

Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical

LAURA FLEIDER

HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

NATALIA SERBER

HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS «DR. COSME ARGERICH»

ESCUELA ARGENTINA DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Y COLPOSCOPÍA «PROF. DR. MIGUEL A. TATTI»

SILVIO TATTI

HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Resumen

El 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan por HPV a lo largo de su vida, siendo más frecuente en etapas tempranas. La mayoría de las veces son asintomáticas y más del 90 % se eliminan por el sistema inmunitario del huésped en los primeros dos años; sin embargo, el 10 % persisten y eventualmente culminan en lesiones malignas. Más del 90 % de los cánceres de cuello uterino en el mundo están causados por HPV. El 55 % se asocian a HPV genotipo 16, el 15 % al HPV genotipo 18; seguidos por los genotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 que engloban el 18 %. Para el manejo adecuado de las lesiones intraepiteliales (LIE) cervicales, es de suma importancia tener en claro la manera correcta y actualizada de cada método, las guías vigentes, y las utilidades de cada uno. El antiguo trípode diagnóstico clásico que consta de citología, colposcopia y biopsia está perdiendo vigencia, ya que a los métodos diagnósticos actualmente se incorporan las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular. El objetivo principal del tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino es evitar el cáncer, siendo las lesiones de

alto grado las de principal relevancia clínica. El cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa relevante de muerte en Argentina y Latinoamérica, siendo de vital importancia que los ginecólogos manejen adecuadamente los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, además de la adecuada implementación de programas nacionales de salud pública.

Palabras clave

HPV; lesiones intraepiteliales; neoplasias cervicales.

Objetivos de aprendizaje

- Utilizar en la práctica diaria correctamente los métodos diagnósticos de las LIE cervicales.
- Actualizarse sobre métodos de biología molecular e inmunohistoquímica y sus indicaciones.
- Conocer los fundamentos de los diferentes algoritmos diagnósticos.
- Adquirir herramientas para el tratamiento adecuado de las LIE del cuello uterino.

Introducción

El 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan por HPV a lo largo de su vida, siendo más frecuente en etapas tempranas. La mayoría de las veces son asintomáticas y más del 90 % se eliminan por el sistema inmunitario del huésped en los primeros dos años; sin embargo, el 10 % persisten, y eventualmente culminan en lesiones malignas.

A nivel mundial la prevalencia de la infección por HPV en mujeres sin anomalías cervicales es del 11-12 %. Aproximadamente el 5 % de los cánceres que afectan a los humanos están producidos por HPV, siendo la

mayoría en los países en vías de desarrollo. Más del 90 % de los cánceres de cuello uterino en el mundo están causados por HPV. El 55 % se asocian a HPV genotipo 16, el 15 % al HPV genotipo 18; seguidos por los genotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 que engloban el 18 %.

Para el manejo adecuado de las *lesiones intraepiteliales* (LIE) cervicales, es de suma importancia tener en claro la manera correcta y actualizada de cada método, las guías vigentes, y las utilidades de cada uno. El antiguo trípole diagnóstico clásico que consta de citología, colposcopia y biopsia está perdiendo vigencia, ya que a los métodos diagnósticos actualmente se incorporan las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular.

El objetivo principal del tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino es evitar el cáncer, siendo las lesiones de alto grado las de principal relevancia clínica.

Epidemiología de la infección por HPV

La incidencia mundial del cáncer de cuello de útero (año 2018) fue del 12 % (569.847 casos), de los cuales 56.187 casos corresponden al continente latinoamericano. Y la mortalidad del 6 % (311.365) por esta patología. En Argentina, según estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer, se diagnosticaron en el último año 4.484 casos y fueron reportadas 2.041 muertes. En las mujeres la segunda causa de mortalidad por cáncer es la del cuello uterino, luego del cáncer de mama. Es la primera en las mujeres entre 15 y 44 años. La distribución de los casos en las diferentes provincias es asimétrica: la mayor mortalidad se encuentra en Formosa, Misiones y Chaco; y la menor en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

La tasa ajustada por edad, por 100.000 habitantes, las podemos ver en las siguientes figuras (**FIGURA 1** y **FIGURA 2**):

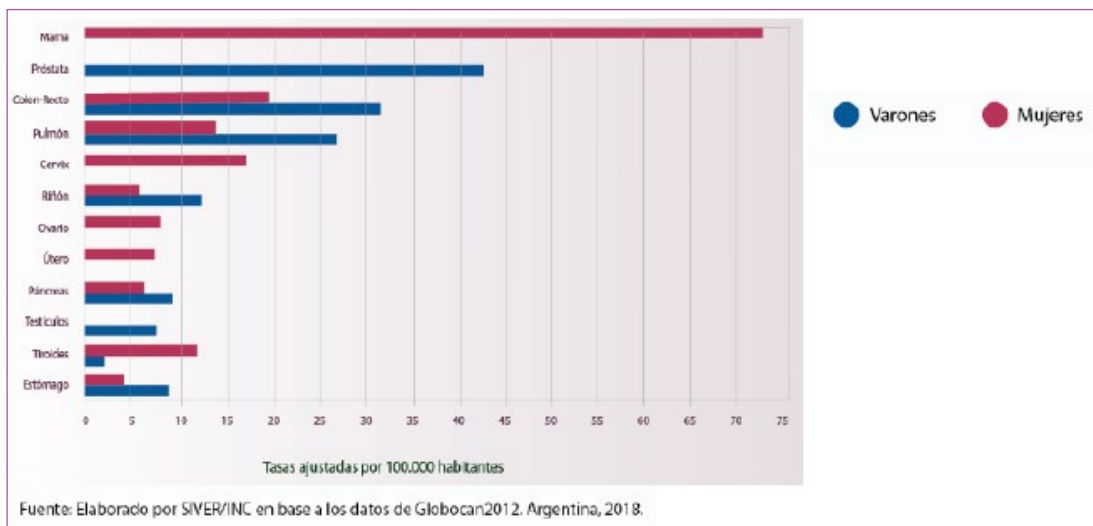


FIGURA 1. INCIDENCIA DE CÁNCER PARA LAS PRINCIPALES LOCALIZACIONES TOPOGRÁFICAS EN VARONES Y MUJERES ESTIMADAS POR LA IARC PARA ARGENTINA EN 2019. TASAS AJUSTADAS POR EDAD SEGÚN POBLACIÓN MUNDIAL POR 100.000 HABITANTES

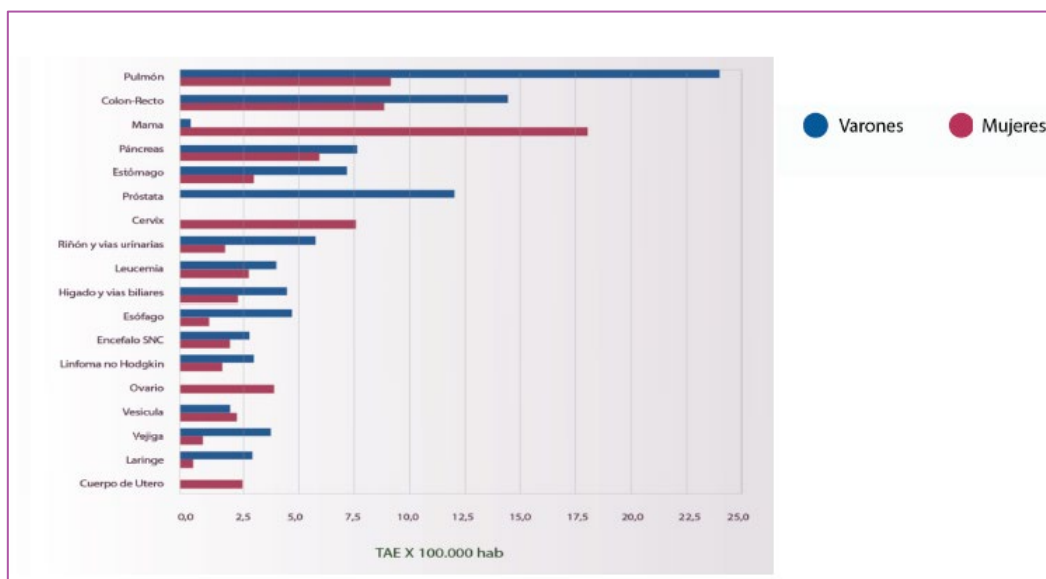


FIGURA 2. MORTALIDAD POR CÁNCER EN VARONES Y MUJERES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES. TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES. ARGENTINA, 2017

La mortalidad por jurisdicciones para el año 2017 (ajustadas por edad por 100.000 habitantes y ajustadas por quintiles), es la siguiente (FIGURA 3):

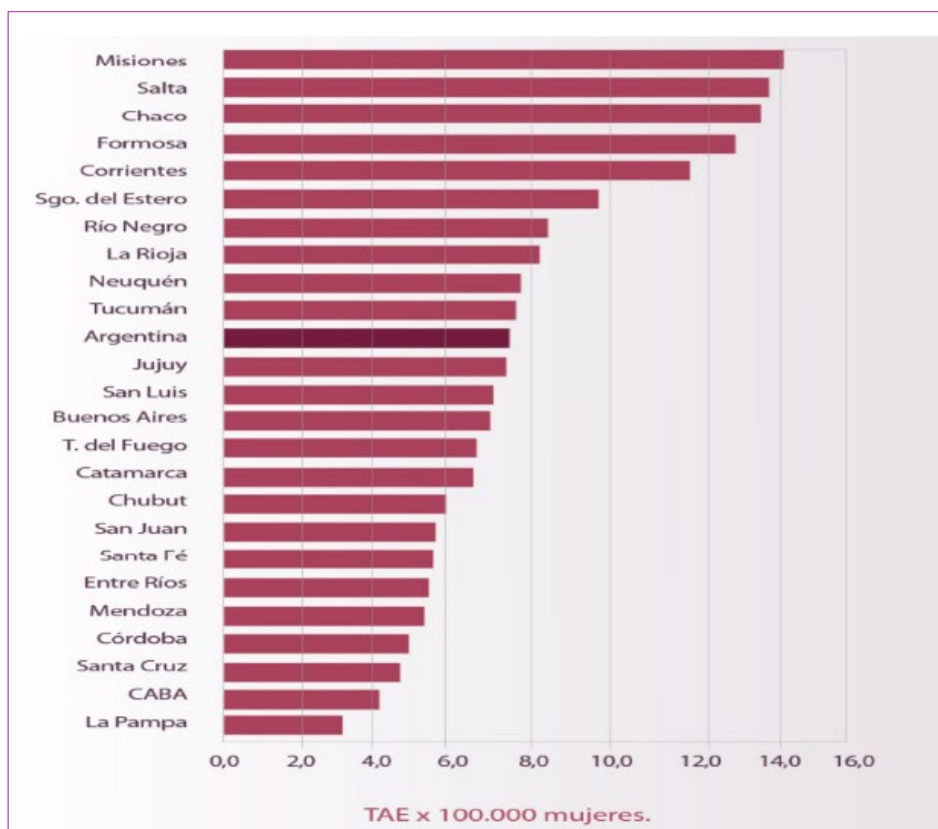


FIGURA 3. MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICOUTERINO EN MUJERES SEGÚN JURISDICIONES. TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES Y TASAS AGRUPADAS EN QUINTILES DE MORTALIDAD. ARGENTINA 2017

A su vez, el HPV es responsable de la génesis del cáncer anal (90 %), vulvar (20-50 %), vaginal (60-65 %), pene (40-50 %), cabeza y cuello (30-60 %). El tipo de HPV más frecuente en el cancer de cuello uterino es el 16, seguido por el 18.

Historia natural de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino

La historia natural de la infección por HPV ha sido evaluada por estudios prospectivos controlados, básicamente podemos hablar de tres eventos: progresión, persistencia y regresión. El primer estudio fue

publicado en el año 1993 por **OSTÖR** (TABLA I), donde observó la libre evolución de neoplasias intraepiteliales (CIN 1, CIN 1, CIN 3).

	REGRESIÓN	PERSISTENCIA	PROGRESIÓN A CIN III	PROGRESIÓN A INVASIÓN
CIN I	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN II	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN III	32 %	< 56 %	-	> 12 %

TABLA I. HISTORIA NATURAL DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES, OSTÖR 1993

Si bien estudios posteriores arrojaron resultados similares (sin saber con exactitud el porcentaje de progresión a invasión por cuestiones éticas), la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino en cada paciente depende de factores del huésped y virales. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones por HPV de alto riesgo no progresan a cáncer y resuelven espontáneamente en uno a dos años, dependiendo del equilibrio entre persistencia y *clearence* viral. Continúa siendo controversial si con el *clearence* viral ocurre una eliminación completa o el virus permanece en niveles por debajo de lo indetectable.

La infección persistente es un prerrequisito para el desarrollo posterior de una lesión intraepitelial de alto grado. El tiempo desde que se produce la infección y que se desarrolla una lesión maligna es de 10 a 20 años. Existe una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer HPV relacionado en pacientes con inmunocompromiso (HIV, trasplante de órganos), síndromes genéticos (hipogamaglobulinemia), tabaquismo, el comportamiento sexual y el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años.

Citología

La sensibilidad de la citología como método diagnóstico de lesiones intraepiteliales es de moderada a baja (40-50 %). Es por eso que su repetición con cierta frecuencia se ha utilizado como estrategia de tamizaje poblacional. Desde la clasificación numérica de Papanicolau han existido múltiples modificaciones, la clasificación actual utilizada para elaborar los informes citológicos es Bethesda 2001, su principal característica consiste en que se enfoca en la condición biológica de la lesión, creando un sistema binario para catalogar anomalías. Las categorías que incluye son las siguientes:

1. Adecuación de la muestra: es considerada como la calidad del extendido, por ende un componente de garantía del Sistema Bethesda. Mantiene los términos «satisfactoria» e «insatisfactoria para la evaluación», pero elimina «satisfactorio pero limitado por...» de la clasificación anterior debido a que el término se consideró confuso y llevó a la repetición de citologías innecesarias.

- *Muestra satisfactoria:* considera una celularidad adecuada entre 8.000 a 12.000 células escamosas bien visualizadas para frotis convencional y 5.000 células escamosas de base líquida para preparativos. Se realiza una anotación que se haga respecto a la presencia o ausencia de células endocervicales o elementos de la zona de transformación.
- *Muestra insatisfactoria:* más del 75 % de las células epiteliales se encuentran cubiertas por leucocitos y no puede ser visualizadas, o por algún motivo no puede ser procesada (ejemplo, vidrios rotos).

2. Clasificación general: es un componente opcional, diseñada para fácil interpretación de los resultados. Incluye:

- Negativo para LIE o malignidad (NILM)
- Células epiteliales anormales
- Otros

3. Interpretación/Resultado:

- *Negativo para LIE o malignidad (NILM):* significa que la muestra fue satisfactoria para su evaluación y no se identificó la presencia de células sospechosas de lesiones por HPV. Incluye los cambios infecciosos (trichomonas vaginalis, cándidas, actinomyces, vaginosis bacteriana, herpes virus) y modificaciones reactivas (atrofia, radiaciones, cambios asociados a dispositivos intrauterinos).
- *Anormalidades de las células epiteliales:* el objetivo principal de la citología es la detección de estas células, en particular de los cambios mayores.
- **Células pavimentosas**
 - **Células escamosas atípicas (ASC)**
 - *Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US):* es considerado un cambio citológico menor. El patólogo no puede definir si se encuentra frente a una lesión intraepitelial o cambios reactivos. Entre un 5 y 17 % terminan siendo una lesión histológica de alto grado.
 - *Células escamosas atípicas, no es posible descartar una LIE de alto grado (ASC-H):* dentro de los cambios citológicos mayores. Es de suma importancia la evaluación colposcópica de estas pacientes, ya que tiene un Valor

predictivo positivo intermedio entre ASC-US y HSIL para una lesión de alto grado histológica.

- **Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL):** cambio citológico menor. Se refiere a una lesión productiva, no transformante. Comprende los términos displasia leve/CIN 1/HPV. 15-25 % de los casos se correlacionan con una histología de alto grado.
- **Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL):** verdadera lesión transformante. Cambio citológico mayor. Incluye los términos: displasia moderada/severa/CIN 2-3/carcinoma *in situ*.
- **Carcinoma escamoso**
- **Células glandulares**
 - **Células glandulares atípicas (ACG):** se asocian en un 10 al 39 % con lesiones histológicas de alto grado (escamosas o glandulares).
 - **Células glandulares atípicas a favor de neoplasia (ACG favor neoplasia)**
 - **Adenocarcinoma in situ (AIS)**
 - **Adenocarcinoma**
- **Otros:** informar presencia de células endometriales solo en mujeres mayores de 40 años, que aunque son benignas pueden estar relacionadas con patología.

4. Sugerencias: es opcional, indicaciones útiles para el paciente y médico.

Colposcopia

La colposcopia se refiere al examen del cuello uterino, la vagina y vulva mediante el uso de un colposcopio luego de la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Su principal utilidad es detectar lesiones y dirigir el sitio a biopsiar según un gradiente de sospecha. Un epitelio aceto blanco refleja el incremento de la densidad nuclear producida por la coagulación reversible de las proteínas. Un epitelio normal tiene uniones estrechas intercelulares que no permiten el pasaje del ácido acético. Las células con lesiones intraepiteliales, en cambio, permiten que el ácido acético penetre en el estrato basal en el bajo grado (reflejándose en imágenes más tenues), y en todo el espesor en el caso de alto grado (formando imágenes con mayor relieve y persistentes).

La nomenclatura actual sobre la terminología colposcópica, es la que rige desde el Congreso Mundial de Río de Janeiro de 2011 de la Federación Internacional de la Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC). A continuación nos referiremos solo a la del cuello uterino. Esta nomenclatura se destaca y diferencia de las previas por varios puntos:

- Engloba a todo el tracto ano-genital: cuello, vaginal, vulva, ano.
- Elimina los términos *satisfactoria* e *insatisfactoria*, acorde a la visualización de los fondos de saco vaginales y la unión escamo columnar.
- Tiene en cuenta dos nuevas variables para la evaluación general:
 - *Adecuada* o *Inadecuada* (se debe especificar por qué no se ve el cuello en su totalidad, por ejemplo, sangrado, prolapso de paredes vaginales, etc.)
 - *Visibilidad de la unión escamo columnar* (UEC): puede ser completamente visible, parcialmente visible o no visible; dando

origen a los tres tipos de Zona de Transformación (ZT) (FIGURA 4, 5 y 6):

- **ZT 1:** UEC exocervical y completamente visible
- **ZT 2:** UEC con un componente endocervical, aunque completamente visible
- **ZT 3:** UEC con un componente endocervical, no visible

Los términos «adecuada» y «visibilidad de la unión escamo columnar» no son mutuamente excluyentes. Una colposcopia puede ser «adecuada» con una «unión escamo columnar no visible».

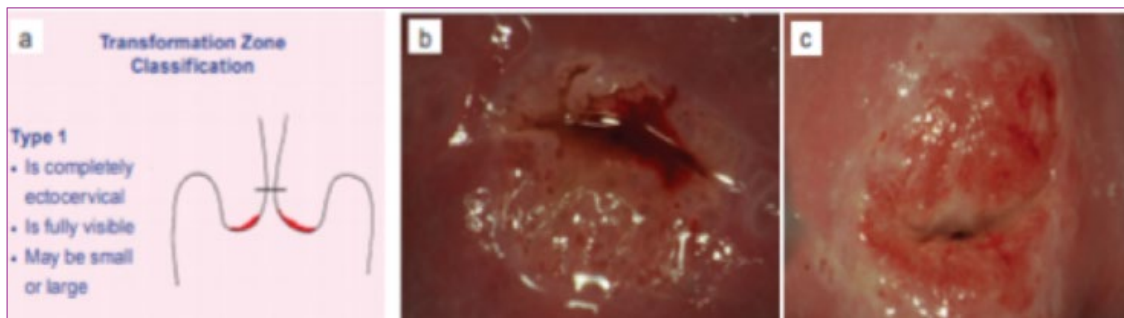


FIGURA 4. A: ESQUEMA ZT 1; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 1



FIGURA 5. A: ESQUEMA ZT 2; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 2



FIGURA 6. A: ESQUEMA ZT 3; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 3

Hallazgos colposcópicos normales:

- Epitelio escamoso original: maduro o atrófico
- Epitelio columnar: ectopia
- Epitelio escamoso metaplásico: quistes de Naboth y/o aberturas glandulares
- Deciduosidad del embarazo

Hallazgos colposcópicos anormales que se deberá describir:

- La localización de la lesión, que toma dos variables:
 - Ubicación según las agujas del reloj
 - Dentro o fuera de la ZT: está demostrado que la ubicación de la lesión dentro de la ZT se comporta como mayor predictor de lesión de alto grado (OR 8,60, IC95 % 1,2-63,4)
- El tamaño de la lesión también tiene un valor predictivo para lesiones de alto grado histológico (OR 3,6, IC95 % 2,1-3,6), es por eso que en la nomenclatura se incluye el número de cuadrantes cervicales que ocupa la lesión y el porcentaje de compromiso del cuello uterino.

Las imágenes anormales se clasifican en:

Grado 1 o menor: por lo general se correlacionan con lesiones histológicas de bajo grado

- Epitelio acetoblanco delgado
- Borde irregular
- Mosaico fino
- Puntillado fino

Grado 2 o mayor: fuerte relación con lesiones de alto grado

- Epitelio acetoblanco denso, con aparición rápida
- Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados
- Mosaico grueso
- Puntillado grueso
- Signo del límite del borde interno: fuerte demarcación entre un epitelio acetoblanco delgado y otra zona densa dentro de la misma lesión.
- Signo de la cresta: protuberancia opaca en el área de un epitelio blanco dentro de la ZT.

No específicos: dentro de este apartado se incluyeron hallazgos que pueden corresponder tanto a una lesión de alto o bajo grado, incluso normales.

- Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis): el 25 % pueden contener una lesión de alto grado.
- Erosión
- Test de Schiller positivo/negativo: la tinción de lugol ha mostrado escasa fiabilidad, no se recomienda su uso rutinario. Nos será útil en el caso de tener que delimitar una lesión vaginal, o previo a un

procedimiento escisional en el caso de no contar con guía colposcópica.

Sospecha de invasión:

- Vasos atípicos
- Signos adicionales: vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.

Hallazgos varios:

- ZT congénita
- Condiloma
- Pólipo (exocervical/endocervical)
- Inflamación
- Estenosis
- Anomalías congénitas, post tratamiento, endometriosis

La Nomenclatura de la IFCPC 2011 agrega como principal novedad a los diferentes tipos de tratamientos escisionales del cuello uterino, acordes al tipo de la ZT (Escisión tipo 1, 2 y 3) T (FIGURA 7). Esta diferenciación de las escisiones se basa en la necesidad de que al referir que se le hizo una escisión a la paciente, se tenga una mejor noción de la profundidad de la pieza escindida, ya que varios estudios han demostrado que el tamaño de la escisión tiene implicancias en el futuro obstétrico de la paciente. Surgiendo la importancia de estandarizar las dimensiones de la muestra extirpada (FIGURA 8):

- **Largo:** distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno.
- **Grosor:** la distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada.

- **Circunferencia** (opcional): es el perímetro de la muestra.

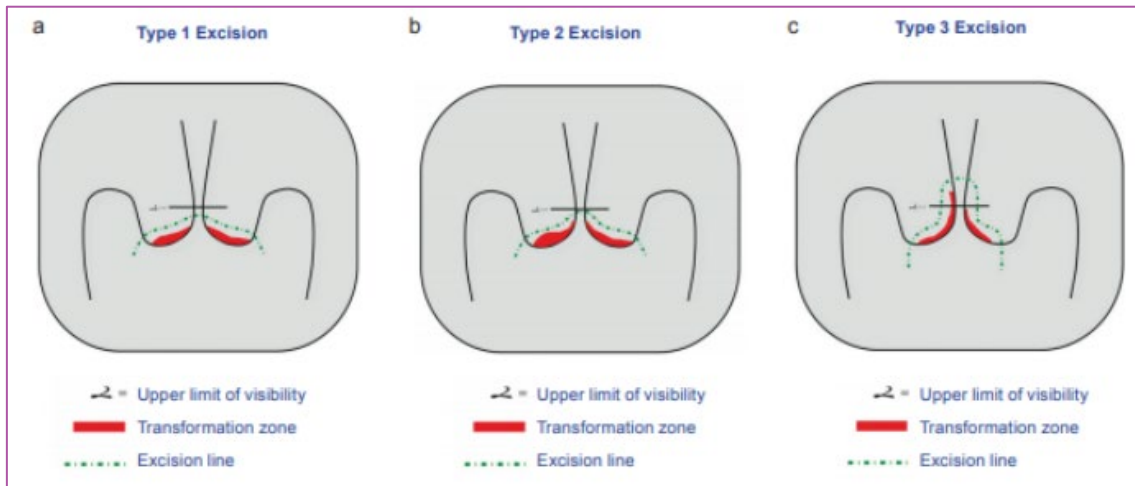


FIGURA 7. TIPOS DE ESCISIÓN. A: TIPO 1; B: TIPO 2; C: TIPO 3

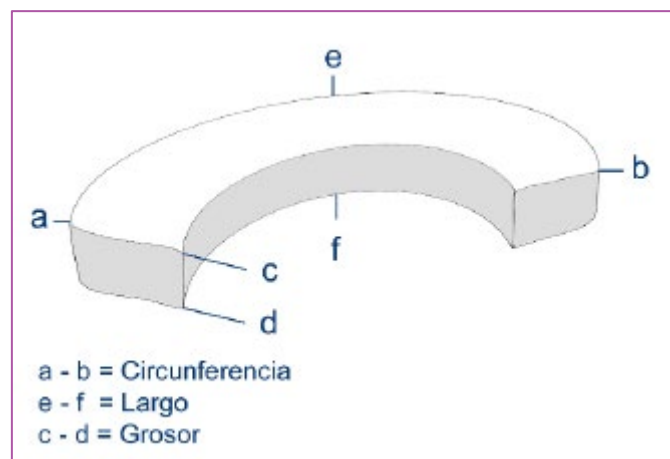


FIGURA 8. DIMENSIONES DE LA PIEZA

La impresión colposcópica requiere confirmación histológica para precisar un diagnóstico, la sensibilidad de la colposcopia para CIN 2+ es del 70 %, y varía según la cantidad de biopsias realizadas (68 % para una biopsia, 81 % para dos biopsias, 83 % al tomar tres biopsias). Es por eso que se recomienda realizar más de una biopsia, en lo posible lo más cerca de la UEC.

Es de suma importancia el estudio del canal endocervical con una ZT3 con colposcopia normal o con una lesión que penetra en el canal cervical, o ante la sospecha de lesiones glandulares. Las maneras de estudiar el conducto comprenden el cepillado endocervical (método más sensible), el legrado endocervical o enviar el cepillo en formol.

Histología e inmunohistoquímica

El cuello uterino está compuesto por tres epitelios: un *epitelio escamoso estratificado* no queratinizado exocervical y una hilera de *epitelio cilíndrico mucíparo endocervical*, y un *epitelio metaplásico*, que corresponde a la ZT colposcópica; siendo sus células inmaduras un terreno propicio para la replicación viral y desarrollo de ambos tipos de lesiones.

La clasificación histológica que se utiliza actualmente en Argentina (Consenso 2015) y en el mundo, conserva el concepto binario de Bethesda 2001, que a pesar de haber sido creado para la citología, fue adoptado por la OMS en el 2014 en la clasificación de tumores y precursores del tracto genital femenino. Mantiene las recomendaciones del proyecto LAST 2012 (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) de adoptar un sistema dual, que permita mejorar la comunicación entre citólogos, patólogos, ginecólogos, proctólogos y dermatólogos. Esta manera de unificar las lesiones precursoras en L-SIL y H-SIL también mejora la reproducibilidad diagnóstica, la concordancia entre patólogos, elimina confusiones con respecto al manejo de lesiones *borderline* como el CIN 2 y permite establecer conductas terapéuticas precisas.

El consenso considera dentro de las lesiones escamosas del cuello uterino:

Epitelios escamosos anómalos (EAND): son alteraciones del epitelio pavimentoso que no llegan a configurar un cuadro de lesión intraepitelial. Se pueden deber a:

- Alteraciones en el contenido de glucógeno (hipo o aglucogenia)
- Alteraciones en la queratinización (hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperparaqueratosis, disqueratosis)
- Alteraciones en el espesor epitelial (acantosis, hiperplasia basal, atrofia)
- Alteraciones inflamatorias/reactivas (espongiosis, exocitosis leucocitaria, regeneración)

Si estas mismas alteraciones se observan en mucosa de la Zona de Transformación se denominan *epitelios metaplásicos anómalos*.

Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL):

- **L-SIL:** incluye al condiloma (plano y acuminado) y al CIN 1 (displasia leve). Corresponde a una infección productiva por HPV, con riesgo bajo de progresión a carcinoma. Histológicamente se caracterizan por presentar koilocitosis, bi o multinucleación, disqueratosis, con o sin hiperplasia de la capa basal y figuras mitóticas. Es optativo, a criterio del patólogo, especificar entre paréntesis si se trata de un condiloma sin displasia o CIN 1. Con un criterio morfológico observamos que las alteraciones celulares se encuentran sólo en el tercio inferior del epitelio.
- **H-SIL:** dentro de estas lesiones se incluye al CIN 2 (displasia moderada) y al CIN 3 (displasia intensa/carcinoma *in situ*). Corresponde a lesión intraepitelial escamosa con riesgo significativo de desarrollar un carcinoma invasor si no se trata.

Histológicamente se caracterizan por presentar hiperplasia del estrato basal, pérdida de la polaridad celular, atipia citológica y figuras de mitosis atípicas. Con un criterio morfológico observamos que en el CIN 2 estas alteraciones se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio y el mismo conserva la maduración superficial y koilocitosis. En el CIN 3, las alteraciones comprenden todo el espesor epitelial y la koilocitosis es mínima o ausente. Es conveniente especificar entre paréntesis si se trata de un CIN 2 o de un CIN 3, debido a que esta separación puede implicar una conducta diferente.

El consenso avala las recomendaciones del LAST frente a un CIN 2 morfológico (H&E); utilización de técnicas de inmunohistoquímica con marcación con proteína p16. La entrada a la fase G1 en el ciclo celular normal se ve controlada en parte por p16ink4a, que mediante una retroalimentación negativa inhibe la actividad de la ciclinaD/cdk, previniendo la sobreexpresión de E2F (factor de transcripción). La positividad de p16 indica el bloqueo indirecto del oncogén pRb, considerándose ante una marcación positiva fuerte y difusa «en bloque» (H-SIL). Aporta un criterio biológico a la clasificación histológica de las lesiones, considerándose al CIN 2 p16+ dentro de las lesiones transformantes junto al CIN 3. Su significado clínico es la persistencia e integración viral al genoma de la célula huésped.

El uso de esta herramienta diagnóstica se recomienda para las siguientes situaciones:

- Diagnóstico diferencial entre una lesión precursora y una lesión simuladora de SIL (metaplasia inmadura, epitelios atróficos, cambios reactivos).

- Determinar si un CIN 2 se va a comportar como una lesión de bajo grado o una de alto grado según su resultado sea negativo o positivo respectivamente.
- En los casos en los que hay desacuerdo entre patólogos para el diagnóstico de CIN2.
- Cuadros histológicos menores de un CIN 1 en los que haya riesgo de perderse una lesión de alto grado, es decir aquellas que tienen una citología previa de H-SIL, ASC-H, ASC-US/HPV 16+ o ACG.

Por último dentro de las lesiones escamosas se describe al *carcinoma superficialmente invasor del cuello uterino* (SISCCA), definiéndose como una lesión invasora que no es visible macroscópicamente, debe tener una profundidad de invasión menor o igual a 3 mm, medida desde la membrana basal del punto de origen, con una extensión horizontal menor o igual a 7 mm, y que haya sido completamente extirpada (biopsia ampliada, resección con asa, conización). Su definición no incluye el número de focos, ni el compromiso linfovascular. En este punto debemos mencionar que esta definición ha sido reemplazada por la Estadificación del Cáncer de Cuello Uterino publicada por FIGO 2018, que equipara al SISCCA con el Estadio IA1, no teniendo en cuenta la extensión horizontal de la lesión, siendo esta la más difícil de determinar por el patólogo.

Dentro de las lesiones glandulares, se describen:

Epitelios glandulares anómalos: son alteraciones del epitelio glandular que no llegan a configurar un adenocarcinoma *in situ* pero que frecuentemente traen problemas diagnósticos. Comprenden las siguientes lesiones:

- Alteraciones en el contenido de mucina

- Cambios regenerativos y/o reparativos
- Cambios inflamatorios
- Metaplasias tubo-endometrioides
- Hiperplasias glandulares (hiperplasia microglandular, hiperplasia lobular, hiperplasia difusa laminar)
- Endometriosis
- Reacción Arias Stella
- *Tunnel clusters* (racimos de túneles)
- Restos mesonéfricos
- Endocervicosis

Lesiones intraepiteliales glandulares - Adenocarcinoma *in situ* (AIS): el AIS se considera actualmente el único precursor reconocido de los adenocarcinomas invasores. Histológicamente hay preservación de la arquitectura glandular normal, afecta todo o parte del epitelio y la profundidad de la lesión no va más allá de las criptas. Se observa transición abrupta entre el epitelio normal y el atípico. El patrón arquitectural intraglandular puede ser de tipo cribiforme, papilar, o con brotes. Hay pérdida o disminución de mucina intracitoplasmática. Aumento del tamaño nuclear, cromatina gruesa, nucléolo pequeño, único o múltiple. Aumento de la actividad mitótica con presencia de mitosis apicales (mitosis flotantes). Se reconocen cuerpos apoptóticos en 70 % de los casos. Los distintos tipos histológicos son similares a sus variantes invasoras (usual o endocervicoide/endometrioides/intestinal/smile/neuroendocrino con células de Paneth/seroso/células claras).

Adenocarcinoma microinvasor: la microinvasión es un término muy controvertido en patología glandular. La FIGO acepta los mismos parámetros que para las lesiones escamosas al definir los estadios

iniciales de la invasión. No obstante la literatura sugiere también consignar las medidas, dejando al criterio del clínico los procedimientos posteriores. Según la OMS los criterios de invasión temprana serían:

- Glándulas o nidos de células que infiltran francamente el estroma
- Glándulas atípicas más allá del terreno glandular normal
- Glándulas neoplásicas más complejas que en el AIS o con reacción desmoplásica perilesional
- Células sueltas con abundante citoplasma eosinófilo (de aspecto escamoso) que gotean en el estroma

Es importante aclarar que la medición de estas lesiones se realiza a partir de la membrana basal más próxima preservada.

Métodos de biología molecular

En los últimos años los diversos tests de detección de HPV han sido incorporados a los diferentes programas de tamizaje tanto nacionales como internacionales. Los test de HPV que detectan presencia de ADN viral aprobados por la ANMAT en Argentina son la Captura de Híbridos de segunda generación (HC2®), y Cobas 4800®; tienen una alta sensibilidad pero son poco específicos, no son capaces de discriminar entre una infección transitoria y transformante, por eso al ser positivos necesitan de la especificidad de la citología para definir qué pacientes serán derivados a colposcopia.

HC2® consta de sondas de ARN correspondientes a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59 y 68. Al exponerse las sondas con la muestra cervical o vaginal de la paciente, se forman híbridos ADN viral-ARN sonda, que luego es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico. El revelado de los híbridos se realiza por la acción de un sustrato

quimioluminiscente. Es un método semicuantitativo, tomando como punto de corte 1.0 pg/ml, corresponde a 5.000 copias virales/por ensayo.

HC2® ha sido incorporado en el Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación) para el tamizaje de mujeres mayores de 30 años en el año 2011. La última actualización del año 2015 (FIGURA 9) recomienda tamizar de forma conjunta con test de HPV y citología, y solo leer las citologías de las mujeres en la que el test resulte positivo. Al ser negativo el test de HPV basándose en que el VPN del mismo es cercano al 100 % y que se mantiene elevado durante el tiempo, debe repetirse a los 5 años. Si el test es positivo, pero luego la citología resulta negativa recomiendan repetir el test a los 18 meses, justificándose en que el riesgo de detectar un CIN2+ en estas pacientes ronda entre 2,4 al 5 %, y durante el seguimiento suelen negativizar el test de HPV. Si a los 18 meses se obtienen los mismos resultados, se procederá a un nuevo control en los 18 meses posteriores, si en cambio negativiza el test, serán revaluadas en 5 años. En todos los casos si el test de HPV resulta positivo y en la citología los hallazgos son anormales (ASC-US+), la paciente será derivada a colposcopia, eventual biopsia de imágenes anormales. En las guías también recalcan la importancia del estudio del conducto endocervical en el caso de una citología con cambios mayores (ASC-H/HSIL) en una paciente con una ZT3 en la colposcopia. Para el caso de citologías ACG/AIS recomiendan el estudio del canal endocervical y la realización de una ecografía transvaginal para el estudio del endometrio.

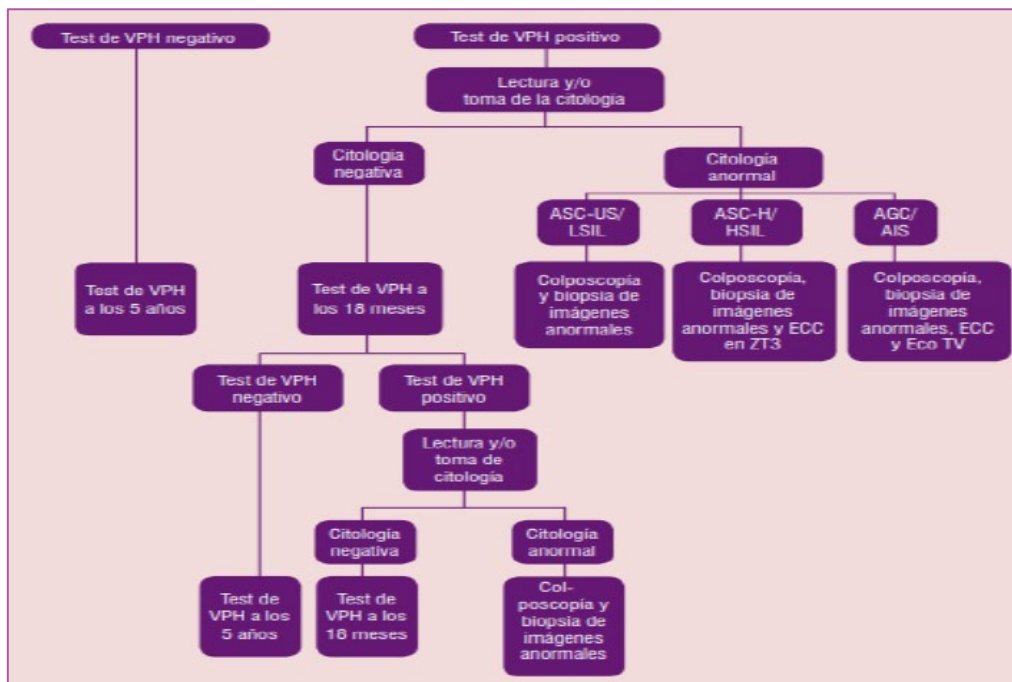


FIGURA 9. TAMIZAJE DE MUJERES DE 30 AÑOS Y MAS CON TEST DE HPV (GUÍAS PNPCC 2015)

El test de Cobas 4800® se basa en la amplificación de un fragmento del gen de L1 (codifica una proteína de la cápside del VPH) mediante una técnica de PCR en tiempo real.

El test de Cobas 4800® fue validado en el estudio ATHENA para la detección de 14 tipos de VPH de alto riesgo, e individualmente a los dos tipos más frecuentes (16 y 18). En este estudio se determinó que la sensibilidad para la detección de HSIL de Cobas 4800® es del 92 %, y al adicionar la citología se eleva a un 96,7 %. Tiene una sensibilidad analítica mayor que CH2®, ya que detecta presencia de HPV en la muestra de cinco copias virales. A su vez tiene un control interno, lo que disminuye los falsos negativos de la prueba.

Las indicaciones actuales del uso de test moleculares que detectan ADN del VPH (CH2® y Cobas 4800®) incluyen el triage para citologías ASCUS, el tamizaje primario, la genotipificación de los tipos 16 y 18 (solo con Cobas 4800®), resolución de discrepancias diagnósticas, y seguimiento de

pacientes con HSIL luego del tratamiento con el fin de predecir persistencia y recurrencia.

Dentro de los intentos por mejorar la baja especificidad de HC2®, ha sido en estudios que demuestran cómo el uso de p16/Ki-67 (Kit CINtec® PLUS Cytology) en la citología tienen una sensibilidad y especificidad más alta que este test para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado (S 93 % vs 85 % - E 76 % vs 14 %). Ki-67 es una proteína nuclear presente en las células solo en fase replicativa, sugiriendo su positividad un funcionamiento anormal del ciclo celular. La detección con la técnica de p16 con Ki-67 en simultáneo en una única célula del extendido citológico es indicador de la presencia de una infección transformante, con la que se logró disminuir la variabilidad interobservador para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado. A su vez, se ha demostrado una reducción mayor en la cantidad de mujeres que requirieron ser derivadas a colposcopia con el uso de p16-ki67 en citología al compararse con HC2®. Esto se explica porque en las mujeres jóvenes hay una mayor cantidad de infecciones virales transitorias por cepas de alto riesgo, en donde el virus se encuentra en su estado episomal, sin desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado, que si son detectadas por los métodos moleculares, sin embargo no tendrían implicancia clínica. El uso actual de la tinción dual con p16/ki-67 es como triage en los extendidos citológicos con resultado de ASC-US y L-SIL con moderada discariosis para definir la presencia de lesiones de alto grado, así como en las pacientes HPV positivas con citología negativa.

Algoritmos de manejo de lesiones intraepiteliales de bajo grado de cuello uterino

El diagnóstico de L-SIL es muy frecuente en la práctica cotidiana del ginecólogo, aunque la mayoría son causados por virus de alto riesgo, gran parte de ellos son autolimitados, y un 90 % se habrán hecho el *clearence* viral luego de dos años. Considerándose al L-SIL como una infección productiva, con el virus en su estado episomal. Es por eso que la conducta general las lesiones cervicales de bajo grado es el seguimiento.

Veremos a continuación las recomendaciones de las diferentes guías vigentes: las Guías de Manejo 2015 Citología Anormal y Lesiones Intraepiteliales Cervicales (SAPTGLyC-SOGIBA) recomiendan iniciar el tamizaje a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales (excepto que la paciente presente factores de riesgo que ameriten adelantar el inicio). Los intervalos de tamizaje recomendados son: hasta los 29 años incluso con citología anual y luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada 3 años. A partir de los 30 años luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, podrá continuar con citología cada 3 años hasta los 69 años. Si se dispone de test de HPV, el mismo puede usarse combinado con la citología cada 5 años o solo cada 3 años.

Las diferentes modalidades de tamizaje propuestas son: sólo citología (**FIGURA 10**): en este caso ante una citología con cambios menores (ASCUSLSIL), se recomienda derivar a la paciente a colposcopia. Esto se fundamenta en el estudio ALTS, en donde se detectó una prevalencia de CIN 2+ del 12 al 17 % en la colposcopia luego de un L-SIL citológico. Si la ZT es tipo 1 o 2 sin imagen colposcópica o grado 1, se podrá hacer un control cito-colposcópico semestral. Luego de dos controles negativos la paciente

vuelve al control habitual. Si la ZT es tipo 3 sin imagen anormal colposcópica es muy importante estudiar el conducto endocervical. En todos los casos si se observa una imagen grado 2 se deberá realizar una biopsia dirigida. Ante una citología ASCUS con colposcopia negativa en una paciente de 30 años o más si se encuentra disponible se puede realizar un test de HPV. Una de las principales conclusiones del estudio ALTS fue que en las pacientes mayores de 29 años con citología ASCUS y un test de HPV positivo tiene sensibilidad del 94 % para CIN 3, debiendo ser derivadas a colposcopia, la situación contraria ocurre si el resultado del test sea negativo, permitiendo solo realizar un seguimiento a estas pacientes.

En las pacientes postmenopáusicas siempre que se obtenga una citología anormal sin imagen colposcópica, se debe mejorar el trofismo con estrógeno-terapia local y reevaluar la colposcopia.

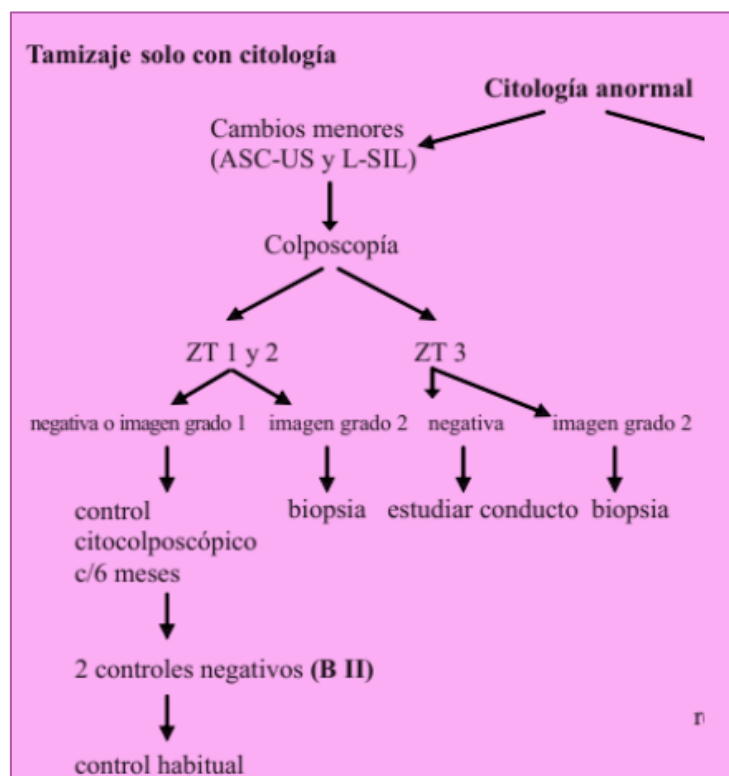


FIGURA 10. MANEJO DE CITOLOGÍA CON CAMBIOS MENORES (GUÍAS SAPTGIYC-SOIGIBA 2015)

Citología y evaluación colposcópica (cuello, vagina, vulva, perineo y periano) en el mismo momento (modalidad no validada clínicamente): ante una citología positiva con colposcopia negativa los algoritmos se equiparan a los de solo citología. Si la citología es negativa pero observo una imagen grado 1 en la colposcopia la paciente puede continuar en control anual, si hay una imagen grado 2 o sospecha de invasión se deben biopsiar.

El test de HPV y co-test son las otras dos modalidades de tamizaje; ya han sido explicadas por el PNPCC 2015 donde se han extendido los intervalos para el test de HPV por su alto VPN.

En el caso de realizarse el diagnóstico histológico de L-SIL (CVP-CIN 1) se realizará un seguimiento cito-colposcópico semestral por dos años. Excepto en las siguientes situaciones, que se deberá realizar tratamiento:

- Falta de adherencia al seguimiento.
- Tabaquismo: además del daño directo de la nicotina en el ADN de las células, produce alteraciones en el funcionamiento tanto de la inmunidad innata como adquirida: disminuye IL1B-IL6-TNFA, aumenta IL1RA-IL10, aumenta linfocitos T reguladores, disminuye las células NK y linfocitos TH1.
- Compromiso inmunológico: trasplantadas, HIV positivas, corticoterapia crónica: el principal control de la infección por el virus del HPV está dado por la respuesta de los linfocitos T CD4+ (linfocitos T helper 1), que conduce al aumento del *clearance* viral. La falla en el desarrollo de una respuesta mediada por células T resulta en una infección persistente, y aumenta la probabilidad de evolucionar a una lesión de alto grado, y luego al cáncer.
- Antecedentes de tratamientos de H-SIL en el tracto genital inferior.

Además de las situaciones ya mencionadas en las guías, debemos considerar:

- La discordancia cito-colpo-histológica: el CVA puede considerarse una causa de ella (se encuentra en hallazgos varios en la clasificación de la IFCPC). Otro motivo para tratar al condiloma acuminado es su alta tasa de infectividad, y que puede coexistir en la base de la lesión con H-SIL). Otra causa es una lesión colposcópica grado 2 con una citología cambio menor, o pacientes con CIN 1, teniendo una citología previa ASC-H, ACG, H-SIL.
- Lesiones muy extensas, en cuatro cuadrantes pueden coexistir con una lesión de alto grado hasta en un 10 % de los casos.
- El agravamiento de la lesión durante el seguimiento.
- Persistencia de la lesión a los 2 años.
- Tener en cuenta la edad de las paciente, por la alta tasa de regresión en pacientes jóvenes. En las pacientes menores de 25 años el *clearance* de la infección por HPV es muy alto, en el estudio ALTS observaron que de 187 mujeres de entre 18-22 años con LSIL el 61 % regresaron en el primer año y el 91 % al tercer año.

Desde la División Ginecología del Hospital de Clínicas «José de San Martín», según la evidencia publicada internacionalmente, recomendamos en pacientes con diagnóstico de LSIL (FIGURA 11): mayores de 25 años, inmunosuprimidas, con factores de riesgo, falta de adherencia al seguimiento o persistencia de la lesión por 2 años realizar un tratamiento destructivo local (TDL). En pacientes con discordancia cito-colpo-histológica o sospecha de mayor lesión se deberá realizar un procedimiento diagnóstico escisional (PDE) especialmente en aquellas

pacientes con ZT3 o conducto positivo para HSIL (el conducto positivo para L-SIL no cambia la conducta si todo concuerda).

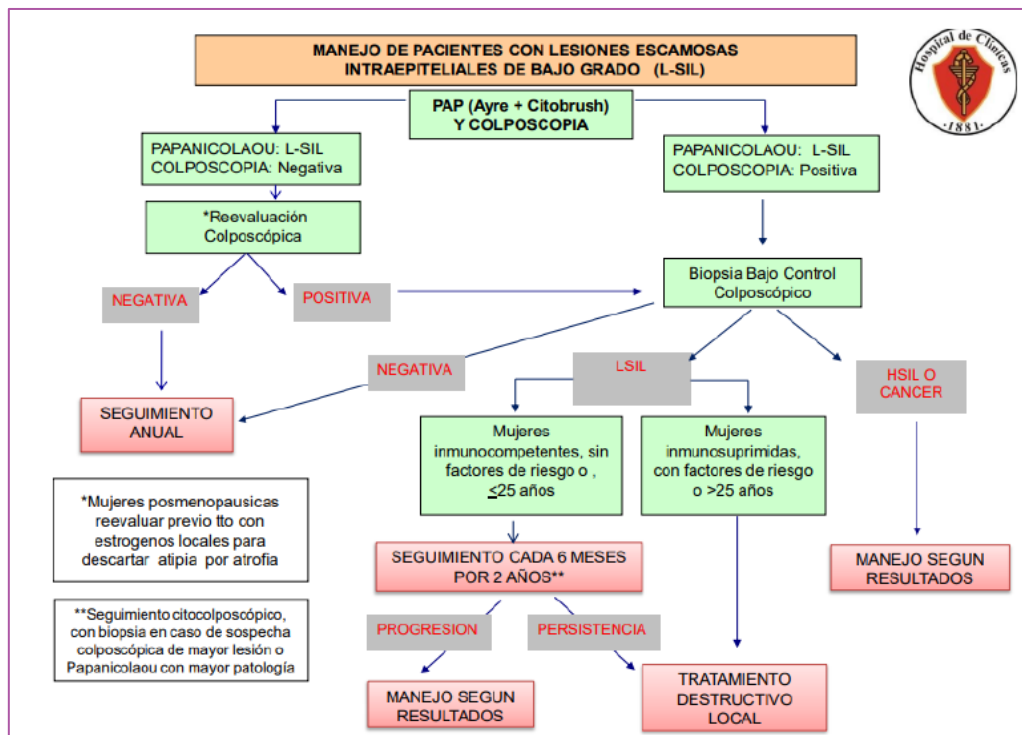


FIGURA 11. ALGORITMOS DE MANEJO DE L-SIL. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Algoritmos de manejo de lesiones intraepiteliales de alto grado de cuello uterino

El 84,9 % del HSIL citológico corresponden a un CIN 2+ histológico, y un 2 % a una lesión invasora. Las células escamosas atípicas (ASC) tienen un 0,1 al 0,2 % de chance de corresponder histológicamente a un cáncer invasor (7-12 % ASC-US, 26-68 % ASC-H). Los datos obtenidos del estudio ALTS las citologías ASC-US el 5 al 17 % se asocia a CIN 2+ en la biopsia, y un 24 al 94 % en una citología ASC-H, aumentando aún más el riesgo si la paciente tiene un test de HPV positivo. Con esta evidencia no podemos

subestimar a las células escamosas atípicas, clasificando al ASC-H como un cambio citológico mayor. Las mujeres mayores de 30 años con citología HSIL y test de HPV positivo presentan un riesgo del 7 % de cáncer en 5 años, sin embargo se debe recalcar que ante un diagnóstico de HSIL no es indicación de solicitar un test de HPV, ya que está comprobado que el mismo será positivo en un 90 % de los casos y su resultado no modifica la conducta terapéutica

Las Guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 ante un citología con cambios mayores (ASCH, HSIL), al igual que las guías internacionales recomiendan realizar una colposcopia. Independientemente del tipo de ZT de la paciente, si se observa una imagen anormal se deberá tomar una biopsia o realizar un mapeo biópsico en el caso de lesiones extensas y diferentes gradientes de sospecha. Si la colposcopia es adecuada pero negativa, se deberá estudiar el conducto endocervical. Si el conducto es negativo, es pertinente revisar la citología, en caso de mantenerse este resultado realizar una biopsia ampliada (PDE). Tener en cuenta, en las pacientes postmenopáusicas, ante una citología HSIL, sin hallazgos colposcópicos y canal endocervical negativo, la estrógeno-terapia, y nueva evaluación (**FIGURA 12**).

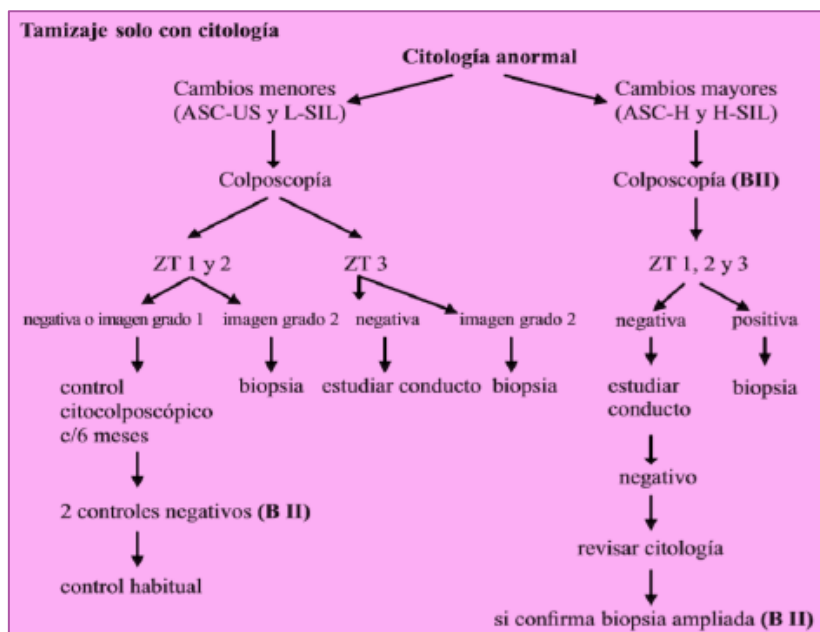


FIGURA 12. MANEJO DE CITOLOGÍA CAMBIOS MAYORES (GUÍAS SAPTGIYC-SOGIBA 2015)

Nuestras recomendaciones en el Hospital de Clínicas son las siguientes (FIGURA 13, 14 y 15):

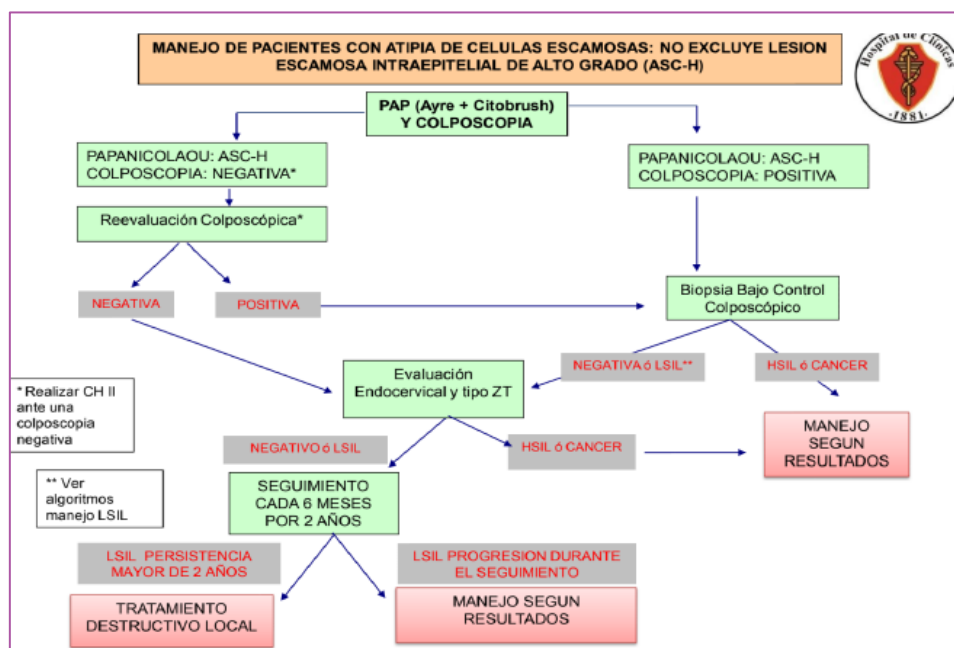


FIGURA 13. ALGORITMOS MANEJO DE ASC-H. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

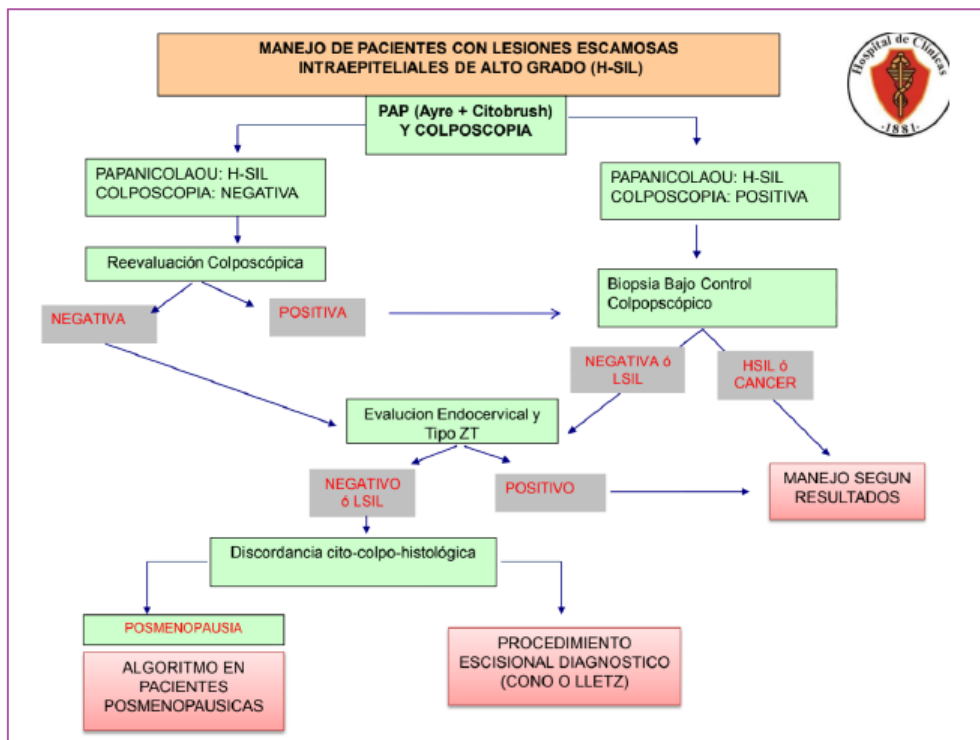


FIGURA 14. ALGORITMOS MANEJO H-SIL. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

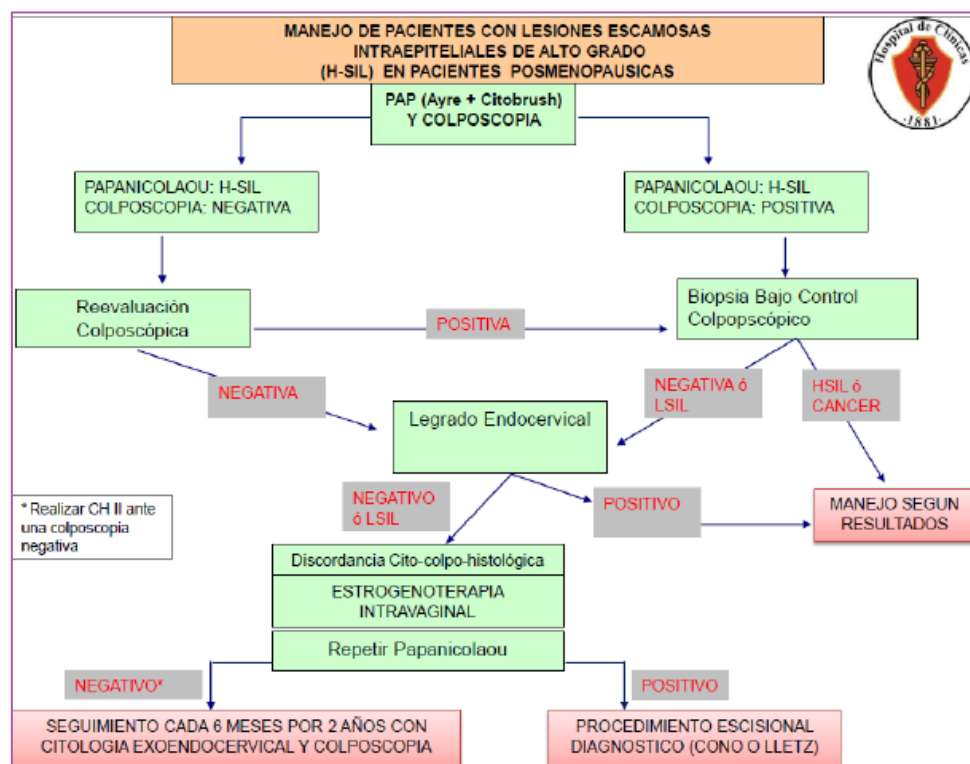


FIGURA 15. ALGORITMOS DE MANEJO H-SIL EN POSTMENOPÁUSICAS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Ya hemos visto que el CIN 2 es poco reproducible (según estudio ALTS: 43 % igual lesión, 27 % mayor lesión y 29 % menor lesión), es por eso que siempre que esté disponible p16 valerse del resultado positivo para realizar tratamiento. Para el manejo del CIN 2 las guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 dan las opciones según la disponibilidad o no de p16+ (TABLA II).

MANEJO DE CIN2			
CON POSIBILIDAD p16	Negativa		Control
	Positiva	Menor de 25 años	Control citocolposcópico cada 6 meses por 2 años en ZT1-2 y posibilidad de seguimiento
			ZT3 o sin posibilidad de seguimiento realizar tratamiento escisional
		Mayor de 25 años	Tratamiento escisional
	SIN POSIBILIDAD p16		Menor de 25 años
			ZT3 o sin posibilidad de seguimiento realizar tratamiento escisional
		Mayor de 25 años	Tratamiento escisional

TABLA II. MANEJO DE CIN2 (GUÍAS SAPTGlyC-SOGIBA 2015)

Para el caso de CIN 3 las diferentes guías coinciden en que se debe realizar tratamiento escisional de acuerdo a la ZT, tal como lo recomienda la IFCPC.

Por último, nos debemos referir al SISCCA (FIGURA 16), tradicionalmente el diagnóstico debía realizarse por una pieza de una conización quirúrgica, actualmente la última estadificación de cáncer de cuello uterino (FIGO 2018) admite que el diagnóstico se realice en una pieza quirúrgica de un LEEP, siempre y cuando incluya la totalidad de la lesión. Los márgenes de la pieza quirúrgica del cono o LEEP deben ser negativos. En el caso de ser positivos deben ser considerados IB1. La invasión linfo vascular (ILV) no altera el estadio FIGO, pero es un factor a considerar en las decisiones terapéuticas.

En las pacientes con deseo de fertilidad: en el caso de ILV negativa el tratamiento será suficiente con una pieza de cono o LEEP con márgenes negativos. Si la ILV es positiva se deberá realizar una conización asociada a linfadenectomía pelviana o traquelectomía radical (incluye linfadenectomía pelviana).

En las pacientes con paridad cumplida: si la ILV es negativa el tratamiento será una histerectomía extrafascial, y si la ILV es positiva una histerectomía radical modificada con linfadenectomía pelviana.

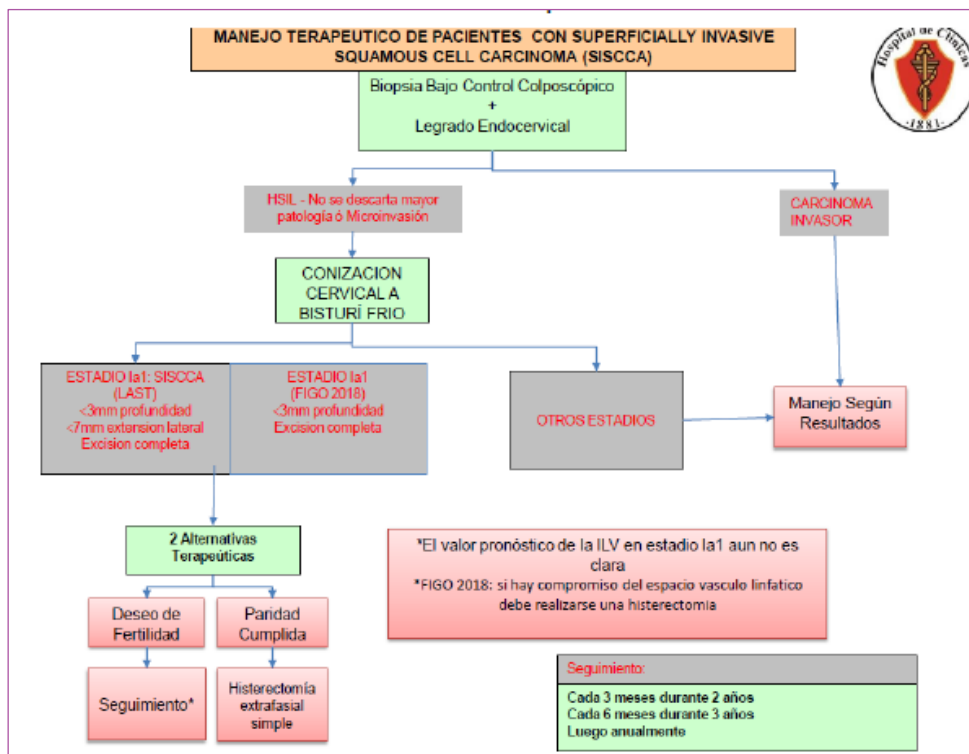


FIGURA 16. ALGORITMOS MANEJO SISCCA. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Algoritmos de manejo de lesiones glandulares del cuello uterino

La incidencia de lesiones glandulares del cuello uterino es de 1,25/100.000 mujeres años, con un incremento de 6 veces entre los 70 y 90 años. Esto se debe en parte a la incorporación de la toma endocervical sistemática, ya que la colposcopia no presenta patrones característicos. Además la presentación parcheada «*skip lesions*» es una característica del AIS, que nos dificulta ubicar el límite de la lesión. El 46-72 % de las lesiones glandulares coexisten con una lesión escamosa, y el diagnóstico se realiza en la pieza de escisión del HSIL cervical. La atipia de células glandulares (ACG-NOS) tiene un riesgo de CIN 2-3-AIS histológico del 9-38 % y la atipia de células glandulares «favorece neoplasia» en un 27 al

96 % se asocian a CIN 2-3-AIS histológico. La citología AIS se asocia en un 48 al 69 % a la histología AIS, y en un 38 % a un adenocarcinoma invasor.

En las guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 (FIGURA 17) ante una citología ACG se debe realizar una colposcopia. Si se observa una imagen sospechosa se debe biopsiarla y estudiar el conducto cervical. Si la colposcopia es normal, se deberá estudiar el conducto.

Si es positivo para AIS se completará el diagnóstico con una conización cervical. Si en cambio, el estudio del conducto es negativo tendremos en cuenta la edad de la paciente. En las pacientes menores de 35 años podremos realizar un control cito-colposcópico semestral por 2 años y en las mayores de 35 años estudio del endometrio con ecografía transvaginal y biopsia.

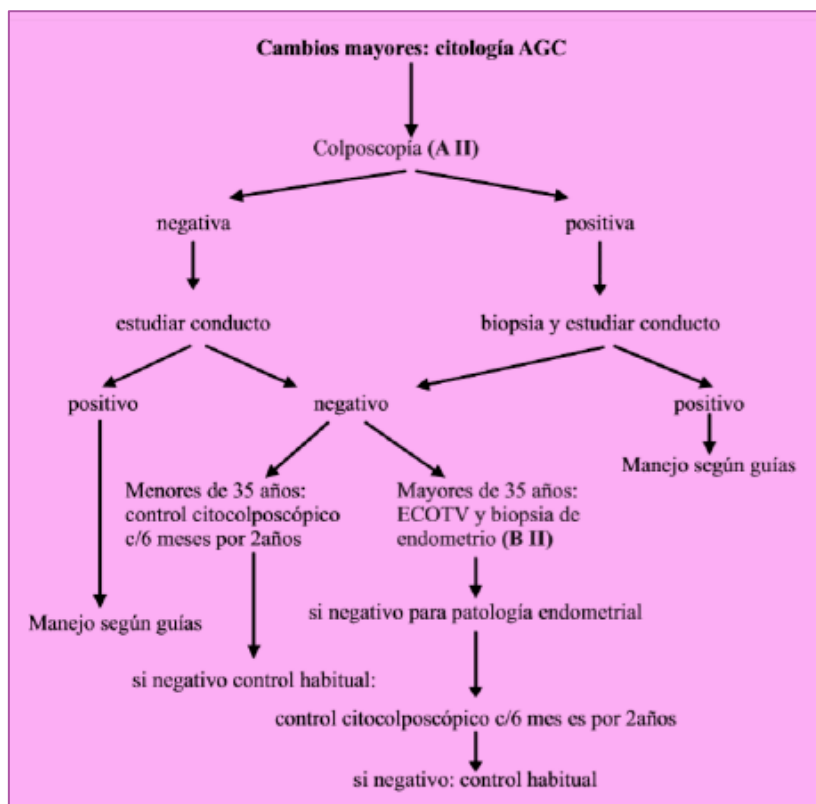


FIGURA 17. MANEJO CITOLOGÍA ACG (GUÍAS SAPTGlyC-SOGIBA 2015)

En nuestras guías, remarcamos la necesidad de diferenciar además el manejo de la citología ACG-NOS y la ACG favorecedor neoplasia (FIGURA 18 y 19).

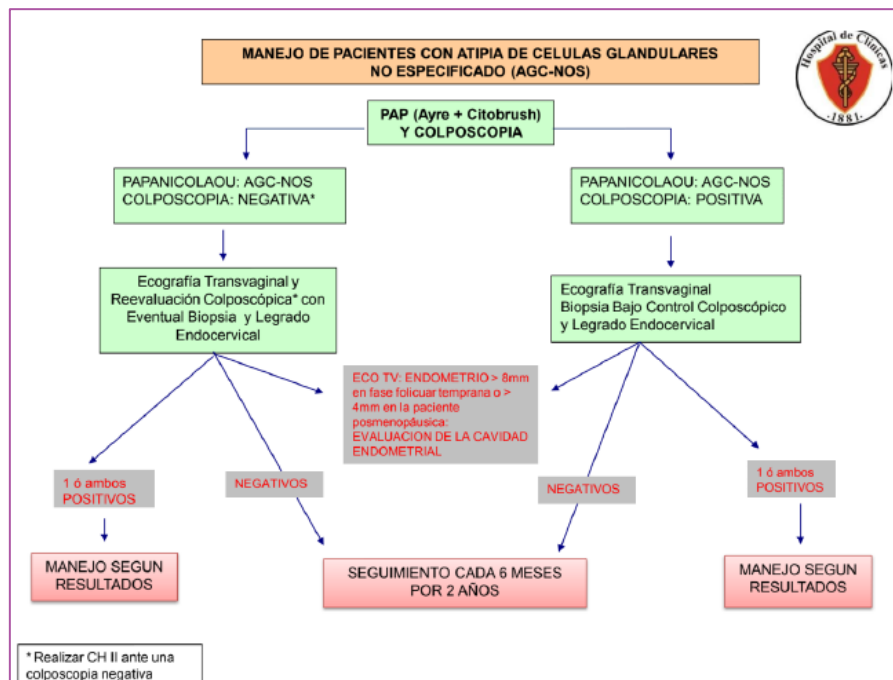


FIGURA 18. MANEJO DE ACG-NOS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

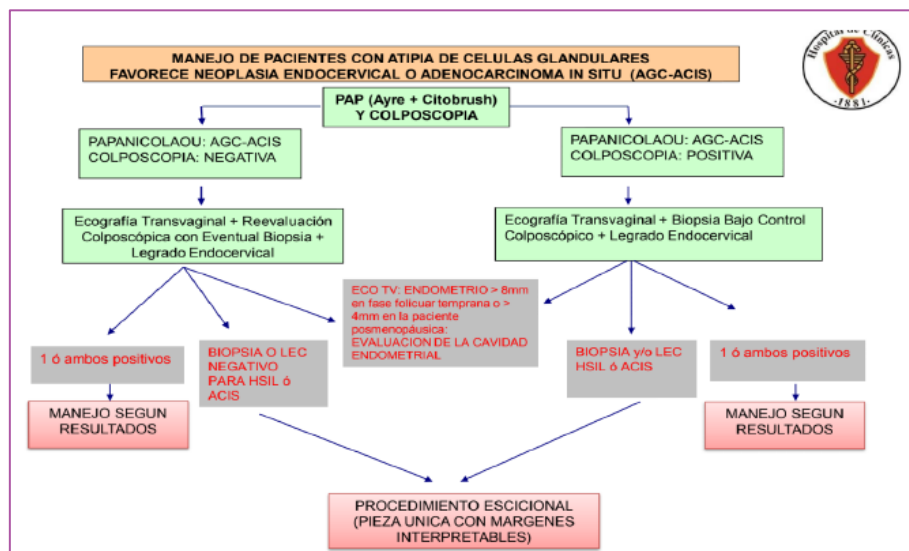


FIGURA 19. MANEJO DE ACG FAVORECE NEOPLASIA-ACIS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Ante el diagnóstico histológico de AIS el tratamiento de elección es la histerectomía total simple, si la paciente tiene deseos de fertilidad se optará por una conización cervical con márgenes libres (FIGURA 20).

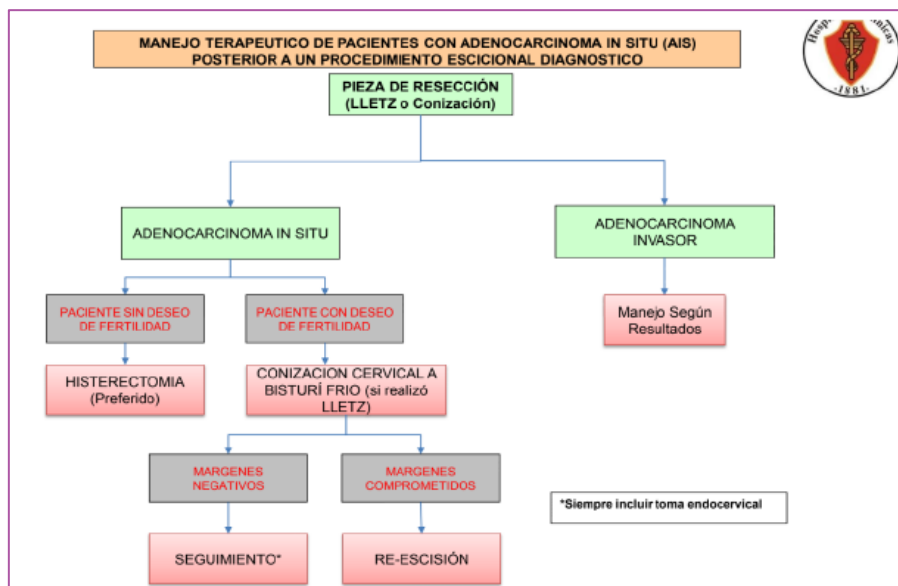


FIGURA 20. MANEJO TERAPÉUTICO AIS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Tratamiento de lesiones intraepiteliales de bajo grado. Tratamientos destructivos locales (TDL)

Los TDL son posibles de realizar cuando se visualiza toda la lesión, existe una correlación cito-colpo-histológica, el canal endocervical se encuentra indemne, y la paciente tiene una adecuada posibilidad de seguimiento.

Como ventaja son tratamientos ambulatorios, con pocas complicaciones y preservan la fertilidad. Sin embargo, al no tener un control histológico posterior requieren una adecuada evaluación preterapéutica. Dentro de los TDL podemos encontrar: los métodos químicos y los físicos, dentro de este

último grupo destacamos la criocirugía, la radiofrecuencia y la vaporización láser.

Métodos químicos

Los métodos químicos son ambulatorios, de fácil aplicación, no requieren anestesia, algunos pueden ser aplicados por el paciente, suelen tener buena tolerancia. Sin embargo, actualmente tienen un uso desmedido, dentro de los problemas que se generan podemos ver que es que es más difícil el control del daño del tejido sano y no todos tienen una evidencia científica robusta. Existen varios (podofilina, podofilotoxina, ácido tricloroacético, 5fluoracilo, interferón, imiquimod). En el cuello del útero sólo recomendamos el ácido tricloroacético en concentraciones que varían del 70 al 90 %, en caso de no disponer de radiofrecuencia. Se aplica sobre la lesión 1 a 2 minutos, una vez por semana, hasta la desaparición de las lesiones o un máximo de cuatro a cinco semanas. Está aprobado para su uso en el embarazo.

La podofilina, podofilotoxina e imiquimod se encuentran contraindicados en el cuello uterino; el fluoruracilo y el interferon no se recomiendan por su alto costo y excesivos eventos adversos.

Métodos físicos

Criocirugía

La criocirugía puede ser utilizada en cuellos uterinos para el tratamiento de condilomas acuminados, ectopias sintomáticas y lesiones intraepiteliales. Es una técnica de bajo costo, de fácil y rápida aplicación. Además permite la conservación anatómica y funcional.

Se utiliza nitrógeno líquido (-180 grados centígrados) u óxido nitroso (-85 grados centígrados) que lleva a la cristalización del agua intracelular, que produce la ruptura de membranas y correspondiente deshidratación celular, a continuación hay trombosis de la microcirculación generando isquemia de los tejidos, finalizando en necrosis por coagulación.

Para que la técnica sea óptima se recomienda realizar una congelación rápida y una descongelación lenta. La descongelación lenta es importante ya que permite la recristalización en el segundo ciclo que se realiza luego de 20 minutos de la descongelación.

En el segundo ciclo el tejido se congela más rápidamente, y se descongela más lentamente, permitiendo una restitución del tejido sano.

Radiofrecuencia

La radiofrecuencia se basa en una corriente de energía con ondas de bajo voltaje (1-9 volts) y alta frecuencia (350-500 mHz). Funciona con un circuito cerrado conformado con un generador electroquirúrgico que emite la corriente de radiofrecuencia hacia un electrodo activo o positivo (asa). El cuerpo humano resulta un buen conductor por su gran contenido de agua. En contacto con el paciente se debe colocar una almohadilla de retorno hacia el generador, con función de electrodo pasivo (plancha) para cerrar el circuito eléctrico.

Los generadores de radiofrecuencia se caracterizan por utilizar corte y coagulación en simultáneo, esta mezcla se denomina *blend*, su efecto genera corte o vaporización del tejido y coagulación con moderado daño térmico. Para el caso de los tratamientos destructivos locales (procedimiento de electrofulguración o PEF) el equipo se utiliza en modo *blend*, con un electrodo esférico de 5 mm de diámetro, realizando de esta manera una vaporización del tejido.

La activación de la unidad se realiza mediante un mango o pedalera. El equipo debe contar con extractor de humo ya que la columna de partículas atmosféricas generadas por la radiofrecuencia son tóxicas, así como también se produce vapor en el campo quirúrgico impidiendo que el operador tenga una buena visualización. El instrumental a utilizar como los espéculos o valvas debe estar recubierto con material epoxi para evitar quemaduras en la paciente.

La potencia que se coloca en el equipo debe ser directamente proporcional a la superficie del asa, en este caso 50 watts. La profundidad debe ser de 5 mm.

Previo a la realización de un procedimiento de radiofrecuencia (TDL o PDE) se debe solicitar a la paciente un coagulograma y serologías, tratar infecciones del tracto genital inferior si las hubiera. Es conveniente citar a la paciente post menstruación inmediato para facilitar el control post quirúrgico. Es de suma importancia el acto del consentimiento informado entre el médico y el paciente.

El PEF tiene la ventaja de que se puede realizar de manera ambulatoria con anestesia local. Se infiltra 1 ml de lidocaína con epinefrina por cuadrante, con una aguja de Potoki y una jeringa de Carpule que mide 20 cm. Es un procedimiento rápido y de bajo costo. Se recomienda realizar bajo visión colposcópica. Las complicaciones son poco frecuentes.

Luego de realizarse el procedimiento se deben evitar las especuloscopías tempranas, para no generar la caída de la escara y la consecuente hemorragia. Se desaconseja a las pacientes mantener relaciones sexuales por los siguientes 30 días, momento en el cual se debe citar a la paciente para controlar la cicatrización cervical.

Láser (*Light amplification by stimulated emission of radiation*)

La vaporización con láser CO₂ es una fuente artificial de luz infrarroja, donde los fotones emitidos son monocromáticos, unidireccionales y todos poseen la misma cantidad de energía (longitud de onda 10⁶ micrones). La energía absorbida como calor por las células, con una temperatura de entre 55 y 100 grados centígrados ocurre una necrosis de coagulación y obliteración vascular. Al alejarse entre los 40 y 55 grados hay una deshidratación periférica (favorece la cicatrización posterior).

Las ventajas del láser son la alta precisión, el escaso daño del tejido sano con conservación anatómica y funcional, la excelente cicatrización, y un bajo número de complicaciones. Se puede realizar de manera ambulatoria con anestesia local. Como desventaja son equipos muy costosos, que requieren un alto entrenamiento del operador. Al usarse en modo vaporización no se obtiene pieza histológica.

Se puede utilizar como TDL del cuello del útero para L-SIL cervical persistente, siendo particularmente útil si la lesión cervical se asocia a lesiones vaginales (VAIN).

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado. Tratamientos escisionales

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), es escisional, la profundidad de la misma dependerá del compromiso endocervical, que puede evaluarse según la IFCPC 2011 (tipo de ZT), o mediante estudio cito-histológico mediante toma de material con cepillado y legrado endocervical. Podremos realizarla con bisturí frío, radiofrecuencia o láser. La anestesia puede ser local, raquídea o general, según el tamaño de la escisión.

LLETZ-NETZ (Radiofrecuencia)

Las ventajas de la radiofrecuencia son la baja tasa de complicaciones (hemorragias, estenosis, lesión vaginal, incompetencia ístmico-cervical) obteniéndose una pieza aceptable como tratamiento en la mayoría de los casos con mínimo daño térmico para su correcta evaluación. Las escisiones con radiofrecuencia se realizan con la técnica LEEP (por sus siglas en inglés, *Loop Electrosurgical Excision Procedure*); cuando esta técnica se utiliza para tratar las lesiones intraepiteliales de alto grado, debe escindirse toda la ZT en la cual se encuentra la lesión, llamándose a la misma LLETZ (por sus siglas en inglés, *Large Loop Excision of the Transformation Zone*), siempre debe realizarse bajo visión colposcópica.

Para obtener una pieza quirúrgica, debe utilizarse el equipo en modo *blend*, e ir variando la potencia según el tamaño del asa a utilizar (la potencia habitual varía entre 35 y 45 watts).

Existen diferentes tipos de asas: están compuestas por un filamento de tungsteno de 0,2 mm que posee una alta capacidad de transmitir energía, sin sufrir transformaciones. Son reutilizables, siempre y cuando no se doble la barra aislante. Pueden ser semicirculares, cuadradas, triangulares o microaguja y tener distintos tamaños, las más utilizadas son las asas semicirculares de 2 cm de diámetro y 0,8 cm de profundidad y de 1 cm de diámetro por 0,5 cm de profundidad; el asa cuadrada de 1 cm de extensión lateral x 1 cm de profundidad y la microaguja.

El asa que seleccionemos para cada procedimiento, dependerá en primera instancia del tipo de escisión que debamos realizar, según la IFCPC 2011 (escisión tipo 1, 2 y 3).

Otros factores a considerar son el tamaño cervical (nulíparas, multíparas), tamaño de la lesión (número de cuadrantes, porcentajes de

cuello comprometido) y el estado del conducto endocervical. Lo ideal es obtener con un solo movimiento constante (habitualmente de hora 9 a hora 3) una sola pieza, para ser enviada en formol, y reparada al patólogo. En caso de que el tamaño de la lesión no permita una sola pieza, se hará una retoma (FIGURA 21 y 22). Es importante al finalizar la resección utilizar un asa con forma de bola (3 o 5 mm) para electrofulgurar el lecho quirúrgico y ZT periférica, este procedimiento evita la retracción de la nueva unión escamo columnar, lo que me permitirá seguir visualizándola en los controles colposcópicos posteriores.

Para realizar un electrocono pueden o no realizarse ligaduras de las arterias cervicovaginales. Se puede realizar con la microaguja (NETZ, por sus siglas en inglés, *Needle Excision of the Transformation Zone*) o con las asas triangulares (Foccacia, dos triángulos o Elizalde, un triángulo), tienen un tubo endocervical, que debe apoyarse en el orificio cervical externo, para ingresar al conducto accionando la corriente eléctrica, y un limitador de profundidad que hace tope una vez que se llega al orificio cervical interno (previo se regula profundidad acorde cervicometría). Luego se realiza un giro de 180 grados en el caso de Foccacia, o 360 grados en el caso de Elizalde. Las ventajas de los conos con asa triangular es que son rápidos, no son operador dependiente y se obtienen piezas de buena calidad.

Como desventaja, al ingresar al canal accionado el generador de radiofrecuencia se produce daño térmico del canal y no son útiles para cuellos con desgarros. El cono con microaguja, en cambio, es operador-dependiente, se debe realizar el tallado artesanal de la pieza, siendo útil en todo tipo de cuellos y lesiones (FIGURA 23).

Las indicaciones pre y post quirúrgicas del LLETZ y NETZ no difieren con el PEF.

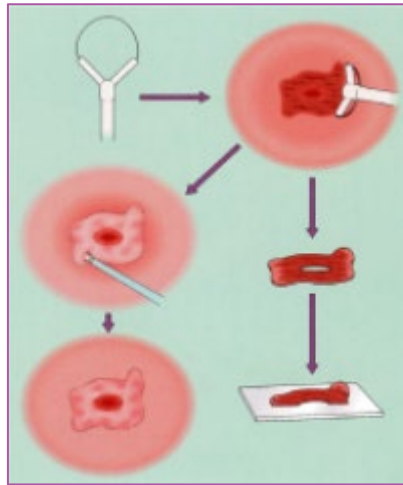


FIGURA 21. ESCISIÓN TIPO 1

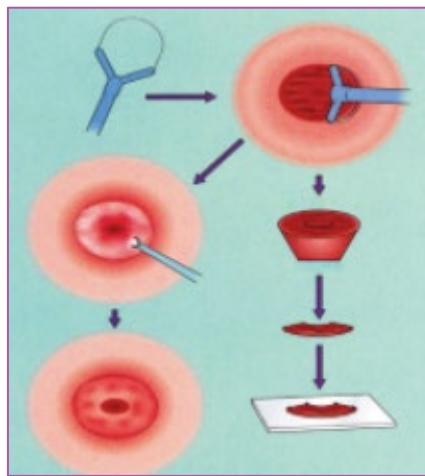


FIGURA 22. ESCISIÓN TIPO 2

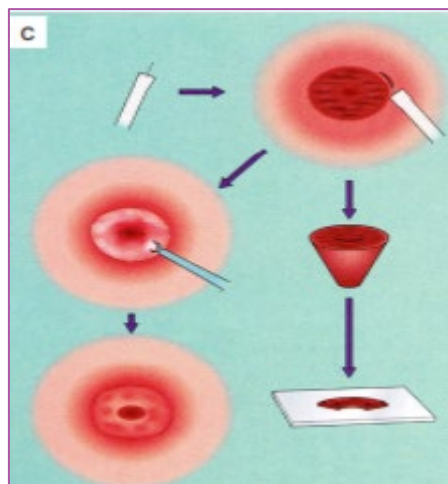


FIGURA 23. ESCISIÓN TIPO 3 CON MICROAGUJA

TOMADAS DE PRENDIVILLE W, TATTI S Y COLS. COLPOSCOPY, MANAGEMENT OPTIONS. ED. SAUNDERS

Láser

El láser en modo continuo puede ser utilizado con fines escisionales.

Conización cervical quirúrgica

Aunque la radiofrecuencia produjo que disminuyera la necesidad de indicar conizaciones quirúrgicas aún conserva sus indicaciones precisas: ZT3, patología glandular, sospecha de invasión. Debe ser realizado en un quirófano adecuadamente equipado con anestesia general o raquídea.

La técnica se mantiene a lo largo del tiempo: ligaduras paracervicales, traccionar el miocervix con pinzas erinas en H6 y 12, tallar el cono con una hoja de bisturí número 11 previa colocación de bujía en conducto. Se encuentran contraindicados los puntos de Stumdorff para no invertir el epitelio que se debería controlar para pesquisar persistencias y recidivas.

Las complicaciones pueden ser la hemorragia (7-10 %), lesiones vesicales y rectales, perforación uterina, estenosis cervical, hematometra, dolor pelviano, siendo las complicaciones obstétricas las más significativas. Al realizar una conización existe mayor probabilidad de lesionar el orificio cervical interno generando fallas en el mecanismo de sostén (incompetencia ístmico cervical), la cicatrización posterior al procedimiento afecta la calidad de las fibras de colágeno (disminuye la resistencia a la tracción), y se generan cambios en la microflora cérvico-vaginal por disminución de la secreción mucípara de las células del epitelio endocervical. En un meta-análisis publicado en el año 2006 se observó que a mayor profundidad del cono, mayor riesgo de parto pretérmino (profundidad igual o mayor a 10 mm RR 2,61).

Seguimiento post-tratamiento

Las pacientes que fueron tratadas por SIL cervical luego de constatarse la cicatrización cervical, son seguidas con citología y colposcopia cada 6 meses por 2 años para continuar luego con el contro habitual. Actualmente se utiliza el test de cura, que consiste en la realización de un test de HPV entre los 6 y 12 meses post tratamiento. La recidiva de L-SIL no implica la necesidad de retratamiento, deberán nuevamente ser analizadas las circunstancias particulares de cada paciente. En cuanto a las pacientes tratadas por HSIL, el índice de persistencia o recurrencia por la presencia de HSIL cervical dentro de los primeros 12 meses del tratamiento o posteriores es de 7,1 % y 11,2 % respectivamente, independientemente del tipo de procedimiento escisional utilizado.

Se han realizado múltiples estudios intentando demostrar la implicancia de los márgenes de la pieza positivos para HSIL tanto endo como exocervicales como factor predictor de recurrencia, sin embargo han fallado en demostrar esta asociación, y no se puede considerar los márgenes comprometidos como factor independiente de persistencia/recurrencia de lesión. Algunas de las razones que han explicado la ausencia de lesión posterior al tratamiento cuando los márgenes son positivos en la pieza quirúrgica podrían ser: la resección precisa del epitelio anormal con bordes sanos en el tejido no extirpado, el falso margen positivo por mala orientación de los especímenes, el uso de la diatermocoagulación complementaria sobre el lecho residual, destrucción del epitelio anormal por el proceso de reparación ante la activación del sistema inmunitario.

El mejor predictor de una posible recurrencia es el test de cura. El hecho de tener un test de cura positivo luego del año de tratamiento, nos indica que esa paciente tiene un riesgo mayor de desarrollar lesiones de alto

grado, ya que indica que aún no se ha producido el clearance viral en la paciente. En un meta-análisis realizado por ARBYN y cols. (2012) se vio que la sensibilidad relativa de CH2® para detección, persistencia o recurrencia de HSIL posterior al tratamiento fue del 0,97 (IC95 % 0,92-1.03, p 0,003) y de Cobas 4800® del 0,96 (IC95 % 0,88-1,06, p 0,042). Las guías actuales incluyen los test moleculares para el seguimiento post-tratamiento de las lesiones de alto grado cervicales. Destacamos que la positividad de un test de HPV no implica por sí mismo la necesidad de un nuevo tratamiento.

La paciente que ha sido tratada por un HSIL cervical corre un riesgo mayor de presentar una nueva lesión durante los próximos 20 años. Se recomienda:

- Citología y colposcopia cada 6 meses durante 2 años, luego seguimiento anual.
- Co-test (test HPV+ citología) entre los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento
- Ambos negativos: control anual, con dos co-test negativos, repetir el próximo co-test a los 3 años, si es negativo cada 5 años.
- Uno o ambos positivos: colposcopia, eventual biopsia.
- Test HPV positivo, con citología y colposcopia negativas: seguimiento cito-colposcópico semestral.

Vacunación

La eficacia de las vacuna tetravalente ha sido evaluada en diferentes ensayos en pacientes ya tratadas por lesiones causadas por el HPV, demostrando una eficacia significativa para disminuir las recurrencias post tratamiento (CIN2 64,9 % (95 %IC: 20,1- 86,3), CIN3 73,5% (95 %IC: 3,4-95,2),

razón por la cual es considerado de buena práctica su indicación en este grupo de pacientes.

Conclusiones

El cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa relevante de muerte en Argentina y Latinoamérica, siendo de vital importancia que los ginecólogos manejen adecuadamente los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, además de la adecuada implementación de programas nacionales de salud pública.

La infección persistente es un prerrequisito para el desarrollo posterior de una lesión intraepitelial de alto grado, entrando en juego diversos cofactores como el inmunocompromiso, síndromes genéticos, tabaquismo, el comportamiento sexual y el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años.

La sensibilidad de la citología como método diagnóstico de lesiones intraepiteliales es de moderada a baja (40-50 %).

La clasificación citológica actual utilizada para elaborar los informes citológicos es Bethesda 2001 que se enfoca en la condición biológica de la lesión.

La nomenclatura colposcópica que se debe aplicar a la práctica cotidiana es la de la IFCCP 2011. La misma define a los tipos de zona de transformación acorde a la visibilidad de la unión escamo columnar, y en base a ello los tipos de escisión, siendo la primer nomenclatura en referirse a directrices terapéuticas.

El Consenso de Nomenclatura Histológica de las Lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior 2015 conserva el concepto dual

de Bethesda 2001, LAST 2012 y OMS 2014, unificando las lesiones precursoras en L-SIL y H-SIL, mejorando la reproducibilidad diagnóstica, la concordancia entre patólogos, permitiendo establecer conductas terapéuticas precisas. Recomienda, frente a un CIN 2 morfológico (H&E), la utilización de técnicas de inmunohistoquímica con marcación con proteína p16 (p16INK4a) considerándose positiva ante una marcación positiva fuerte y difusa «en bloque» (H-SIL).

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino utiliza HC2® para el tamizaje de mujeres mayores de 30 años en forma conjunta con citología, y solo leer las citologías de las mujeres en la que el test resulte positivo. De ser negativo el test de HPV, repetirlo en 5 años debido a su elevado valor predictivo negativo.

Los test moleculares que detectan ADN del VPH (CH2® y Cobas 4800®) tienen indicaciones precisas: triage para citologías ASCUS, el tamizaje primario, la genotipificación de los tipos 16 y 18 (solo con Cobas 4800®), resolución de discrepancias diagnósticas, y seguimiento de pacientes con HSIL luego del tratamiento con el fin de predecir persistencia y recurrencia (test de cura).

El uso actual de la tinción dual con p16/ki-67 es como triage en los extendidos citológicos con resultado de ASC-US y L-SIL con moderada discariosis para definir la presencia de lesiones de alto grado, así como en las pacientes HPV positivas con citología negativa.

Ante un diagnóstico histológico de L-SIL (CIN 1 y condiloma viral plano) se realizará seguimiento cito-colposcópico semestral por dos años a las pacientes menores de 25 años. Se debe considerar tratamiento en mayores de 25 años o ante las siguientes situaciones: falta de adherencia al seguimiento, tabaquistas, compromiso inmunológico, antecedentes de tratamientos de H-SIL en el tracto genital inferior, la discordancia cito-

colpo-histológica, el agravamiento de la lesión durante el seguimiento, persistencia de la lesión a los 2 años.

CIN 2 es poco reproducible, siempre que esté disponible p16 valerse del resultado positivo para confirmar el diagnóstico.

Para el caso de CIN 3 las diferentes guías coinciden en que se debe realizar tratamiento escisional de acuerdo a la ZT, tal como lo recomienda la IFCPC.

Ante el diagnóstico histológico de AIS el tratamiento de elección es la histerectomía total simple, si la paciente tiene deseos de fertilidad se optará por una conización cervical con márgenes libres.

Los TDL (ATCA, criocirugía, electrofulguración, vaporización laser) son posibles de realizar cuando se visualiza toda la lesión, existe una concordancia cito-colpohistológica, el canal endocervical se encuentra indemne, y la paciente tiene una adecuada posibilidad de seguimiento.

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), es escisional, su profundidad dependerá según la IFCPC 2011, del tipo de zona de transformación; podremos realizarla con bisturí frío, radiofrecuencia o láser.

Lecturas sugeridas

ARROSSI S, THOUYARET L, PAUL L. *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*. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015. 73 p.

CARDINAL L, DÍAZ L, FERRARI A, GONORASKY S, LAUDI R, LEMA B, MACIEL A. *Consenso de Nomenclatura Histológica para las lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior*. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital y Colposcopia.

Sociedad Argentina de Patología. Sociedad Argentina de Citología. Division Argentina de la Academia Internacional de Patología. Programa Nacional de Prevencion del Cancer Cervicouterino/Instituto Nacional del Cáncer. 2015. <<http://www.colpoweb.org/web/temasdeinteres.html>>

DOS SANTOS MELLI P, DUARTE G, QUINTANA SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;133(2):234-237. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.020>>

FAN A, WANG C, HAN C, WANG Y, XUE F, ZHANG L. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins. *J Med Virology.* 2018;90(9):1541-1548. <<https://doi.org/10.1002/jmv.25208>>

FLEIDER L, MACIEL A, MONGE F, STARINGER J, TOZIANO M, VELAZCO A. *Guías de manejo 2015: Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales.* Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.

IKENBERG H, BERGERON C, SCHMIDT D, GRIESSER H, ALAMEDA F, ANGELONI C, BOGERS J, DACHEZ R, DENTON K, HARIRI J, KELLER T, VON KNEBEL DOEBERITZ M, NEUMANN HH, PUIG-TINTORE LM, SIDERI M, REHM S, RIDDER R, PALMS STUDY GROUP. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki67 dual-stained cythology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1550-1557. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djt235>>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Estadísticas-Incidencia. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Estadísticas –Mortalidad. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>>

JOURA E, GARLAND S, PAAVONEN J, FERRIS DG, PEREZ G, AULT KA, HUH WK, SINGS HL, JAMES MK, HAUPT RM, FUTURE I AND II STUDY GROUP. 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:e1401. <<https://doi.org/10.1136/bmj.e1401>>

- KYRGIU M, KOLIOPOULOS G, MARTIN-HIRSCH P, ARBYN M, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-498. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68181-6)>
- MAURO E, TATTI S, MACIEL A, DI GREGORIO A, CINGOLANI P, PEREZ DE NUCCI P. *Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello uterino*. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO); 2009.
- ÖSTÖR AG. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-192.
- PARKIN DM, BRAY F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/11-25. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111>>
- SANTESSO N, MUSTAFA RA, WIERCIOCH W, KEHAR R, GANDHI S, CHEN Y, CHEUNG A, HOPKINS J, KHATIB R, MA B, MUSTAFA AA, LLOYD N, WU D, BROUET N, SCHÜNEMANN HJ. 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;132(3):266-271. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026>>
- SCHMIDT D, BERGERON C, DENTON KJ, RIDDER R, EUROPEAN CINTEC CYTOLOGY STUDY GROUP. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Acta Cytopathol*. 2011;119(3):158-166. <<https://doi.org/10.1002/cncy.20140>>
- SMITH JS, LINDSAY L, HOOTS B, KEYS J, FRANCESCHI S, WINER R, CLIFFORD GM. Human Papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-632. <<https://doi.org/10.1002/ijc.22527>>
- SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, RAAB S, SHERMAN M, WILBUR D, WRIGHT T JR, YOUNG N; FORUM GROUP MEMBERS; BETHESDA 2001 WORKSHOP. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119. <<https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>>
- TATTI S Y COLS. *Atlas de colposcopia y praxis vacunologica en la mujer*. Editorial ASCUNE; 2017
- TATTI S, FLEIDER L, TINNIRELLO MA, et al. Enfoque Integral de las Patologías relacionadas con el Virus del Papiloma Humano en la era de la vacunación y del tamizaje virológico. Editorial Médica Panamericana; 2016.

TATTI S. Algoritmos Diagnósticos y Terapéuticos en el cuello uterino. Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital Inferior. Hospital de Clínicas «José de San Martín» (UBA).

TATTI S. *Colposcopia y patologías del tracto genital inferior en la era de la vacunación*. Editorial Médica Panamericana; 2008.

THE ASCUS/LSIL TRIAGE STUDY FOR CERVICAL CANCER (ALTS). National Cancer Institute. Division of Cancer Prevention. <<https://prevention.cancer.gov/clinical-trials/landmark-trials/ascuslsil-triage-study>>

