas o verrugosas. En cuanto al color, son más frecuentes las blancas que las rojizas, grisáceas o marrones.

El tratamiento consiste en su extirpación con un margen de tejido sano de al menos 1 cm. Como son lesiones presuntamente intraepiteliales no es necesario profundizar demasiado (sólo piel o llegar al tejido celular subcutáneo si se sospecha que puede haber invasión, en cambio, en el cáncer invasivo ya confirmado conviene llegar hasta fascia y músculo). Si las lesiones son amplias o multifocales, no será suficiente sólo con la exéresis de la lesión, sino que habrá que recurrir a una vulvectomía cutánea. Con la idea de limitar la piel extirpada y las secuelas cosméticas y sexuales, se puede usar imiquimod y/o láser concomitantes. Para acotar mejor qué lesiones conviene extirpar y cuáles no, un mapa de biopsias previo a la intervención es útil.

Es interesante comparar las tablas siguientes, una referente a la VIN y la otra al cáncer invasivo vulvar:

Características	VIN usual (90-95% VIN)	VIN diferenciado, DEVIL, VAAD (5-10% VIN)
Edad	Premenopáusicas (30 -50 años)	Postmenopáusicas (60-80 años)
VPH	(+)	(-)
Asociación con CIN3	Sí	No
Frecuencia	< 3/100.000 mujeres	Extremadamente baja
Ubicación	Multifocal, multicéntrica, confluyente	Unifocal, unicéntrica
Liquen	No asociada	Asociada a liquen escleroso
Progresión a cáncer invasivo	6% (más si añosidad, multifocalidad, inmunosupresión)	33% (más si añosidad, liquen escleroso)
Regresión	Más frecuente en menores de 35 años, lesiones menos extensas, gestación	

De la tabla sobre las VIN se deduce que son hallazgos en mujeres que son seguidas en la consulta por patología cervical preneoplásica y suelen ser, como indica su nombre, VIN usuales. Al contrario, las VIN diferenciadas son hallazgos excepcionalísimos tanto por su baja frecuencia y su menor tamaño, como por padecerlas mujeres más mayores, que frecuentan menos las consultas ginecológicas y por no haber lesiones patognomónicas.

Como se ha comentado, es mucho más frecuente la VIN usual, de ahí su nombre, que la diferenciada, puesto que la primera constituye el 95% de las VIN y la diferenciada sólo el 5%. Cuando pasamos al cáncer invasivo, los casos precedidos por la VIN usual pasan a ser del 40%, mientras que los posiblemente evolucionados a partir de una VIN diferenciada son del 60%. En conclusión, el potencial de progresión de la VIN a cáncer invasivo es muy superior para la VIN diferenciada que para la VIN usual.

Cáncer invasivo vulvar asociado al VPH (40% de los cánceres vulvares invasivos)	Cáncer invasivo vulvar no asociado al VPH (60% de los cánceres vulvares invasivos)
Mujeres más jóvenes (55 años en promedio)	Mujeres mayores (77 años de promedio)
Asociado con el VPH y otras lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior	Asociado con liquen plano y escleroso concomitantes
Precedido por el VIN usual	Precedido por el VIN diferenciado > DEVIL y VAAD
Carcinoma condilomatoso y basaloide (o indiferenciado).	Carcinomas escamosos normalmente bien diferenciados y verrucoso.
p16 positivo	p16 negativo, p53 positivo

DEVIL: Differentiated Exophytic Vulvar Intraepithelial Lesion.

VAAD: Vulvar Acanthosis with Altered Differentiation.

## Lesiones preneoplásicas de la vagina

La VaIN es la lesión precursora del cáncer de vagina. Es muy poco frecuente, tanto que se estima que por cada VaIN diagnosticada, se diagnostican más de 100 CIN. Su hallazgo es “casual”, en el contexto de un estudio citológico, pues **todas son asintomáticas**. Así, al menos 1/3 parte de VaIN aparecen en mujeres previamente tratadas por un cáncer de cérvix o por una CIN. Por el mismo motivo, se sospecha que hay más VaIN que las realmente diagnosticadas puesto que, al ser asintomáticas, pasan desapercibidas.

A diferencia de la CIN, el 20% no se asocia al VPH, pero en el 80% en los que se asocia al VPH, los más frecuentes son el 16 y el 18 (a diferencia de la VIN/cáncer vulvar, las proporciones de VaIN/cáncer de vagina que se asocian al VPH son similares). Por lo tanto, la mayoría de VaIN comparten los mismos factores de riesgo que la CIN.

La historia natural de la VaIN es poco conocida, pero se cree que su progresión a cáncer vaginal puede llegar hasta al 6% después de un período de 20 años. Como las VaIN se suelen diagnosticar después de un largo período de latencia, los controles postconización o posthisterectomía por HSIL y/o AIS cervical se deben prolongar al menos durante 20-25 años. Hay que tener presente que la vagina es un tejido menos delicado que la zona de transformación, lo que dificulta que el epitelio vaginal sea el lugar donde se origine un cáncer.

**Sólo se trata la HSIL vaginal**, mientras que la VaIN 1 es tributaria de observación. Como la pared vaginal es muy fina, el riesgo de perforación y complicaciones postoperatorias es alto, lo que favorece el uso de imiquimod solo o previo a la cirugía, para disminuir el tejido extirpado, o de técnicas quirúrgicas que destruyen el tejido de forma muy limitada y precisa, como la vaporización láser. La cirugía convencional se propicia en lesiones más extensas y/o en mujeres mayores (sobre todo por el mayor riesgo de cáncer asociado a la edad), ya que permite el estudio histológico y descartar razonablemente un cáncer invasivo. Obviamente, ante la sospecha de invasión tras el estudio colposcópico, se indicará una biopsia de la zona y, si fuera negativa, también extirparíamos la lesión para asegurar el diagnóstico. La braquiterapia es un último recurso en pacientes con lesiones recurrentes y/o si hay un alto riesgo quirúrgico. En algunos casos de buen pronóstico: mujeres jóvenes, sanas, sin antecedentes ni sospecha actual de cáncer ni en cérvix ni en vagina, podemos no tratar y sólo observar.