Nueva guía 2022

Prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino:

"Manejo del tamizaje anormal y de las lesiones histológicas del cuello uterino".

SAPTGIyC – SOGIBA Aval Académico de FASGO

Presidentes:

Dr. Mariano Toziano (SAPTGIyC) Dr. Sebastián Gogorza (SOGIBA) Dr. Pedro Daguerre (FASGO)

Comité ejecutivo:

Dr. Fernando Monge (Coordinador)
Dr. Andrés Humphreys
Dra. Alejandra Maciel
Dr. Alberto Santomé Osuna
Dra. Patricia Tauscher
Dr. Miguel Tilli
Dra. Andrea Velazco





Con el aval académico de



Introducción

En la Argentina se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos por año de cáncer cervicouterino, siendo el tercero en prevalencia en mujeres. Mueren casi 2.500 por esta enfermedad, cifras estimadas al 2020 por la IARC, correspondiendo a la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres. Presenta una incidencia cruda de 16,7 cada 100.000 y un índice de mortalidad de 11 por 100.000.

El tamizaje cervicouterino ha demostrado disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología.

La infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV) constituye la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual (ITS). Siendo este virus un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad. La prevalencia de esta infección en la población general varía del 5% al 25%.

La IARC ha agrupado a 13 tipos de HPV como carcinógenos, que son considerados de alto riesgo debido a su relación con el desarrollo del cáncer cervicouterino. Los tipos 16 y 18 son los responsables del 70% de esta enfermedad.

El cáncer cervicouterino es el resultado infrecuente de una infección donde la mayoría de las mujeres sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de sus vidas, con un riesgo acumulado mayor al 80%. No obstante, solamente alrededor del 10% tendrán una infección persistente por un tipo viral de alto riesgo, lo cual puede contribuir al desarrollo de la enfermedad.

En el 90% de los casos se trata de infecciones transitorias que, en el caso de producir lesiones, tienen una alta tasa de regresión espontánea, relacionada con la respuesta inmunitaria del huésped. Es así como las lesiones intraepiteliales de bajo grado de malignidad (L-SIL) tienen una tasa de regresión sin tratamiento del 75% en mayores de 25 años y del 90% en menores de 25 años.

Una significativa proporción de mujeres que son tratadas por lesiones precancerosas o intraepiteliales de alto grado (H-SIL) se encuentran en edad reproductiva (25 a 35 años), por lo cual se debe tener una especial consideración en su manejo.

El uso inadecuado e irracional de la prueba de HPV aumenta los costos sin aportar beneficios, por excesos en el seguimiento, en los procedimientos diagnósticos y por conducir a tratamientos innecesarios.

Objetivos

- Brindar pautas para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino a partir de la correcta indicación de la vacunación aplicando los esquemas correspondientes.
- Disponer de herramientas para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino a través del tamizaje y la conducta ante las citologías anormales.
- Definir el manejo de las lesiones intraepiteliales fundamentalmente dirigido al H-SIL, verdadero precursor del cáncer cervicouterino.

Consideraciones generales

- La siguiente guía está basada en la mejor evidencia disponible, siendo en algunas situaciones limitada en su calidad.
- Debemos comprender que ninguna estrategia logra llevar el riesgo a cero, dado que los intentos por alcanzarlo pueden resultar en un mayor daño (tratamientos excesivos).
- Esta guía nunca debe sustituir el juicio clínico, sobre todo en casos individuales, dado que es imposible desarrollar guías de manejo que puedan aplicarse a todas las situaciones.

- La SAPTGIyC recomienda que la colposcopía sea realizada por profesionales acreditados en patología del tracto genital inferior.
- Considerar fundamentalmente los siguientes **co- factores:**
- Tabaco
- Estado de inmunocompetencia (transplantadas, HIV, corticoterapia, inmunosupresores, etc)
- Infecciones del tracto genital inferior (endógenas y exógenas) y variaciones del microbioma vaginal.
- Considerar si están presentes o no los siguientes antecedentes para la **estratificación de riesgo:**
- Antecedente de prueba de HPV en los últimos 5 años: negativa o positiva
- Antecedente de citología en los últimos 3 años: normal o anormal
- Última citología hace 4 o más años o ninguna citología previa
- Vacunación para HPV: esquema completo, incompleto o ausente
- Antecedente de tratamiento de H-SIL o cáncer del TGI en los últimos 25 años
- Clasificación de las citologías en base a la clasificación de Bethesda y al proyecto LAST, luego aceptado por la OMS (2014 y 2020) y presentado en Argentina (2016):
- 1-Negativa
- 2-Cambios citológicos menores: ASC-US, L-SIL
- 3-Cambios citológicos mayores: ASC-H, H-SIL, AGC, AIS
- 4-Carcinoma invasor: escamoso, adenocarcinoma

- Clasificación Histológica:
- 1. L-SIL: Condiloma plano y acuminado, CIN 1 y CIN 2 p16 negativa
- 2. H-SIL: CIN 2 p16 positiva y CIN 3
- 3. Adenocarcinoma In Situ (AIS)
- Nomenclatura Colposcópica de la IFCPC 2011:
- 1-Imagen normal
- 2-Imagen grado 1: baja sospecha para H-SIL
- 3-Imagen grado 2: alta sospecha para H-SIL
- 4-Imágenes anormales no específicas: leucoplasia, erosión, etc.
- 5-Imagen con sospecha de invasión
- 6-Hallazgos varios: condiloma, pólipo, inflamación, endometriosis, etc.
- *Tipos de Zonas de Transformación: tipo 1, 2 y 3.
- *Tipos de Escisión (de acuerdo a la longitud del conducto endocervical resecado):
- 1-Tipo 1: escisión de 7-10 mm
- 2-Tipo 2: escisión de 10-15 mm
- 3-Tipo 3: escisión de 15-25 mm

Prevención primaria del cáncer cervicouterino (vacunación para HPV)

Indicaciones de la vacuna para HPV:

La vacunación contra el HPV está indicada e incluida en el calendario oficial en individuos de 11 años (desde los 9 puede utilizarse), con esquema de 2 dosis en menores de 15 años (0-6 meses) (A I). A partir

de los 15 años debe emplearse esquema de 3 dosis (0-2-6 meses), con catch-up hasta los 18 años. Las vacunas disponibles en la Argentina son la cuadrivalente y la nonavalente. No hay distinción de género en la indicación de la vacuna.

Pacientes HIV (+) y/o trasplantados, deben recibir esquema de 3 dosis independientemente de la edad. Aquellos que se encuentren entre los 11 y los 26 años están incluidos en el calendario oficial.

Quienes hayan iniciado el esquema de vacunación, pero no lo hayan completado, podrán hacerlo aplicando las dosis faltantes, respetando siempre el intervalo indicado de al menos 2 meses entre la primera y la segunda dosis y de 4 meses entre la segunda y la tercera dosis.

Indicaciones de la vacuna contra el HPV, fuera del calendario oficial de vacunación

a. Uso de la vacuna en mujeres sin patología previa, de 19 a 26 años:

En aquellas sin inicio de relaciones sexuales, es esperable un pleno beneficio de la vacunación.

En aquellas que ya han iniciado relaciones sexuales, sin patología demostrada, la indicación debe ser personalizada, y surgirá de la evaluación del costobeneficio en cada caso en particular y de la decisión individual de cada paciente. No hay límite de edad establecido por la entidad regulatoria en la Argentina (ANMAT), pero el costo-beneficio en mayores de 26 años, por el momento, no ha sido claramente demostrado.

b. Uso de la vacuna en mujeres con patología previa:

De acuerdo a las estadísticas publicadas en diferentes series de casos, la tasa de recurrencia del H-SIL luego del tratamiento escisional, es alrededor del 6

al 8%. Quienes hayan presentado un H-SIL tienen, de por vida, mayor riesgo de padecer cáncer cervical y/o vaginal.

Algunos trabajos muestran que la vacunación perioperatoria disminuiría el riesgo de recurrencia de la enfermedad en alrededor de 65%, pudiendo explicarse en la prevención de las infecciones posteriores a la intervención quirúrgica y en un aumento de la respuesta inmune (**B II**).

Prevención secundaria del cáncer cervicouterino (tamizaje)

Inicio del tamizaje:

Se recomienda iniciar el tamizaje a los 3 años del comienzo de la actividad sexual en todo individuo con cuello uterino, independientemente de su género. Eventualmente se podría comenzar antes, de acuerdo al criterio del médico tratante. Individuos inmunosuprimidos y HIV (+) deben iniciar el tamizaje al año del inicio de las relaciones sexuales. Sabemos que la existencia de una infección persistente por un HPV de alto riesgo es imprescindible para el desarrollo de una lesión precursora del cáncer, mientras que las infecciones transitorias y autolimitadas son muy frecuentes. Por estas razones, no es recomendable iniciar el tamizaje antes de este tiempo.

Modalidades de tamizaje:

Existen 2 modalidades de tamizaje actualmente recomendado o aceptado:

- -Tamizaje primario con prueba de HPV: con o sin genotipificación (HPV 16-18)
- -Citología sola.

Debemos destacar que solamente deben emplearse pruebas de HPV clínicamente validadas y para la pesquisa exclusiva de los tipos virales de alto riesgo.

No debe realizarse prueba de HPV en menores de 30 años, dada la alta prevalencia de infecciones transitorias en este grupo etario. Se recomienda no realizar en pacientes embarazadas.

Se podrá emplear la modalidad de la autotoma de las pruebas de HPV, como un modo de aumentar la accesibilidad al tamizaje, con pruebas que hayan sido validadas para tal fin **(C III)**.

Es importante destacar que una prueba de HPV (+) por sí sola no significa enfermedad y no determina la necesidad de realizar un tratamiento.

-Hasta los 29 años inclusive, lo **recomendado** es la citología, con un intervalo anual. Luego de 2 citologías negativas, puede pasarse a un intervalo cada 3 años. Individuos HIV (+), trasplantados e inmunocomprometidos, mantendrán el intervalo anual.

-En ≥ 30 años, lo **recomendado** es el tamizaje con prueba de HPV. Si la prueba es negativa, podrá repetirse a los 5 años **(A I)** y si es positiva, realizar triage con citología. Prueba negativa en individuos inmunosuprimidos y HIV (+) deberán repetirla cada 3 años. El agregado de la citología (co-test) eleva los

costos y aumenta muy levemente la sensibilidad de la estrategia (A II).

-En caso de no contar con las pruebas moleculares, es **aceptable** el tamizaje con citología sola, continuando con el intervalo anual y luego de 2 pruebas negativas, pasar a un intervalo cada 3 años. Se mantendrá el intervalo anual en individuos HIV (+), trasplantados e inmunocomprometidos. El embarazo se considera una oportunidad para el tamizaje con citología.

Finalización del tamizaje:

- > 65 años cuando el tamizaje se realiza con prueba de HPV.
- > 70 años, cuando el tamizaje se realiza solamente con citología. (B II).

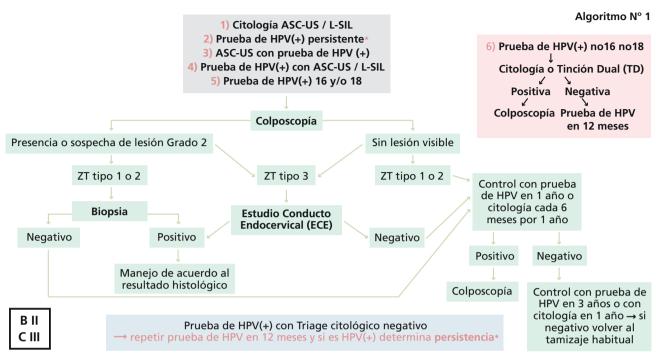
Finalizar el tamizaje en el caso de pacientes histerectomizadas por patología benigna y sin antecedentes de lesiones intraepiteliales.

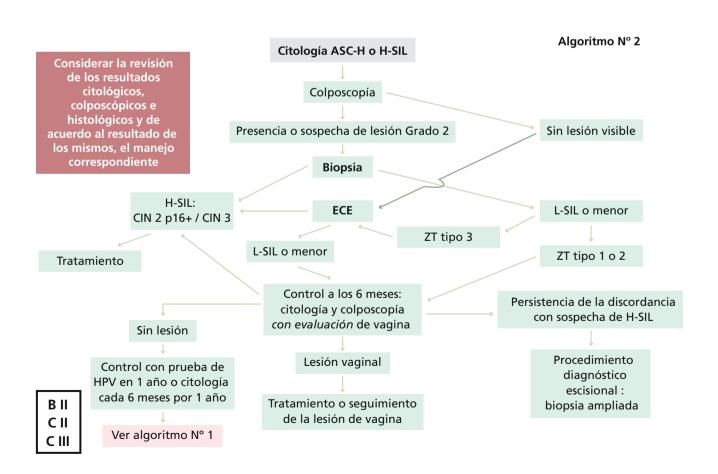
Esto aplica para pacientes sin inmunocompromiso, en ausencia de diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado/glandulares en los últimos 25 años, y que hayan presentado tamizajes negativos en los últimos 10 años (2 pruebas de HPV negativas o 3 citologías negativas).

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

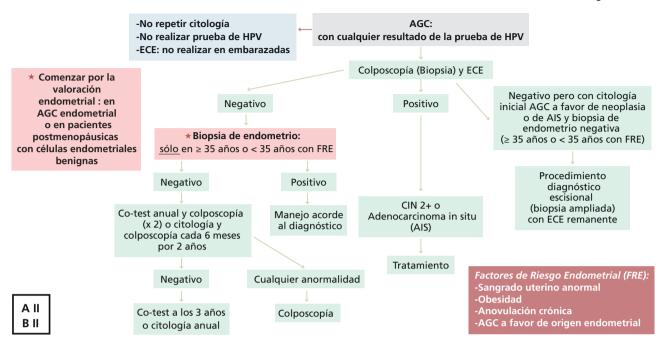
RECOMEN DE RECOMENDACIONES						
TAMIZAJE	< 30 años y > 3 años de IRS		30 años	> 65 años	> 70 años	
Prueba de HPV		-	Cada 5 años	discontinuar	-	
Citología sola	Después de 2 negativas anuales, cada 3 años		Cada 3 años	-	discontinuar	
VACUNA PARA HPV	ARATII V TT UTOS 1 TO UTOS		15-18 años (catch-up 19-26 años sin patología previa	Con patología previa tratada	HIV(+) / trasplantados	
2 dosis (0-6)	х	х	-	-	-	
3 dosis (0-2-6)	-	-	х	х	х	

MANEJO DEL TAMIZAJE ANORMAL



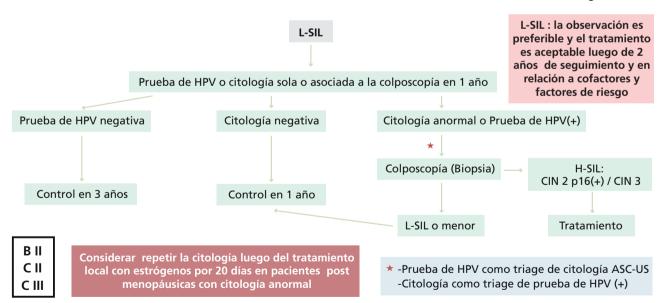


Algoritmo N° 3



MANEJO DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS DEL CUELLO UTERINO

Algoritmo N° 4



Manejo de las lesiones histológicas: H-SIL Manejo del CIN 2 morfológico

- El CIN 2 tiene una tasa de regresión apreciable de aproximadamente 50%. Esa posibilidad de regresión es mayor aún en mujeres menores de 25 años (64%).
- De optar por el tratamiento del CIN 2 se recomiendan procedimientos escisionales, aunque el tratamiento destructivo local (TDL) es aceptable.
- El motivo principal para diferir el tratamiento del CIN 2 es el riesgo potencial de parto prematuro después del tratamiento escisional, especialmente con escisiones con una profundidad mayor a 10 mm.

Conducta recomendada:

- Con posibilidad de realizar p16
 - CIN 2 p16 negativa: manejo del L-SIL
 - CIN 2 p16 positiva:
- < 25 años: control cito-colposcópico cada 6 meses por 2 años en ZT tipo 1 y 2 con posibilidad de seguimiento estricto (C II). Es aceptable el tratamiento escisional (especialmente cuando la preocupación sobre el cáncer supere la inquietud sobre los posibles efectos ante un futuro embarazo) (B II).
- ≥ 25 años: Con ZT tipo 1 y 2 el tratamiento escisional es preferible y el seguimiento es aceptable. Con ZT tipo 3: tratamiento escisional.
- Sin posibilidad de realizar p16: manejo como CIN 2 p16 positiva

Manejo del H-SIL (CIN 3)

- Siempre se recomienda el tratamiento del CIN 3 y la observación nunca es aceptable (A II), excepto durante el embarazo (A I).
- Se recomienda el tratamiento escisional, aunque el tratamiento destructivo local (TDL) es aceptable.
- El TDL es inaceptable en las siguientes circunstancias:
- Si la lesión se extiende y penetra en el conducto endocervical.
 - Cuando no se pueda abarcar toda la lesión
- Si la unión escamocolumnar no se visualiza: ZT tipo 3
- Ante discordancia cito colpo histológica o sospecha de invasión (E II)
- Si en la muestra del conducto endocervical se diagnostica CIN 2+ o CIN que no se puede clasificar
 - TDL con sustancias químicas (por ej.: ATCA)

Conducta Recomendada:

- Tratamiento escisional acorde con la zona de transformación 1, 2 o 3.
- La escisión recomendable deberá ser la necesaria para la eliminación completa de la lesión evitando la resección excesiva de tejido sano, reduciendo así los riesgos obstétricos.
- El compromiso de los márgenes se considera un factor de riesgo de persistencia / recurrencia.
- Con márgenes exocervicales comprometidos por H-SIL (con cepillado/legrado del conducto remanente negativo), el control es suficiente.

- Con márgenes comprometidos con H-SIL en las secciones laterales y/o en el vértice de la biopsia ampliada (margen endocervical) y/o con ECE positivo, se contemplan estas opciones:
- Seguimiento con citología (siempre con cepillado) y colposcopía cada 4-6 meses, y en caso de disponer de la prueba de HPV realizarla entre 6-12 meses post tratamiento
- · Repetir el procedimiento escisional
- La histerectomía total (HT) no es aceptada como primera elección de tratamiento del H-SIL (E II).

Se indica la HT con salpingectomía bilateral, para reducción de riesgo de cáncer de ovario, luego de una biopsia ampliada diagnóstica en casos seleccionados de:

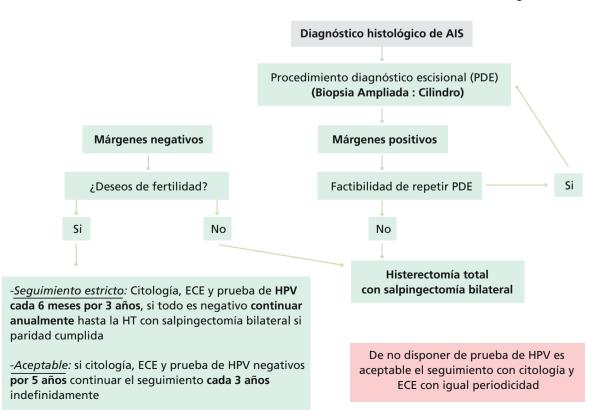
- recurrencia de H-SIL
- persistencia con re-conización no factible,

 imposibilidad de seguimiento y/o patología asociada.

Manejo del adenocarcinoma in situ histológico (AIS)

- El procedimiento escisional indicado es la conización cervical (cilindro).
- Es frecuentemente multifocal ("skip lesions"), por lo cual los márgenes negativos del cono no indican necesariamente la escisión completa de la lesión.
- El tratamiento de elección es la histerectomía en pacientes con paridad cumplida (B III).
- En pacientes con deseos de fertilidad se acepta la conización cervical con márgenes negativos (A II).

Algoritmo N° 5



A II B III

Seguimiento del H-SIL post tratamiento

- Por al menos 25 años.
- Seguimiento sugerido:
- Sin posibilidad de prueba de HPV: citología exo-endocervical y colposcopía cada 6 meses durante 2 años y luego seguimiento anual.
 - Con posibilidad de prueba de HPV:
- **Prueba de HPV o co-test** (prueba de HPV y citología): realizar entre los 6 y 12 meses.
- Prueba de HPV negativa o co-test negativo: control anual; luego de 3 pruebas de HPV o co-test negativos repetir prueba de HPV o co-test cada 3 años.
- Prueba de HPV (+) o co-test (+): Si una o ambas pruebas son positivas, realizar examen colposcópico y eventual biopsia.

- Prueba de HPV (+) con citología y colposcopía negativas: realizar seguimiento cito-colposcópico cada 6 meses por 2 años y luego control anual.
- La prueba de HPV (+) no implica por sí sola realizar un nuevo tratamiento.

Manejo de las lesiones histológicas del cuello uterino durante el embarazo

- L-SIL: evaluación citocolposcópica con eventual biopsia a las 6-8 semanas posparto/cesárea.
- H-SIL: no se indicará tratamiento específico durante la gestación. Sólo evaluación con citología y colposcopía cada 3 meses y eventual biopsia ante sospecha de invasión (A I). Reevaluar con citología y colposcopía no antes de 6 semanas posteriores al parto/cesárea.

SCORE DE RIESGO COLPOARGENTINA PARA LA TOMA DE DECISIONES (SAPTGIYC)

El siguiente es un score de riesgo de tener un H-SIL en los próximos 5 años, se basa en los antecedentes de la paciente y en los resultados del tamizaje actual.

Tratamiento Previo 25 años		HPV Previo entre 12 - 24 meses		HPV Actual		Citología actual			Total	
No	Si	Neg	Desconocido	Positivo	Neg	Positivo	Neg	Cambio Menor	Cambio	
(0)	(1)	(0)	(1)	(2)	(0)	_* (1)	(0)	(1)	Mayor (2)	

Puntaje	Manejo Clínico
6	Considerar tratamiento escisional inmediato
3-5	Colposcopía / Biopsia
2	Control en 1 año
1	Control en 3 años
0	Control en 5 años

^{*}Prueba de HPV actual positiva y todo el resto suma cero, si bien el score es de 1 el control se debe repetir en 1 año.

Bibliografía

- 1. Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud 2020. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Obstet Gynecol 2012.
- 2. Consenso de Nomenclatura Histológica para las Lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior. SAPTGIyC SAP SAC AIP (División Argentina) PNPCC (INC).
- 3. Consenso Tamizaje y metodología diagnóstica de lesiones precursoras del cáncer cervical en mujeres con VIH/SIDA. SAPT-GIyC.
- 4. Prevención 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. Ministerio Salud de la Nación / INC.
- 5. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2017 Ministerio de Salud de la Nación.
- 6. Guías de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC): Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado.(Año 2016)
- 7. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. Vaccines 2021, 9, 410.
- 8. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. Vaccine 2020 Sep 22; 38 (41):6402-09.
- 9. 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.
- 10. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet 298, 1205–1210 (2018).
- 11. Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico uterino. Medicina 2013;73:585-596.
- 12. Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 18. 168. American College of Obstetricians and Gynecologists. Ob- stet Gynecol 2016;128:e111–30.
- 13. Public Health Agency of Canada (PHAC): Canadian immunization Guide Human papillomavirus vaccine (2017).
- 14. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2018.
- 15. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2020.
- 16. Evidence regarding human papilloma virus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012 30 Suppl 5:F88-99.
- 17. 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 Nov 15;155(10):687-97, W214-5.
- 18. Evaluación de la investigación del VPH en la detección primaria

- de lesiones precancerosas cervicouterinas y de la inmunomarcación dual. Recomendación de Salud pública francesa (2019).
- 19. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res 2015
- 20. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. Lancet Glob Health 3 (2): e85-94, 2015.
- 21. Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. SAPTGIyC SOGIBA.
- 22. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-131.
- 23. Guías de Manejo de Sociedad Francesa de Colposcopía y de Patología Cérvico Vaginal (World Congress IFCPC 2020, India).
- 24. Guías de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC): Prevención Secundaria del cáncer de cuello del útero. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. (Año 2022).
- 25. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. Am J Obstet Gynecol 2022;226.e1-13
- 26. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Mar;132(3):266-71
- 27. Obstetric out- comes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;11(11):CD012847.
- 28. Risk of persistent or recurrent cervical neoplasia in patients with 'pure' adenocarcinoma-in-situ (AIS) or mixed AIS and high-grade cervical squamous neoplasia (cervical intra-epithelial neoplasia grades 2 and 3 (CIN 2/3): a population-based study. BJOG. 2018 Jan;125(1):74-79.
- 29. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. Obstet Gynecol. 2020 Apr;135(4):869-878.
- 30. WHO guideline for screening and treatment of cervical precancer lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization, 2021.
- 31. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial. Int. J. Cancer. 2022;150:461-471.
- 32. The IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase. Am J Obstet Gynecol 2021;225:278.e1-16
- 33. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. Lancet Oncol 2022;23:e385-92