



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS  
CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“MANEJO DE LESIONES CIN II EN MUJERES  
ATENDIDAS EN LA RED MUNICIPAL”**

**Autor:** Pirani Leonela Soledad

**Tutor:** Poenitz Maria Constanza

**Centro Formador:** Hospital Roque Sáenz Peña

**2023**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia, en el cierre de esta etapa tan esperada, quería agradecerles a todas las personas que me acompañaron porque sin ellos no hubiera sido posible.

Empezando por mi familia, por su apoyo constante y por impulsarme a cumplir mis metas.

A Gerardo, por acompañarme durante todos estos años de forma incondicional.

A la Dra. Poenitz Constanza, mi guía en este trabajo, por haberme brindado el conocimiento y el tiempo necesario para el desarrollo del mismo.

A la Universidad Nacional de Rosario – Facultad de Ciencias Médicas, y a todos los integrantes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roque Sáenz Peña, quienes me han formado durante estos años.

Al Servicio de Anatomía Patológica del HECA, al departamento de Archivos y Estadística del HRSP y CEMAR.

A mis compañeros de residencia por hacer de esta etapa una experiencia favorable y a mis amigas de siempre por continuar estando.

## ÍNDICE

• RESUMEN.....	3
• INTRODUCCIÓN.....	4
• OBJETIVOS.....	6
• MARCO TEÓRICO	
Búsqueda bibliográfica.....	7
Definición.....	9
Etiología.....	9
Epidemiología.....	9
Factores de riesgo.....	10
Historia natural de la infección por HPV.....	11
Clasificación de las lesiones preneoplásicas.....	13
Histología.....	14
Comportamiento clínico.....	15
Inmunohistoquímica.....	16
Diagnóstico.....	19
Abordaje terapéutico.....	20
Factores pronósticos y seguimiento post tratamiento.....	24
• EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ROQUE SÁENZ PEÑA - CEMAR	
Diseño metodológico.....	26
Materiales y métodos.....	26
Variables utilizadas.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	43
• CONCLUSIÓN.....	47
• BIBLIOGRAFIA.....	49
• GLOSARIO.....	55

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Las neoplasias intraepiteliales cervicales son aquellas que preceden al cáncer invasor, aunque en las CIN 2 su interpretación histopatológica es dificultosa y su curso clínico no está bien establecido, lo que ha llevado a implementar herramientas de biología molecular para mejorar la precisión diagnóstica y adoptar un manejo terapéutico adecuado. **OBJETIVOS:** Analizar el manejo de biopsias cervicales con diagnóstico CIN 2 en mujeres atendidas en la red municipal, la utilización de p16 y ki67, y su aplicación clínica, comparando esto con lo recomendado en la bibliografía más actualizada. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se inició con la búsqueda bibliográfica en PudMed, Cochrane, WHO, SEOM, ASCCP y en las guías de nuestro país. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en donde se incluyeron a las mujeres atendidas por el servicio de ginecología de la red municipal (HRSP – CEMAR) en el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2022. **RESULTADOS:** Se registraron 105 casos de CIN 2, la edad promedio fue de 32 años. El test de HPV presentó mayor sensibilidad y especificidad en las mujeres que lo realizaron, en comparación con la citología. La inmunohistoquímica estuvo disponible para un bajo número de muestras, generando esto la necesidad de tratamiento en un amplio grupo de mujeres, que se recategorizaron como alto grado. En más del 90% de las mujeres tratadas no se observó lesión a los dos años, presentando persistencia o recurrencia en sólo 3 de ellas. A diferencia del grupo con manejo conservador donde la regresión espontánea fue del 20%, la persistencia 33% y la progresión 46%. **CONCLUSIÓN:** Ante el comportamiento heterogéneo de las CIN 2, es necesario introducir el uso de biomarcadores, para establecer con certeza cuáles son las pacientes que requieren tratamiento, y cuáles se beneficiarán con el manejo conservador, para así disminuir las comorbilidades asociadas.

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones preneoplásicas del cérvix, son aquellas que preceden al cáncer invasor. Se caracterizan microscópicamente por cambios celulares atípicos que ocurren en la zona de transformación del cérvix, y comprometen en distinta proporción el espesor del epitelio escamoso.<sup>(1, 2)</sup>

La clasificación de estas lesiones ha ido variando a lo largo del tiempo, con el intento de reproducir con más exactitud la relación entre los cambios morfológicos y su comportamiento, y de esta forma abordar de manera más apropiada a cada una de ellas. Las neoplasias intraepiteliales cervicales grado 2 (CIN 2), presentan cambios displásicos hasta el tercio medio del epitelio.<sup>(6)</sup>

En cuanto a su etiología, están asociadas en el 99% a infecciones por virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo, factor necesario pero no suficiente en la carcinogénesis cervical.<sup>(1, 2)</sup>

La incidencia de CIN 2+ es aproximadamente 1.5 por cada 1000 mujeres por año en los países desarrollados, y es más alta entre mujeres de 25 a 29 años, estimada en 8.1 por cada 1000 mujeres.<sup>(17)</sup> En nuestro país, no hay un registro específico de este tipo de lesiones.

La aparición de estas lesiones es más frecuente en la edad reproductiva, entre los 25 a 35 años.<sup>(17)</sup> Su presentación clínica es casi nula, aunque eventualmente pueden presentar sinusorragia, dispareunia, o estar asociadas a otras enfermedades de transmisión sexual.<sup>(7)</sup>

El trípole diagnóstico para las CIN lo constituyen: la citología, la colposcopia y la biopsia. Del correcto análisis de los resultados de estas metodologías, surgirá la conducta terapéutica a seguir.<sup>(20)</sup>

Si bien el hallazgo de CIN 2 en una biopsia de cérvix, es considerado el punto de corte para proceder al tratamiento, su curso clínico no está bien establecido, y algunos estudios han demostrado que la tasa de regresión espontánea puede ser alta, lo que ha llevado a la adopción de alternativas conservadoras. Esto podría ser importante para las mujeres jóvenes con deseos de maternidad, ya que los tratamientos locales pueden ser perjudiciales para su futuro obstétrico.<sup>(35)</sup>

Actualmente, los avances en la biología molecular nos permiten predecir con mayor precisión cuál de las pacientes tiene un verdadero riesgo de progresión y de desarrollar cáncer cervicouterino (CCU). La detección a través de técnicas de inmunohistoquímica con biomarcadores como p16 y ki67, determinan el comportamiento de CIN 2, y permiten su reclasificación para su correspondiente indicación terapéutica.<sup>(30, 32, 34)</sup>

En lo que respecta al tratamiento, en las CIN de bajo grado, por su alto índice de regresión espontánea, es posible realizar un manejo conservador con vigilancia activa de su evolución. Por lo

contrario, en las CIN de alto grado, verdaderas precursoras del CCU, se debe realizar tratamiento, pudiendo optar por métodos destructivos locales o escisionales, siendo este último el de elección.<sup>(16)</sup>

Las pacientes tratadas requieren un estricto control posterior, ya que existe la posibilidad de persistencia o recurrencia de la enfermedad hasta en el 7 - 10% de los casos, y es a través del correcto seguimiento que pueden detectarse tempranamente.<sup>(19)</sup>

Aunque hay muchos estudios que han analizado la historia natural de las CIN, aún sigue siendo controvertido el manejo de las lesiones de bajo grado y especialmente las CIN grado 2. Con la aparición de los biomarcadores se podría protocolizar el abordaje de las mismas, pudiendo tomar medidas más conservadoras, disminuyendo así las comorbilidades asociadas al tratamiento.

Es por eso que en este trabajo se expondrá una actualización del tema y un análisis retrospectivo del manejo de pacientes con diagnóstico de CIN 2 en biopsias de cérvix, a lo largo de 5 años, atendidas en la red municipal de Rosario, incluidos el Hospital Roque Sáenz Peña (HRSP) y el Centro de Especialidades Médicas de Rosario (CEMAR).

A continuación, se mencionan los objetivos generales y específicos.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Analizar el manejo de lesiones cervicales histológicas CIN II, en mujeres atendidas en el servicio de Ginecología - área Tracto Genital Inferior - de la red municipal (HRSP – CEMAR) en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la incidencia de lesiones CIN II en mujeres atendidas en la red municipal.
- Caracterizar la población en estudio.
- Establecer el valor de la inmunohistoquímica, y su aplicación clínica e histológica.
- Evaluar el manejo de este tipo de lesiones, conservador vs tratamiento.
- Estimar la regresión, persistencia o progresión de la misma.
- Determinar la tasa de recurrencia en pacientes tratadas.
- Valorar el cumplimiento de protocolos de seguimiento.

## MARCO TEÓRICO

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PudMED y Biblioteca Cochrane. Las referencias de los artículos encontrados también fueron consultadas en busca de información relevante. A su vez se evaluó la evidencia disponible en otras fuentes de interés como WHO, SEOM, ASCCP y en las guías de nuestro país (MSAL, SAPTGlyC, FASGO).

Las palabras clave utilizadas fueron: *HSIL, CIN II, management, cervical, intraepithelial, neoplasia, grade 2, immunohistochemistry.*

La estrategia de búsqueda se realizó de la siguiente manera con los buscadores booleanos pertinentes, aplicada a las publicaciones de los últimos 10 años de revisiones sistemáticas, revisiones y estudios clínicos aleatorizados:

- (HSIL CIN II) AND (MANAGEMENT)
- CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA) AND (GRADE 2)
- (IMMUNOHISTOCHEMISTRY) AND (CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA)
- (IMMUNOHISTOCHEMISTRY) AND (CIN 2)

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se obtuvieron 686 publicaciones de las cuales se incluyeron finalmente 54 para la realización del presente trabajo. Se excluyeron 9 publicaciones por repetición, 5 por no obtener texto completo, y 618 por evaluación mediante lectura de resúmenes y no cumplir con los criterios de elegibilidad.

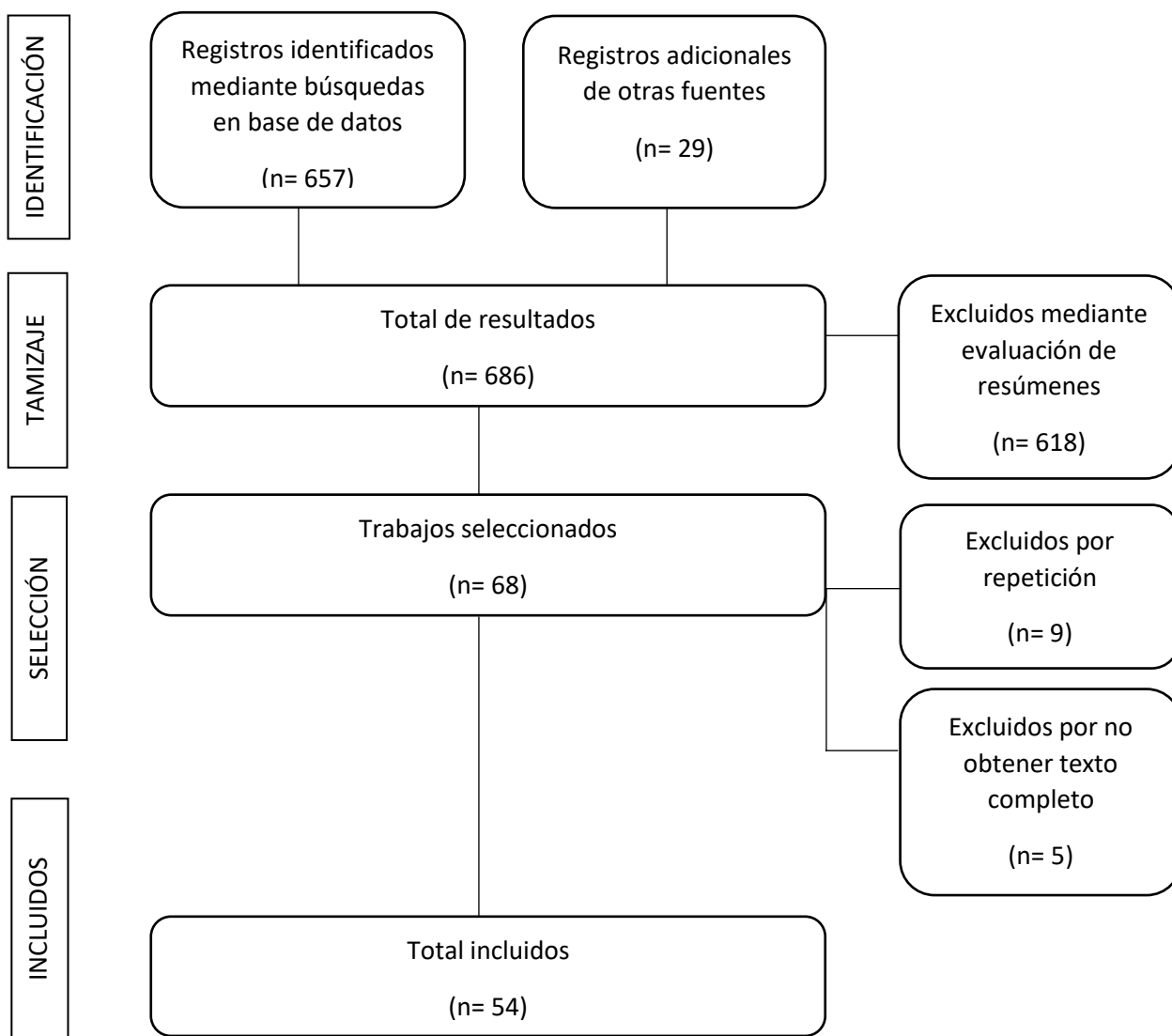


Figura 1. Estudio detallado del proceso de selección de bibliografía.

## **DEFINICIÓN**

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), también llamadas lesiones escamosas intraepiteliales o displasias cervicales, son consideradas lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino (CCU). En las lesiones CIN grado 2 los cambios celulares atípicos están restringidos a la mitad o a los dos tercios inferiores del epitelio.<sup>(1, 2)</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La infección persistente por el virus del papiloma humano (HPV), principalmente por los serotipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35 y 39, se asocian fuertemente a las CIN y al CCU. En el 99% de los casos de CCU se detecta ADN del HPV, siendo el agente necesario para su desarrollo, pero no suficiente, ya que intervienen otros factores que se detallarán luego.<sup>(1, 2, 3)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La infección por HPV se transmite principalmente por contacto sexual y la mayoría de las personas se infectan poco después de iniciar su actividad sexual. La prevalencia de la infección por HPV en la población general a nivel mundial varía del 5% al 25%. En Argentina, en mujeres mayores de 30 años, la tasa de infección es del 12,7%, y en Sudamérica del 15,3%. Si se testearan a mujeres menores de 25 años, la prevalencia ascendería al 25%. Los tipos 16 y 18 provocan casi el 70% de las lesiones precancerosas de cérvix.<sup>(4, 16, 35)</sup>

Según lo mencionado por Tainio y colaboradores en 2018, la incidencia de CIN 2+ es aproximadamente 1.5 por cada 1000 mujeres por año en los países desarrollados, y es más alta entre mujeres de 25 a 29 años, estimada en 8.1 por cada 1000 mujeres.<sup>(17)</sup> No se registran datos estadísticos específicos de lesiones precancerosas en nuestro país, así como tampoco a nivel mundial, aunque sí se conoce que la mayoría de las mujeres diagnosticadas y tratadas por estas lesiones se encuentran en edad reproductiva entre los 25 y 35 años.<sup>(16, 35)</sup>

Conforme a los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia estimada de 604.000 nuevos casos y 342.000 muertes en 2020. Según las previsiones, para el año 2030 el número anual pasará a 700.000 casos y a 400.000 muertes. Ésto lo convierte en un problema de Salud Pública, no sólo por su frecuencia sino también por su gravedad.<sup>(3, 7, 12, 18)</sup> El

90% de los nuevos casos y muertes tuvieron lugar en países de bajos y medianos ingresos. Las tasas más altas se producen en África, Sudeste asiático y América del Sur.<sup>(3, 7, 18)</sup> En Argentina se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos por año, siendo el tercero en prevalencia en mujeres. Mueren casi 2.500 por esta enfermedad, cifras estimadas al 2020 por la IARC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer), correspondiendo a la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres de Argentina. Presenta una incidencia de 16,7 cada 100.000 y un índice de mortalidad de 8,7 por 100.000. A su vez, se puede apreciar una gran heterogeneidad entre las diferentes provincias en la tasa de mortalidad, siendo mayor en Formosa (17,6/100.000 mujeres), Misiones (16,0/100.000), Corrientes (13,8/100.000), y seguida por Chaco, Salta, Tucumán, Jujuy, Río Negro.<sup>(12, 16, 22)</sup> Según los datos aportados por GLOBOCAN 2020, el CCU se diagnostica más frecuentemente en mujeres entre 35 y 44 años. En Argentina el 82% de las muertes ocurre en mayores de 40 años.<sup>(4, 16, 21)</sup>

De acuerdo a lo mencionado por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), un estudio que incluyó 38 países, mostró una sustancial disminución de la tasa de incidencia y mortalidad en los países con mayor tasa de ingresos debido a las estrategias de screening de patología cervical y la incorporación de la vacuna contra HPV. Por lo contrario, estas tasas se estabilizaron o incluso aumentaron en aquellos países de bajos recursos.<sup>(7)</sup>

En el año 2020 se presentó una estrategia global de la OMS para acelerar la eliminación del CCU como problema de salud pública. Los objetivos son, para el año 2030:

- El 90% de las niñas deben estar vacunadas totalmente con una vacuna contra el HPV antes de cumplir los 15 años.
- El 70% de las mujeres deben ser examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y nuevamente antes de los 45 años.
- El 90% de las mujeres diagnosticadas con lesiones precancerosas, o cáncer de cuello uterino deben recibir tratamiento, incluyendo cuidados paliativos.<sup>(3, 18, 22)</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones preneoplásicas, podemos mencionar:

- Infección persistente por HPV de alto riesgo, principalmente los serotipos 16 y 18, que tienen mayor poder oncogénico. Se encuentran en el 99% de las pacientes con diagnóstico de CCU, por lo que se conoce como principal factor necesario para esta enfermedad.
- Edad temprana de inicio de relaciones sexuales (menor a 18 años)
- Múltiples parejas sexuales
- Pareja masculina con múltiples parejas sexuales previas
- Tabaquismo
- HIV. El riesgo de infección persistente por HPV se incrementa con el descenso de los valores de CD4, aumentado hasta seis veces más probabilidades de desarrollar CCU, y a edades más tempranas.
- Otras inmunodeficiencias (trasplantadas, pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con esteroides)
- Coinfección con otra enfermedad de transmisión sexual. Fuerte asociación con infección por Chlamydia Trachomatis y Herpes simple 2.
- Uso de píldora anticonceptiva, porque suele llevar a no usar métodos barrera
- Multiparidad y primer embarazo a una edad temprana
- Falta de adherencia al programa de cribado poblacional
- Bajo nivel socioeconómico
- Alteración de microbioma vaginal. La flora dominada por Lactobacillus Gasseri se asoció con una mayor eliminación de HPV, por lo cual si la misma se ve alterada podría favorecer la persistencia del virus y la progresión de lesiones.<sup>(1, 7, 8, 19)</sup>

### **HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV**

La infección del cuello uterino por HPV es la infección de transmisión sexual más frecuente. El HPV es un virus pequeño, de la familia Papilomaviridae, provisto de una cápside proteica dentro de la que se encuentra el ADN viral de doble cadena, sin envoltura, siendo estable y pudiendo permanecer fuera de la célula por largo tiempo sin perder su capacidad infectiva.

El ADN viral puede ser dividido en tres regiones: larga (reguladora o de control), temprana (codifica transcripción, replicación, proliferación viral y oncogénesis) y tardía (codifica proteínas de

la cápside viral). En su región temprana se encuentran los genes E6 y E7 con características oncogénicas, ya que actúan inhibiendo supresores tumorales como p53 y pRB.<sup>(8, 29)</sup>

Existen más de 100 genotipos diferentes de HPV, algunos se clasifican como “**alto riesgo**” (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 y 82) y otros como “**bajo riesgo**” (tipos 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72 y 84).<sup>(3, 12, 29)</sup> Los HPV 16 y 18 son las cepas más oncogénicas, responsables del 70% de los casos de CCU en todo el mundo. Se relacionan también con otros tipo de cáncer como vulvovaginal, anal, peneano y de orofaringe.<sup>(2, 30)</sup> Infectan preferentemente las células de la zona de transformación cervical, un área de recambio celular activo. Las células basales, que contienen el receptor del HPV, son un blanco natural para la infección. El virus permanece en la célula en un estado latente hasta que la activación provoca la replicación viral con cambios celulares displásicos.<sup>(2)</sup>

Se sabe que la mayoría de las infecciones son autolimitadas, sin causar enfermedad y sin dejar secuelas oncopatogénicas. El 70% son controladas por el hospedador en un periodo de 1 año y el 90% pueden ser limitadas en 2 años.<sup>(5, 8)</sup> Se pueden clasificar según su duración en:

- **Infección transitoria:** cuando se detecta un HPV específico, seguido de una muestra negativa para el mismo HPV. La eliminación se define como la ocurrencia de al menos dos muestras consecutivas negativas.
- **Infección persistente:** detección del mismo tipo de HPV en dos evaluaciones consecutivas durante un período de tiempo, que puede variar entre 1 o 2 años, dependiendo de la bibliografía (mínimo 6 meses entre las pruebas), no interrumpido por muestras negativas.<sup>(5)</sup>

El riesgo de persistencia de la infección y progresión de la enfermedad, es mayor con HPV 16 y HPV 33, siendo hasta 10 veces más alto para CIN2+, y hasta 25 veces mayor para CIN3+, en comparación con los tipos no oncogénicos.<sup>(5)</sup> Ésto dependerá de su interacción con el sistema inmune, ya que el HPV a través de diversos mecanismos logra evadirlo y permite su persistencia, factor indispensable para la progresión al CCU.<sup>(29, 35)</sup>

El proceso de transformación entre una lesión precursora y un cáncer invasor, en una mujer con un sistema inmunocompetente es lento, pudiendo llevar 15 a 20 años. Sin embargo, en mujeres inmunodeprimidas el tiempo de desarrollo de la enfermedad será significativamente menor, entre 5 y 10 años.<sup>(7, 12)</sup>

Anteriormente se pensaba que las lesiones escamosas del cuello uterino progresaban en forma escalonada de bajo grado a alto grado, siguiendo la teoría de que un foco de HSIL surge

adyacente a LSIL, se expande gradualmente y finalmente reemplaza a LSIL completamente. Sin embargo, los estudios actuales han demostrado que HSIL puede también desarrollarse de forma independiente sin progresión o transformación de LSIL.<sup>(2)</sup>

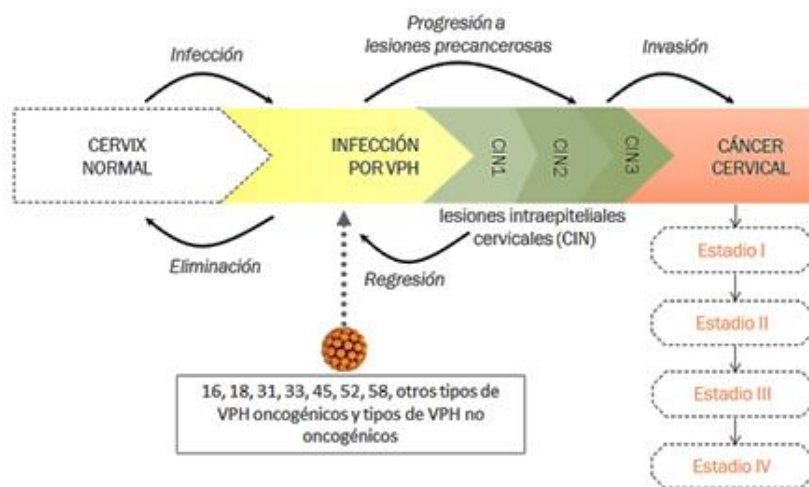


Figura 2. Esquema simplificado del modelo de simulación de Monte-Carlo. Extraído de SEOM 2023.

### CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES PRENEOPLÁSICAS

La manera de clasificar las CIN ha ido variando a lo largo del tiempo, intentando reproducir con mayor exactitud la relación entre los cambios fisiológicos y el comportamiento de las distintas lesiones, para abordarlas apropiadamente según el grado.

El término “**Displasia**” se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma in situ. Se categorizó en tres grupos —**leve, moderada y grave**— según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. En 1968 se incorporó el término de “**Neoplasia intraepitelial cervical**” (**NIC o CIN**) y su clasificación en **CIN I – CIN II – CIN III**, según si la atipia abarca el tercio inferior, medio o superior del epitelio. Con los conocimientos del papel del HPV en la génesis de éstas lesiones, en 1988 surge en Estados Unidos, una clasificación conocida como “**Sistema de Bethesda**” que es más simplificada, dicotómica, e incluye lesiones intraepiteliales de “**Bajo (LSIL) y alto grado (HSIL)**”. En el año 2012, el Colegio Americano de Patólogos, y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, crearon un sistema de nomenclatura histopatológico aplicable a todas las lesiones escamosas HPV

relacionadas al tracto anogenital inferior, por medio del Proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) que tiene como objetivo optimizar el uso de biomarcadores y facilitar la comunicación entre patólogos y médicos tratantes. Adopta el sistema dual de **LSIL y HSIL**, unificando los criterios ya publicados. La OMS en el año 2014, adoptó esta última nomenclatura y también incorpora el uso de p16 como herramienta para un diagnóstico más preciso y reproducible de las lesiones intraepiteliales.<sup>(6, 45)</sup>

Si establecemos una relación entre ellas, las lesiones de bajo grado corresponden a Condilomas / CIN 1 / Displasia leve, y las lesiones de alto grado a CIN 2 / Displasia moderada - CIN 3 / Displasia grave. En la actualidad y en la práctica clínica se utilizan todas las clasificaciones de manera conjunta, por lo que es importante conocer las equivalencias entre ellas.

Cuadro comparativo citologías cervicales						
BETHESDA	Negativo malignidad	Cambios Reparación	ASCUS- Células escamosas atípicas de significado indeterminado	Lesión Intraepitelial Escamosa		
			ASCH- Células de significado indeterminado y no pueden excluir LEIAG	LEIBG- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	LEIAG Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	Cáncer invasor
			CGA Células glandulares atípicas			
RICHART	Normal	Inflamación	Neoplasia intraepitelial cervical			
			NIC 1	NIC 2	NIC 3	
OMS	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Cáncer <i>in situ</i>
PAPANICOLAOU	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV		CLASE V

Figura 3. Equivalencias de las distintas clasificaciones de lesiones cervicales. Extraído de Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico patológicas – 2014.

## HISTOLOGÍA

Las lesiones displásicas se caracterizan por hipertrofia nuclear, es decir núcleos agrandados tres o más veces. El número de núcleos es variable constituyendo células bi o multinucleadas con anisocariosis. Los cambios citoplasmáticos corresponden a un halo con borde denso y desigual, que rodea al núcleo. Además presentan cambios del tamaño y forma celular, mayor intensidad tintorial o hiperchromasia, distribución irregular de la cromatina.<sup>(36)</sup>

El tamaño del núcleo respecto de la cantidad de citoplasma (relación núcleo/citoplasma) es una de las bases más importantes para evaluar el grado de CIN.<sup>(6, 35)</sup>

En las CIN 2, estas alteraciones se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la CIN 1, pero conserva la maduración superficial y coilocitosis.<sup>(6)</sup> Es una categoría poco reproducible entre patólogos, con un riesgo de progresión intermedio entre el CIN 1 y el CIN 3, por lo cual puede representar una simple infección por HPV o una verdadera lesión precursora; esto puede ser indistinguible desde el punto de vista morfológico. Se recomienda aclarar en los informes histológicos, si la lesión HSIL corresponde a CIN 2 o CIN 3, para adoptar una conducta apropiada. Para esto, es importante la incorporación de biomarcadores en el diagnóstico de la patología del tracto anogenital. En este sentido, el proyecto LAST recomienda el uso de inmunohistoquímica con p16 frente al diagnóstico morfológico de CIN 2. Esta herramienta, permite determinar si un CIN 2 se va a comportar como una lesión de bajo grado o una de alto grado, en base a su resultado negativo o positivo respectivamente.<sup>(6, 45)</sup>

### **COMPORTAMIENTO CLÍNICO**

Como ya se mencionó, más del 90% de las mujeres consiguen eliminar la infección y/o las lesiones transitorias de bajo grado. El potencial de progresión de los diferentes grados de CIN a grados más altos y luego a cáncer invasor ha sido estimado por diferentes estudios de seguimiento.<sup>(35)</sup>

Las lesiones CIN 2, además de generar dificultades en el examen histopatológico, tiene un comportamiento clínico y biológico muy heterogéneo. La definición de regresión, persistencia, y progresión varían según los criterios de los distintos autores.

En general, se considera regresión a aquellos casos donde se detecta citología o histología negativas durante los controles. El criterio de persistencia incluye citología o histología de ASCUS, LSIL, o CIN 2 durante los controles posteriores. Progresión se define como la presencia de CIN 3 o más.<sup>(17)</sup>

En la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Tainio y col. en el 2018, se observó una alta tasa de regresión de CIN 2 en mujeres particularmente jóvenes (menores de 30 años) no tratadas. A los 12 meses fue del 46% y a los 24 meses del 50%. La tasa de persistencia fue del 29% a los 12 meses y 32% a los 24 meses. La tasa de progresión de CIN 2 a CIN 3+, aumentó con el tiempo, 14% a los 12 meses, 18% a los 24 meses (una de cada 5 mujeres no tratadas) y 24% a los 36 meses.

En 1000 mujeres menores de 30 años, 600 experimentarán regresión, 230 permanecerán sin cambios, y 110 progresarán dentro de dos años de vigilancia activa, la mayoría a CIN 3 y el cáncer invasivo es muy raro.<sup>(17)</sup> Resultados incluso superiores, se obtuvieron en un estudio multicéntrico, prospectivo, donde se realizó seguimiento activo por 2 años a mujeres menores de 25 años con CIN 2 confirmado, y presentaron regresión el 64% de las pacientes que completaron el protocolo de observación (326 de 506 mujeres), concluyendo que se podría evitar el tratamiento escisional de inicio.<sup>(54)</sup>

Según el meta-análisis publicado por Zhang y col. en 2019, las posibilidades de regresión espontánea de CIN 2, en mujeres que tuvieron un manejo conservador durante 15 meses (rango de hasta 48 meses) fue del 50.8%, y sólo el 10.2% de las pacientes tuvieron progresión a una lesión mayor; demostrando que tienen en mayor medida un comportamiento similar a las lesiones de bajo grado. La edad mayor a 30 años, el tabaquismo y la detección de HPV oncogénicos 16 y 18 están asociados de manera significativa a los casos de progresión con mayor riesgo de CCU.<sup>(28)</sup>

Partiendo del análisis de distintos patólogos, el 61% de las CIN 2 se correlacionaron con interpretaciones citológicas de alto grado, siendo considerablemente menos reproducibles que CIN 1 y CIN 3. El 72% fueron positivos para HPV oncogénico, y en su mayoría tendieron a comportarse como lesión de bajo grado.<sup>(44)</sup>

## **INMUNOHISTOQUÍMICA**

La evaluación histopatológica de CIN 2 tiene discrepancias diagnósticas intra e interobservador entre patólogos. Esto hizo que, para mejorar la precisión, se evaluaran marcadores inmunohistoquímicos en biopsias de cérvix.<sup>(30, 32, 34)</sup> Estos marcadores tienen alta sensibilidad y especificidad para diferenciar infecciones virales asociadas a anomalías celulares con alto riesgo de progresión a lesión preneoplásica mayor o CCU, por lo cual hace que sean necesarios para determinar el grado de lesión en estudio y la conducta a tomar, principalmente en CIN 2 donde su interpretación es más compleja y el comportamiento es menos predecible.<sup>(30, 34)</sup>

Dentro de los marcadores moleculares validados clínicamente se encuentran: ADN del HPV, ARNm de E6/E7 del HPV, proteínas del HPV, p16-INK4a y Ki67, TOP2A, factores celulares MCM2, y perfiles de metilación del ADN.<sup>(29, 51)</sup>

En la literatura hay suficiente evidencia sobre la utilidad de p16 y ki67 en las lesiones escamosas asociadas a HPV, y recomendaciones respecto a su uso óptimo.<sup>(45)</sup> Además, en nuestro

medio contamos sólo con la disponibilidad de estos dos biomarcadores, es por eso que se detallarán a continuación.

### **Biomarcadores p16 y Ki67**

Las oncoproteínas E6 y E7 del HPV afectan la expresión de algunos genes del huésped, generando un aumento de los mismos, la mayoría de los cuales están involucrados en la regulación del ciclo celular y la proliferación celular representada por p16 y Ki-67.<sup>(29, 34)</sup>

Estos biomarcadores tienen utilidad para discriminar enfermedades inflamatorias o atípicas reactivas de una lesión preneoplásica dudosa, reduciendo la variabilidad interobservador en el diagnóstico, y como principal elemento para resolver enigmas de clasificación y mayor probabilidad de progresión de las CIN.<sup>(30, 45)</sup> Por lo tanto se utilizan para realizar el diagnóstico diferencial entre lesiones preneoplásicas con cambios benignos que pueden confundir histológicamente, como la metaplasia escamosa inmadura, la atrofia, el epitelio reparativo, exulceración extensa, y para aclarar el diagnóstico morfológico de CIN 2. No es aconsejable aplicarlo en citología o en otros resultados histológicos (CIN 1 o CIN 3) de manera rutinaria, ya que puede aumentar el sobrediagnóstico y sobretratamiento.<sup>(45, 52)</sup>

**P16 (INK4a)** es uno de los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina que impide la fosforilación de pRb, juega un papel importante en la regulación del ciclo celular. Es un marcador de integración del ADN de HPV-AR (alto riesgo), y se sobreexpresa en CIN alto grado, carcinoma de células escamosas, AIS y adenocarcinoma invasor.<sup>(50)</sup> También es esporádicamente positivo en algunas células epiteliales glandulares y escamosas benignas e incluso en metaplasia escamosa, aunque en estos casos la tinción es inespecífica y requiere una evaluación morfológica subjetiva adicional, lo que puede comprometer la precisión.<sup>(29, 31, 45)</sup>

**Ki-67** es un indicador de proliferación celular y un fuerte predictor de progresión en lesiones intraepiteliales tempranas porque regula la transcripción del ARN de los ribosomas durante la formación de nucleínas. Al igual que p16, se sobreexpresa en un amplio espectro, desde la capa basal normal y lesiones proliferativas benignas hasta lesiones preneoplásicas como CIN 2/3, carcinoma de células escamosas, AIS y adenocarcinoma. Sin embargo, no se expresa en células endocervicales benignas, metaplasia endometrial o metaplasia escamosa.<sup>(29, 31)</sup>

Dentro de los patrones de inmunomarcación, se considera positivo a la tinción fuerte y difusa de núcleo y/o citoplasma en forma de “bloque” en al menos un tercio del grosor epitelial, esto confirma lesión de alto grado. Habitualmente en los laboratorios se establece un sistema de

puntuación, según si la positividad es sólo en tercio inferior del epitelio, en dos tercios inferiores, o involucran todo el espesor del epitelio. La tinción del grosor total, es decir hasta el tercio superior otorga más especificidad, pero no se requiere para declarar como positiva la muestra. En cambio se considera negativo cuando la marcación está ausente, o sólo se tiñen células aisladas, no en bloque, descartando lesión de alto grado. Cuando se tiñen pequeños grupos celulares, no continuos, parcheado o focal, se considera inespecífico y suele marcar en casos de metaplasia, o lesiones de bajo grado.<sup>(45)</sup> Se recomienda siempre correlacionar la morfología con la tinción de p16 y ki67.<sup>(51)</sup>

Según lo mencionado por Vargas y col. los biomarcadores predicen el riesgo de progresión y aumentan la sobreexpresión cuanto mayor sea el estadio del CIN: CIN I (20,7%), CIN II (80%), CIN III (89,2%). Considerando ésto, la sobreexpresión de p16 es significativamente mayor en lesiones de alto grado que en las de bajo grado. Pero en estas últimas, puede significar un mayor riesgo de progresión. La sensibilidad para CIN 2+ es del 83,2% con una especificidad del 71%.<sup>(20)</sup>

Del análisis de 108 mujeres con CIN 2, el 24% tenía p16 negativa y al final del seguimiento, no hubo progresión en ninguno de los casos, y hasta el 70% de ellas tuvo regresión. En cambio el 76% tenía p16 positiva, y en ellas el comportamiento fue más variado, siendo la progresión y persistencia del 58%, y la regresión del 41%. Dato de valor para no generar sobretratamiento en todas aquellas con p16 positivas, sobre todo en jóvenes.<sup>(53)</sup>

La alta especificidad y reproducibilidad de ambas inmunotinciones ha llevado a su creciente utilidad en la detección de CIN con mayor riesgo de progresión. La concordancia de estas con el diagnóstico histopatológico es significativo, y la precisión diagnóstica mejora cuando se utilizan de manera conjunta.<sup>(48, 50)</sup>

Otro punto importante es que el uso de citología más la combinación de biomarcadores p16/Ki-67 en material histológico, son más sensibles y específicas que el test de HPV, para detectar CIN 2+, principalmente en mujeres menores de 30 años.<sup>(29, 31, 32)</sup> En la revisión sistemática realizada por Savone y col. en 2016, el uso de p16 fue más específico que la prueba de ADN-HPV, con valores medios de 56% frente al 52% respectivamente en lesiones CIN 2+.<sup>(33)</sup> En un meta-análisis realizado en 2018, se reportó una sensibilidad de la tinción dual p16/Ki67 para diagnosticar CIN alto grado del 80% al 94%, mientras que la sensibilidad de la prueba de HPV osciló entre 78% y 96%. La especificidad para predecir la ausencia de CIN 2+ fue del 39% a 79% para la tinción dual y del 15% a 44%, para la prueba de HPV.<sup>(31)</sup>

## DIAGNÓSTICO

No hay síntomas clínicos que indiquen la presencia de CIN 2. Ocasionalmente se puede manifestar con sinusorragia, spotting, sangrado durante el examen ginecológico, dispareunia, flujo vaginal maloliente.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico inicial suele ser a través de los métodos de screening como PAP (Papanicolaou), test de HPV, IVAA (inspección visual con ácido acético), pero el diagnóstico final y confirmatorio es con la biopsia endocervical - exocervical, o biopsia ampliada (conización leep o LLETZ).<sup>(20)</sup>

El **Papanicolaou** ha demostrado una especificidad del 98% con una sensibilidad de 55 a 80%. La sensibilidad imprecisa se equilibra con exámenes de detección repetidos, teniendo en cuenta que la protección brindada por una citología negativa es del 58%, y del 80% con dos citologías consecutivas negativas.<sup>(15, 20)</sup> El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC) recomienda el inicio del tamizaje con citología a partir de los 25 años, y no realizar antes de los 3 años del inicio de las relaciones sexuales.<sup>(15)</sup> En mujeres menores de 30 años, y en lugares donde no esté disponible el test HPV, se deben tamizar con PAP cada 3 años, luego de dos citologías consecutivas negativas (1-1-3). Realizar screening hasta los 65 años cuando se realiza con prueba de HPV, y hasta los 70 años, si se realiza solamente con PAP.

Las nuevas tecnologías de biología molecular como el **"Test de HPV"** permiten detectar la presencia del virus en las células del cuello del útero, mediante pruebas directas que identifican el genoma de HPV de alto riesgo (HPV-AR), pruebas de amplificación de ADN con o sin genotipificación, o pruebas de detección de ARNm que identifican oncoproteínas E6 y E7 del HPV.<sup>(12, 21)</sup> Posee una efectividad mayor en comparación con el PAP, para la detección de lesiones precancerosas y CCU, brindando una protección del 60-70% superior. Detecta precozmente las CIN de alto grado persistentes, y posibilita el tratamiento antes de la invasión.<sup>(47)</sup> Tiene alto VPP, con una sensibilidad mayor al 90% para detectar lesiones CIN 2+. El alto valor predictivo negativo, es cercano al 100%, lo que permite alargar el intervalo de tamizaje a un período de 5 años, y tiene la ventaja de poder realizar su lectura de manera automatizada.<sup>(20, 21, 38)</sup> Se considera necesario genotipar HPV 16, 18 y grupo de alto riesgo (GAR) ya que su detección se asocia a CIN de alto grado. La positividad de HPV 16 y 33 confiere un 10% de riesgo para CIN 2+.<sup>(49)</sup>

En 2011 el Instituto Nacional del Cáncer lideró la incorporación del test de HPV en Argentina como estrategia de tamizaje.<sup>(12, 15)</sup> Debido a la alta prevalencia de HPV transitorio en mujeres menores de 30 años, la especificidad del test de HPV en este grupo es menor y su indicación llevaría

a un sobrediagnóstico, por eso la recomendación es tamizar con test de HPV sólo a mayores de 30 años, en quienes también presenta una relativa baja especificidad, del 89%. Esto hace necesaria la aplicación de una segunda prueba de tamizaje que es el PAP, el mismo debe leerse cuando el test es positivo.<sup>(15, 21, 38)</sup>

La **colposcopia** junto a la aplicación de ácido acético, nos permite identificar una lesión acetoblanca sospechosa, determinar la localización, tamaño y extensión de misma, facilitando la toma de biopsia dirigida, para el diagnóstico histológico. Se recomienda realizar correlación citohisto-colposcópica para confirmación diagnóstica.<sup>(15, 36)</sup> La reproducibilidad de los resultados colposcópicos es de 30 a 95%. Esta brecha depende de la experiencia del operador, y a partir de la nueva terminología colposcópica propuesta por la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical (IFCPC) en el año 2011, se ha logrado mejorar la precisión diagnóstica. Cuando se toma una muestra biopsica, la exactitud del diagnóstico es del 68%, y cuando se toman dos muestras, esa exactitud mejora hasta un 83%.<sup>(14)</sup>

La **biopsia ampliada** se indica ante discordancia cito-colpo-histológica con sospecha de mayor lesión, LIE bajo grado histológica precedidas por PAP ASCH / HSIL / AGC, dado el mayor riesgo de CIN 2+ a 5 años. Esta indicación debe ser cuidadosamente evaluada en población menor de 25 años. La técnica recomendada es escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, también conocido como LLETZ) o con bisturí frío, para la obtención de material a analizar histopatológicamente. La misma puede servir tanto para el diagnóstico de certeza como también para el tratamiento de la lesión.<sup>(19, 36)</sup>

### **ABORDAJE TERAPÉUTICO**

Como se ha demostrado, las lesiones CIN2 tienen baja reproducibilidad anatomopatológica y un comportamiento muy heterogéneo e intermedio entre lesiones CIN 1 y CIN 3.<sup>(24, 44)</sup> También sabemos que tiene una alta tasa de regresión y que es mayor aún en mujeres menores de 25 años, llegando al 64%. Además, la tasa de sobretratamiento (sin obtención de lesión de alto grado en pieza quirúrgica) es considerablemente alta. Por lo tanto, las estrategias de no intervención y seguimiento, pueden resultar convenientes principalmente en pacientes jóvenes.<sup>(28)</sup>

La conducta a tomar puede ser manejo conservador con vigilancia activa o tratamiento quirúrgico. Esto debe decidirse según las posibilidades de realizar inmunohistoquímica con intención de reclasificar la lesión CIN 2 como bajo o alto grado.<sup>(23, 34)</sup>

**- Con posibilidad de realizar inmunohistoquímica**

**CIN 2 P16 negativa:** manejo conservador como lesión de bajo grado (se considera LSIL).

**CIN 2 P16 positiva:** Se recategoriza como lesión de alto grado. En mujeres menores de 25 años con zona de transformación (ZT) tipo 1 y 2 se puede optar por realizar un manejo conservador con controles estrictos. En mujeres de 25 años o más, con ZT tipo 1 o 2, el tratamiento escisional es preferible y el seguimiento puede ser aceptable. En casos de ZT tipo 3, cualquiera sea la edad, se prefiere tratamiento escisional.

**- Sin posibilidad de realizar P16:** manejo como CIN 2 P16 positiva (alto grado - HSIL).<sup>(16, 23)</sup>

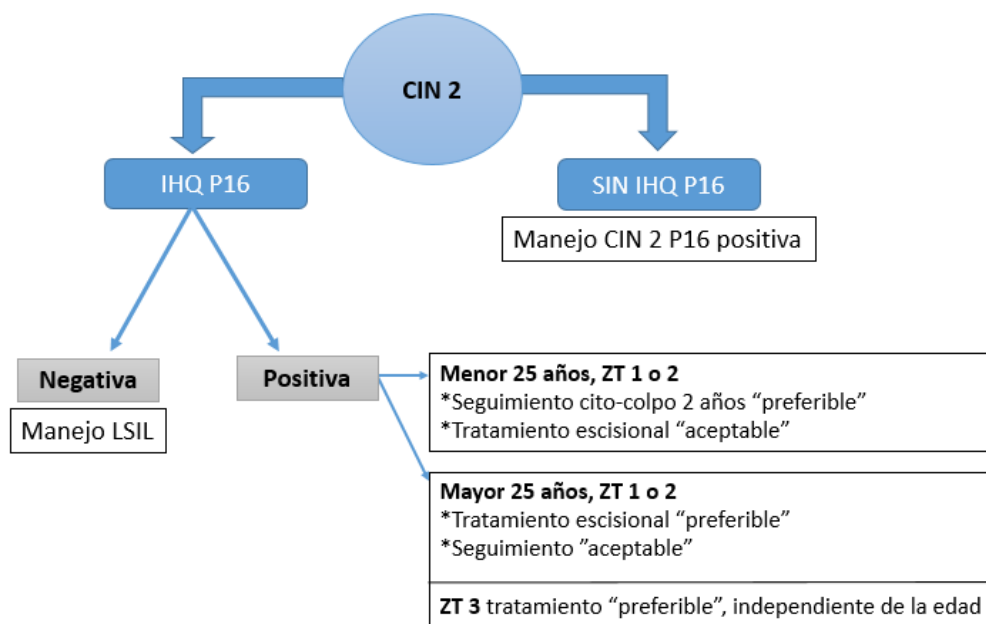


Figura 4. Esquema del abordaje terapéutico CIN 2 según disponibilidad de p16 y su resultado.

**Manejo conservador: Vigilancia activa**

El manejo de CIN 2 puede tener dificultades, incluidas las posibilidades de diagnóstico erróneo, pobre reproducibilidad y bajo cumplimiento del seguimiento, por lo que es importante mantener un control estricto con las mejores pruebas de detección disponibles en ese medio.<sup>(28)</sup>

El control es cito-colposcópico semestral por 2 años, y se debe reevaluar la lesión cumplido ese plazo para determinar la conducta.<sup>(16, 24)</sup> De contar con test de HPV es recomendable realizarlo cada 12 meses en mayores de 30 años.<sup>(19)</sup> En la Guía publicada en 2019 por la Sociedad

Estadounidense de Colposcopia y Patología del Cuello Uterino (ASCCP) el seguimiento recomendado es el mismo, con la diferencia de que en este grupo de mujeres con manejo conservador, el test de HPV se realiza a los 6 y 12 meses, a partir de los 25 años o más. No difiere el uso del test en el screening.<sup>(23)</sup>

Se deben establecer criterios para reclasificar las lesiones CIN 2, durante el período de seguimiento estricto, esto puede variar según la preferencia del servicio de Patología Cervical de cada institución, ya que no existen pautas específicas en la literatura respecto a los criterios necesarios para definir persistencia de lesiones que permitan definir la necesidad de tratamiento.

Al reevaluar, se decide tratamiento en los siguientes casos: lesiones con discordancia cito-colpo-histológica, agravamiento de la lesión en los controles o persistencia de la misma a los dos años, falta de adherencia al seguimiento, mujeres mayores de 30 años con lesiones que abarcan los 4 cuadrantes. Esto último se aconseja por la coexistencia con lesión de alto grado de hasta un 10%.<sup>(16, 19, 24)</sup>

Un punto importante a tener en cuenta, es la posible afectación emocional asociada al manejo conservador. Algunas mujeres durante las consultas refieren dudas, ansiedad, y temor sobre el riesgo de progresión a CCU, pero muy pocas manifiestan un malestar físico y mental, que les imposibilite continuar con los controles.<sup>(42)</sup>

### **Tratamiento quirúrgico: Ablativo o Escisional**

El tratamiento tiene como objetivo destruir o eliminar la zona de transformación o áreas del cuello uterino que han sido identificadas como anormales mediante exámenes de detección. Se debe practicar lo antes posible, dentro de los seis meses para reducir el riesgo de pérdida durante el seguimiento.<sup>(19, 24)</sup>

**El tratamiento ablativo** destruye el tejido anormal, por lo cual como desventaja no se obtiene material para analizar en anatomía patológica. Se utiliza electrofulguración, crioterapia o láser.<sup>(16, 35, 39)</sup> Este tipo de tratamiento se indican ante lesiones pequeñas, con unión escamocolumnar (UEC) visible, endocérnix negativo, concordancia cito-colpo-histológica, ausencia de sospecha de patología glandular y/o invasora, posibilidad de seguimiento, ausencia de tratamiento previo.<sup>(16)</sup>

Según las recomendaciones de la OMS, las sustancias químicas como imiquimod, no deberían utilizarse como tratamiento ablativo de lesiones CIN 2+, aunque actualmente hay varios estudios que evalúan la efectividad de la terapia con imiquimod tópica en comparación con la

escisión con asa.<sup>(26)</sup> Podría ser una alternativa, no invasiva, de tratamiento para lesiones CIN 2+, en mujeres que no deseen el tratamiento quirúrgico, o bien para lesiones de gran tamaño que abarcan los cuatros cuadrantes, para lograr una mayor tasa de márgenes quirúrgicos libres, sin embargo aún la evidencia es limitada.<sup>(25, 27)</sup>

**El tratamiento escisional** sigue siendo el estándar de atención para mujeres con lesión de alto grado. Se prefiere LLETZ (cono leep) con asa en la población en general, reservando el cono a bisturí frío cuando la interpretación de los márgenes de la muestra histológica es imprescindible. No se ha encontrado diferencia en la tasa de recurrencia en comparación entre ambas técnicas. Tiene una tasa de curación superior al 90% para lesiones CIN 2+.<sup>(24, 35)</sup>

La escisión debe ser acorde a la ZT, con eliminación completa de la lesión y evitando la resección excesiva de tejido sano:

- Tipo 1: resección sobre la ZT 1, exocervical. Resección suficiente de 7-10 mm de longitud.
- Tipo 2: resección de ZT 2 que involucra endocérnix pero con UEC visible, mediante asa o aguja (eventualmente con bisturí frío). La longitud del espécimen debe ser acorde al límite distal de la lesión, generalmente 10 a 15mm.
- Tipo 3: resección de ZT3 que involucra endocérnix con UEC no visible con asa, aguja LEEP o bisturí. La longitud del espécimen es aconsejable que sea mayor a 20 mm (15 a 25 mm).<sup>(13, 16, 39)</sup>

La histerectomía total no es aceptada como primera elección de tratamiento en lesiones de alto grado. Se indicaría luego de una biopsia ampliada diagnóstica, en casos seleccionados con recurrencia de HSIL, persistencia con reconización no factible, imposibilidad de seguimiento y/o patología asociada.<sup>(16, 19)</sup>

Se han informado complicaciones en el 7 a 10% de las mujeres tratadas, y entre el 50-70% de éstas es el sangrado intra o postoperatorio. La estenosis cervical se informa en un pequeño número de casos pero puede provocar hematometra, infertilidad y dificultades en el examen colposcópico posterior. Entre otras complicaciones se mencionan: infección, flujo vaginal purulento, dolor pelviano.<sup>(35)</sup>

La comorbilidad mayor asociada al tratamiento, es el impacto en la vida reproductiva. Las mujeres sometidas a tratamientos escisionales presentan mayor riesgo de parto prematuro (menor a 30 semanas), mayor índice de cesáreas, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer (menor a 2000 gr) y mortalidad perinatal.<sup>(43)</sup>

La evidencia disponible reporta una relación directa entre el volumen de tejido resecado, el número de procedimientos practicados y el incremento de los riesgos obstétricos.<sup>(43)</sup> El riesgo de

incompetencia cervical es mayor cuando la profundidad del tejido extirpado durante el procedimiento es de 10 mm o más. Un metaanálisis estimó que 1 de cada 143 mujeres tratadas con LLETZ está en riesgo de parto prematuro en el embarazo.<sup>(35)</sup> Según la revisión publicada por Kyrgiou y col. en 2017 que incluyó a 69 estudios con más de 65000 mujeres embarazadas post tratamiento, el riesgo de prematuridad general fue mayor para la escisión versus ningún tratamiento (11,2% vs 5,5%) que ablativo versus ningún tratamiento (7,7% vs 4,6%) y el efecto fue mayor para técnicas de escisión más radicales como conización a bisturí frío. La repetición del tratamiento multiplicó el riesgo en comparación a ningún tratamiento (13,2% vs 4,1%). La frecuencia y gravedad de secuelas, se incrementó al aumentar la profundidad del cono, menos de 10-12 mm 7,1% y más de 10-12 mm 9,8% en comparación a ningún tratamiento 3,4%. Además se observó mayor tasa de bajo peso al nacer que la población general (7,9 % vs 3,7 %), más ingresos a Neonatología (12,6 % vs 8,9 %), y la mortalidad perinatal aumentó (0,9% vs 0,7%).<sup>(43)</sup>

#### **FACTOR PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO**

El riesgo de recurrencia a 5 años posterior al tratamiento para CIN 2+ oscila entre 5% y 16%, y el riesgo de CCU en esta población se incrementa entre 2 a 5 veces por hasta 20 años, siendo relevante garantizar el seguimiento a largo plazo. El esquema de seguimiento recomendado es citocolposcópico cada 6 meses por dos años, y posterior seguimiento por al menos 25 años según esquema habitual.<sup>(19)</sup>

La aplicación del co-test como “test de cura” es preferible, aunque no disponible en todos los ámbitos. El riesgo de CIN 2+ a 5 años reportado con 2 co-test post tratamiento es del 1%, dicha reducción del riesgo permitiría ampliar los intervalos de seguimiento.<sup>(24)</sup> Éste se debe realizar entre los 6 y 12 meses. Si bien, la prueba de HPV positiva no implica por sí sola realizar un nuevo tratamiento, predice el fracaso del mismo con mayor precisión que el estado del margen quirúrgico.<sup>(16, 24, 41)</sup> Por consiguiente, el factor más asociado con un alto riesgo de persistencia/recurrencia de CIN 2+ es la presentación de un co-test positivo en el primer control post tratamiento.<sup>(46)</sup>

En lo que respecta a los márgenes quirúrgicos comprometidos, éstos representan también un importante factor predictor de recurrencia, especialmente el endocervical. Sin embargo, un elevado porcentaje de estas pacientes no desarrollarán recurrencia, por lo tanto en márgenes exocervicales es suficiente el seguimiento estricto citocolposcópico cada 6 meses y de estar

disponible la realización del test HPV a los 6 o 12 meses, al igual que el resto de las pacientes. En márgenes endocervicales puede optarse por el seguimiento o repetir el procedimiento escisional. El adecuado seguimiento permitirá el diagnóstico oportuno de eventual persistencia o recurrencia.<sup>(16)</sup> Además, la revisión del informe histopatológico de la pieza quirúrgica puede indicar tratamiento adicional o seguimiento más cercano, y en caso de carcinoma invasor, se debe derivar a oncología ginecológica para su correcta evaluación.<sup>(35)</sup>

Actualmente las vacunas contra HPV disponibles son preventivas y no terapéuticas. Sin embargo, algunas publicaciones mostraron una disminución significativa en la recaída de lesiones CIN 2+ en pacientes que fueron vacunadas inmediatamente posterior al tratamiento.<sup>(40)</sup> Revisiones sistemáticas informaron hasta un 57% de reducción en la persistencia/recurrencia, disminuyendo también otras lesiones del tracto anogenital asociadas a HPV.<sup>(9, 37, 46)</sup> Por el momento, se necesitan más ensayos controlados para poder recomendar fuertemente la vacunación post tratamiento.<sup>(10, 11)</sup>

## EXPERIENCIA EN HRSP - CEMAR

### DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

### MATERIALES Y MÉTODOS

La población en estudio estuvo comprendida por todas las mujeres atendidas en el servicio de Ginecología – área tracto genital inferior – del Hospital Roque Sáenz Peña (HRSP) y del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR), en el período comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2022, con diagnóstico de CIN2 en biopsias de cérvix, siendo un total de 110 participantes.

Se solicitó autorización al Comité de Docencia e Investigación y Comité de Ética. La información de las participantes se manejó manteniendo el anonimato y respetando la confidencialidad, acorde a lo dispuesto por la ley N° 26.529 “Ley de los derechos del Paciente”. No se entrevistaron a las pacientes ni se obtuvo información directamente de ellas.

Se realizó una búsqueda de informes histopatológicos con diagnóstico definitivo de CIN 2 en los sistemas informáticos SISpap - Nextlab, y luego se revisaron de manera retrospectiva como fuente de dato, las historias clínicas correspondientes, para caracterizar a la población en estudio y evaluar las conductas tomadas ante este diagnóstico: “manejo conservador vs tratamiento”. Se excluyeron 5 pacientes por no tener acceso a su historia clínica.

Se utilizó un formato de Excel para registrar los datos implicados en este estudio, y herramientas de estadística descriptiva, como son tablas, gráficos y medidas de resumen. En general, al tratarse de variables cualitativas o cuantitativas que fueron categorizadas, se calcularon frecuencias absolutas y relativas porcentuales (%) y se emplearon gráficos de barras, circular y de dispersión. Para estimar la posible relación entre dos variables clasificadas, se utilizó correlación de Spearman, considerando valores próximos a 1 como una correlación fuerte y positiva.

Para evaluar el comportamiento de las lesiones, se incluyeron sólo a las pacientes con biopsias CIN 2 realizadas hasta enero de 2021, en el grupo con manejo conservador, y mujeres CIN 2 tratadas hasta enero de 2021 en el otro grupo, por requerir una evaluación a dos años, pautada según lo recomendado por la bibliografía. Los controles se realizaron a los 6 meses, al año y a los dos años del diagnóstico o tratamiento. En el grupo de **manejo conservador**, se definió como

“regresión espontánea” cuando los controles durante ese período de tiempo tenían como resultado PAP negativo o ASCUS; “persistencia” cuando el resultado del PAP o eventualmente biopsia, en algunos de los controles era de bajo grado / LSIL (CIN 1 o CIN2 con p16 negativa); “progresión” cuando el resultado del PAP o biopsia era de alto grado / HSIL (CIN 2 con p16 positiva o CIN 3) en alguno de los controles. En el grupo donde se realizó **tratamiento**, se definió “persistencia” cuando en el primer control a los 6 meses aparecía lesión de bajo grado en PAP o biopsia; “recurrencia” cuando luego del primer control negativo, aparece lesión de bajo o alto grado en PAP o biopsia; “persistencia vs recurrencia” cuando la mujer no realizó el primer control en el momento indicado y luego se detecta algún grado de lesión, por lo que no se puede diferenciar si fue una persistencia o recurrencia.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes que consultaron a Ginecología – área tracto genital inferior del HRSP y CEMAR.
- Pacientes con CIN 2 (o CIN 1 con focos de CIN 2) diagnosticado mediante biopsia de cérvix con informe histopatológico y evaluadas por un especialista en tracto genital inferior.
- Pacientes a quienes se les ha diagnosticado la lesión en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con informe histopatológico “HSIL” o “ALTO GRADO” que no discrimina entre CIN 2 y CIN 3.
- Pacientes con informe histopatológico CIN 2 con focos de CIN 3.

**VARIABLES UTILIZADAS**

- Edad
- Paridad
- Escolaridad
- Ocupación
- Edad de inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales
- Método anticonceptivo
- Enfermedades de transmisión sexual

- HIV y otras enfermedades inmunosupresoras
- Tabaquismo
- Comorbilidades asociadas
- Vacunación contra HPV
- PAP
- Test de HPV
- Inmunohistoquímica p16 y ki67
- Manejo conservador – Tratamiento quirúrgico

## **RESULTADOS**

Se analizó la información correspondiente a 105 pacientes con diagnóstico de CIN 2 en biopsias de cérvix, atendidas en la red municipal de Rosario, integrada por el Hospital Roque Sáenz Peña (HRSP) y el Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR). Específicamente, 56 pacientes (53.33%) eran atendidas en el CEMAR y 49 (46.67%) en el HRSP (Gráfico Nro. 1). El número de casos diagnosticados por año fue de 21 en promedio, siendo 17 (16.19%) en 2018, 41 (39.04%) en 2019, 17 (16.19%) en 2020, 16 (15.23%) en 2021, y 14 (13.33%) en 2022 (Gráfico Nro. 2).

*Gráfico Nro. 1: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según lugar de atención (n=105)*

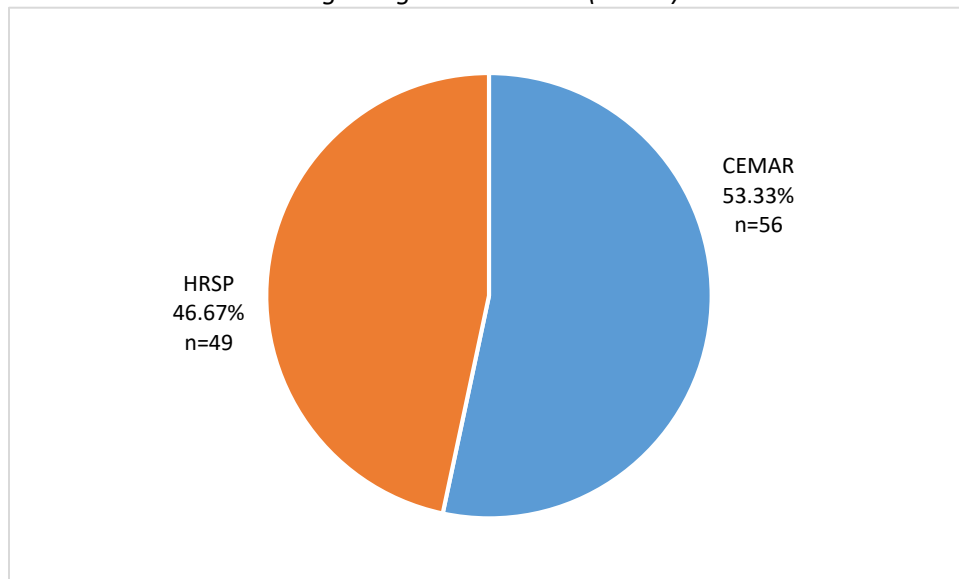
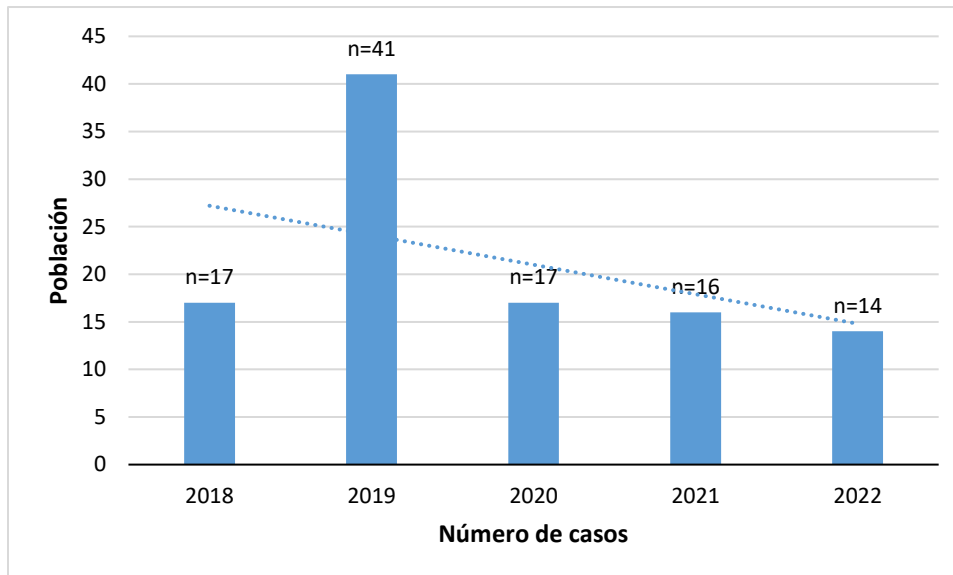


Gráfico Nro. 2: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según año y tendencia en el tiempo (n=105)



La edad de las pacientes en estudio se encontraba entre los 16 y los 60 años, con un promedio de 32.69 +/- 9.11 años. La mitad de los casos correspondían a mujeres con 31 años o menos.

En cuanto a las 67 pacientes sobre las que se contaba con información sobre su escolaridad, se encontraron 10 (14.93%) con nivel primario, 45 (67.16%) con nivel secundario, 12 (17.91%) con nivel universitario y en 38 participantes no se pudo recabar este dato ya que estaba incompleto en las Historias Clínicas. Respecto a la ocupación, se contaba con la información sobre 78 pacientes, de las cuales 3 (3.85%) eran estudiantes, 25 (32.05%) eran amas de casa, 34 (43.59%) contaban con empleo y 16 (20.51%) eran desocupadas. En las restantes 27 no se aportó ese dato.

En cuanto al historial reproductivo, al momento del diagnóstico se registraron 6 embarazos (1 cursaba el primer trimestre, 3 el segundo y 2 el tercer trimestre). En ellas se realizó manejo conservador, y se detallarán luego los hallazgos durante el seguimiento.

Al conocer sobre las gestaciones previas, se observó que de las 105 mujeres analizadas, 19 (18.10%) eran nuligestas, 19 (18.10%) habían gestado una vez, 21 (20.00%) habían gestado dos veces, y 46 (43.80%) habían gestado 3 o más veces, con un máximo de 9 gestas. Del total de las mujeres, 22 (20.95%) tuvieron un parto, 21 (20.00%) tuvieron dos partos, 38 (36.19%) tuvieron 3 o más partos, con un máximo de 9 partos. En este dato no se discrimina si fué un parto vaginal o por cesárea. Las 24 mujeres gestantes restantes (22.86%) no tuvieron partos. Sobre el total de mujeres

en estudio (n=105), el 77.14% habían tenido al menos un parto. Se registraron también dos casos con el antecedente de embarazo ectópico, representando el 2.33% de las mujeres con gestas (n=86) y el 1.90% de las 105 personas bajo análisis. Además, hubo 25 casos con antecedente de al menos un aborto (29.06% de las gestantes, 23.80% del total). En la tabla número 1 se resumen las características sociodemográficas.

*Tabla Nro. 1: Características sociodemográficas de las pacientes con diagnóstico de CIN 2 (n=105).*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad (en años)</b>	Menos de 20	3	2,86%
	20 a 29	40	38,10%
	30 a 39	40	38,10%
	40 a 49	16	15,24%
	50 o más	6	5,71%
	Total	105	100%
<b>Escolaridad</b>	Primario	10	14.93%
	Secundario	45	67.16%
	Universitario	12	17.91%
	Total	67	100%
	Sin datos	38	
<b>Ocupación</b>	Estudiante	3	3.85%
	Ama de casa	25	32.05%
	Empleada	34	43.59%
	Desocupada	16	20.51%
	Total	78	100%
	Sin datos	27	
<b>Gestas</b>	Nuligesta	19	18.10%
	Primigesta*	19	18.10%
	Secundigesta	21	20.00%
	Multigesta	46	43.80%
	Total	105	100%
<b>Partos (vaginal o cesárea)</b>	0**	24	22.86%

	1	22	20.95%
	2	21	20.00%
	3 o más	38	36.20%
	Total	105	100%

\*Se incluye a primigestas con abortos y/o embarazos ectópicos. Y también a primigestas con embarazo en curso al momento del diagnóstico CIN 2.

\*\*Dentro de nulíparas, se contempla a nuligestas (n=19), y a primigestas sin partos (con resultado obstétrico único de aborto, y/o embarazo ectópico).

La edad de inicio de las relaciones sexuales en las 105 pacientes en estudio iba de 8 años (caso de abuso) a 27 años, con una media de 16.19 +/- 2.62 años. En la mitad de los casos, la edad de inicio era de 16 años o menos. En 8 pacientes no se obtuvo este dato. En cuanto al número de parejas sexuales, los valores registrados iban de 1 a 80 parejas, con una media de 5.59 +/- 8.70 y la mitad de los casos con antecedentes de 5 parejas o menos. Este dato no se recabó en 9 mujeres.

Al evaluar el tiempo que pasó desde el inicio de relaciones sexuales hasta el diagnóstico de CIN 2, éste resultó ser de 15.96 años en promedio, con un mínimo de 2 años y un máximo de 51 años. La relación entre ambas variables resultó leve, con un coeficiente de correlación de Spearman  $r=0.216$  (Gráfico Nro. 3, IC95%: 0.015; 0.400).

Sobre las 104 pacientes con información registrada sobre el método anticonceptivo (MAC) utilizado, se encontró que 55 (52.88%) empleaban métodos hormonales, 16 (15.38%) tenían ligadura tubaria, 10 (9.62%) empleaban métodos de barrera, 10 (9.62%) tenían DIU de cobre y 13 (12.50%) no utilizaban ningún método anticonceptivo. Sólo una mujer refirió no utilizar ningún MAC por deseo de maternidad (Gráfico Nro. 4).

Gráfico Nro. 3: Relación entre edad de inicio de relaciones sexuales y edad de diagnóstico de CIN 2 (n=97)

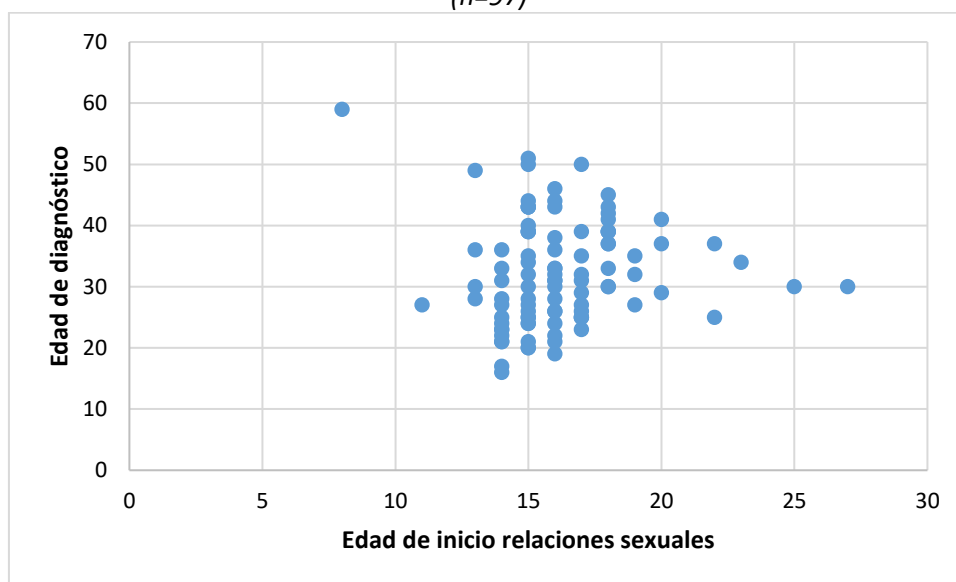
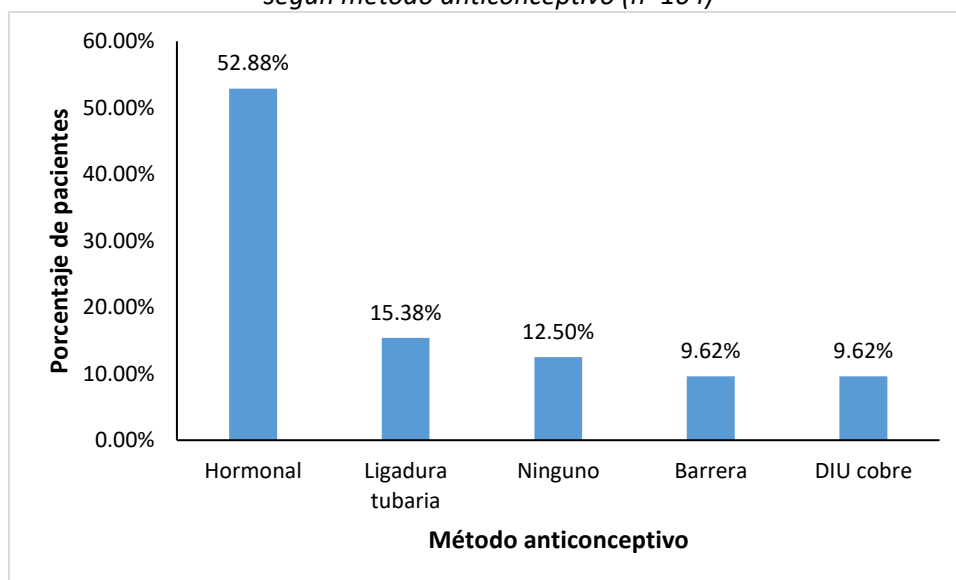
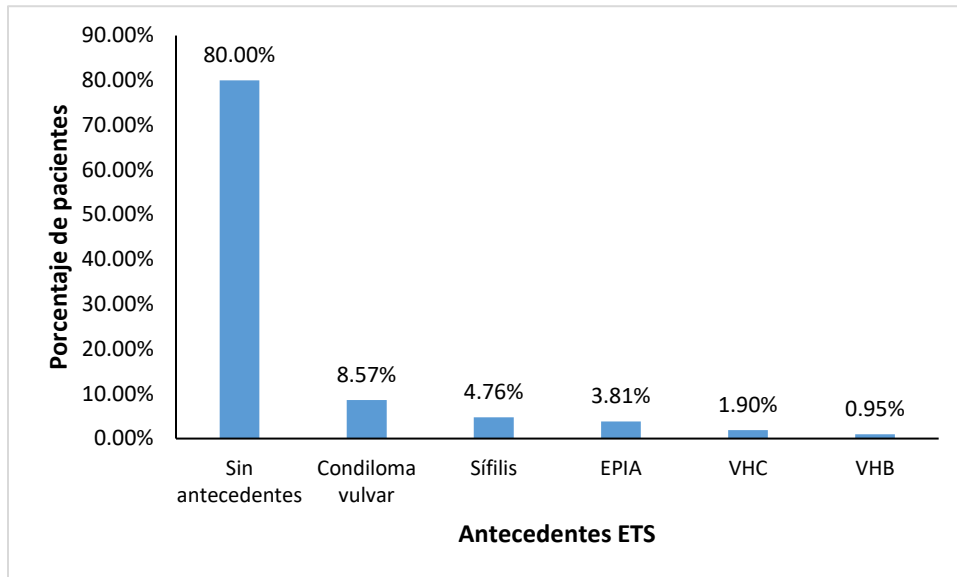


Gráfico Nro. 4: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según método anticonceptivo (n=104)



En cuanto a enfermedades de transmisión sexual, se reconocieron 5 casos (4.76%) con antecedente de sífilis, 4 (3.81%) con antecedente de EPIA, 9 (8.57%) con registro de condiloma vulvar, 2 (1.90) con antecedente de VHC positivo y otra (0.95%) con VHB positivo (Gráfico Nro. 5).

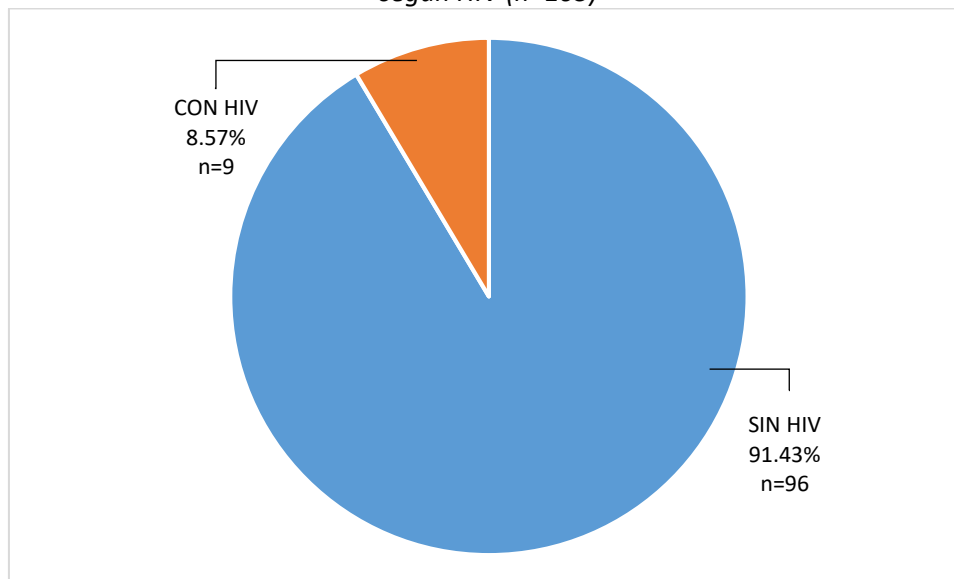
Gráfico Nro. 5: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (n=105)



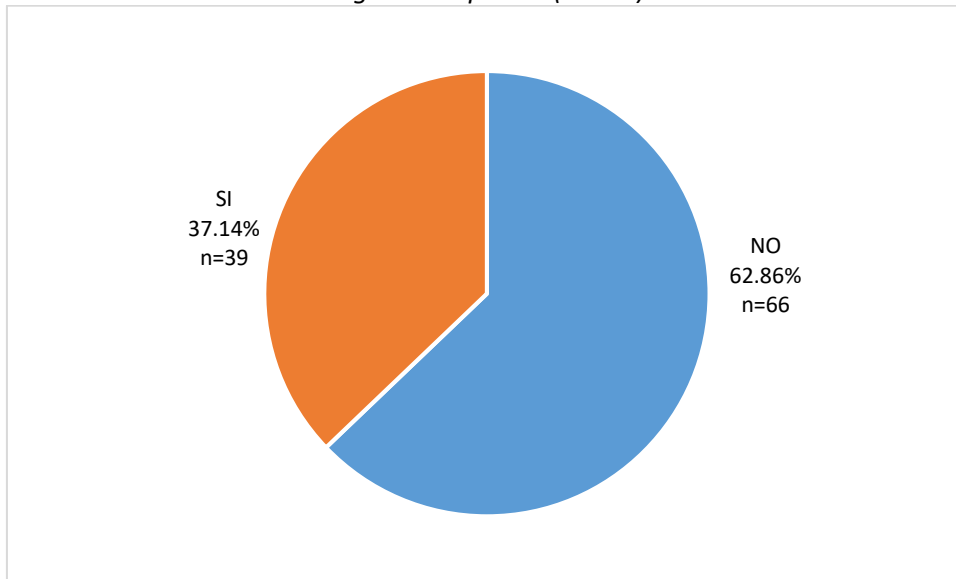
Por otro lado, se hallaron 9 pacientes (8.57%) con HIV, con una edad promedio al diagnóstico de 36,77 años (Gráfico Nro. 6). En todas ellas se decidió realizar tratamiento quirúrgico. No se constató ningún caso de otra enfermedad inmunosupresora.

Según los registros de las 105 pacientes, 39 (37.14%) eran tabaquistas (Gráfico Nro. 7).

Gráfico Nro. 6: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según HIV (n=105)

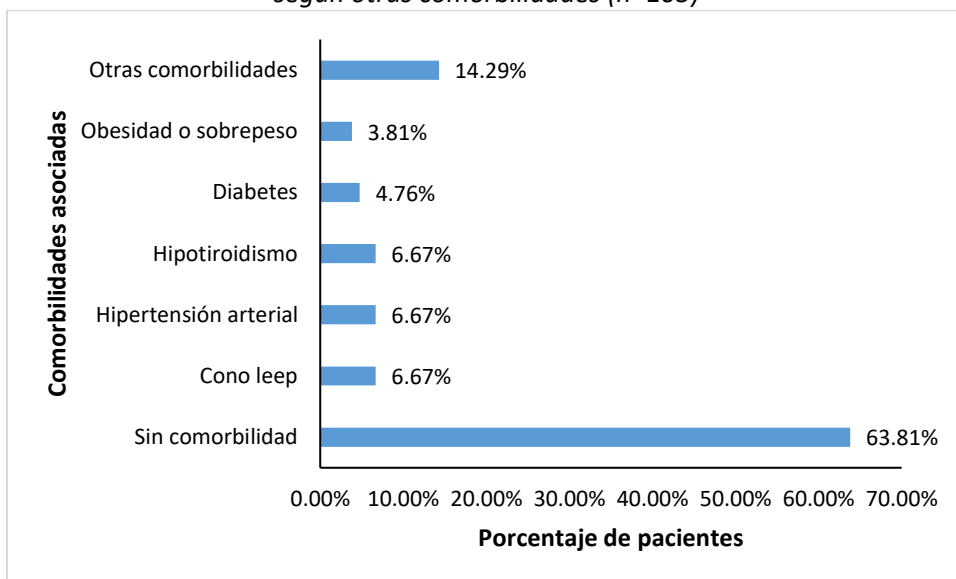


*Gráfico Nro. 7: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según tabaquismo (n=105)*



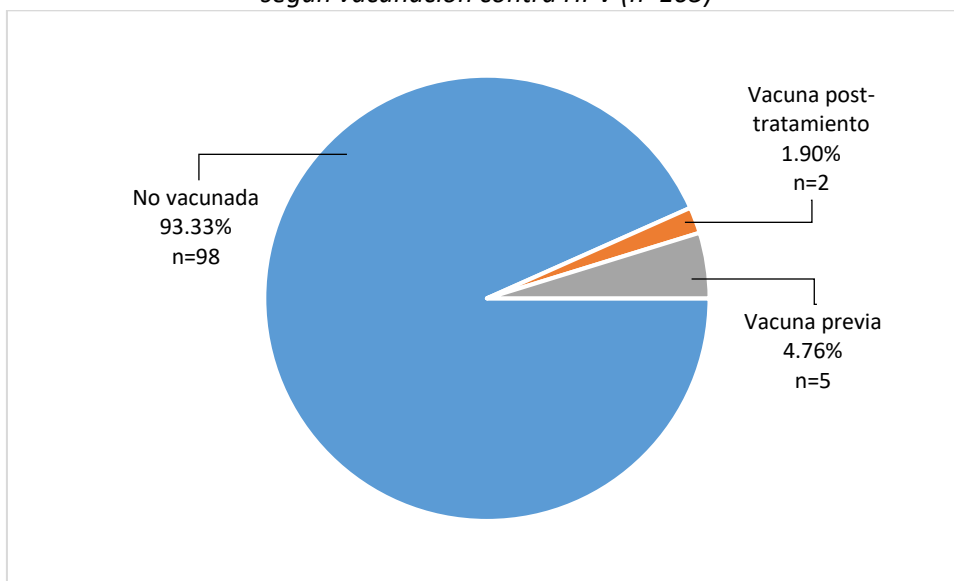
Hubo 7 pacientes (6.67%) con el antecedente de cono leep previo, 7 (6.67%) tenían hipertensión arterial, 7 (6.67%) tenían hipotiroidismo, 5 (4.76%) eran diabéticas y 4 (3.81%) tenían sobrepeso u obesidad. Además, se registraron otros 15 casos (14.29%) de comorbilidades menos frecuentes como anemia, chagas, miomatosis uterina. En las 68 mujeres restantes (64.76%) no se encontraron otras comorbilidades de interés (Gráfico Nro. 8).

*Gráfico Nro. 8: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según otras comorbilidades (n=105)*



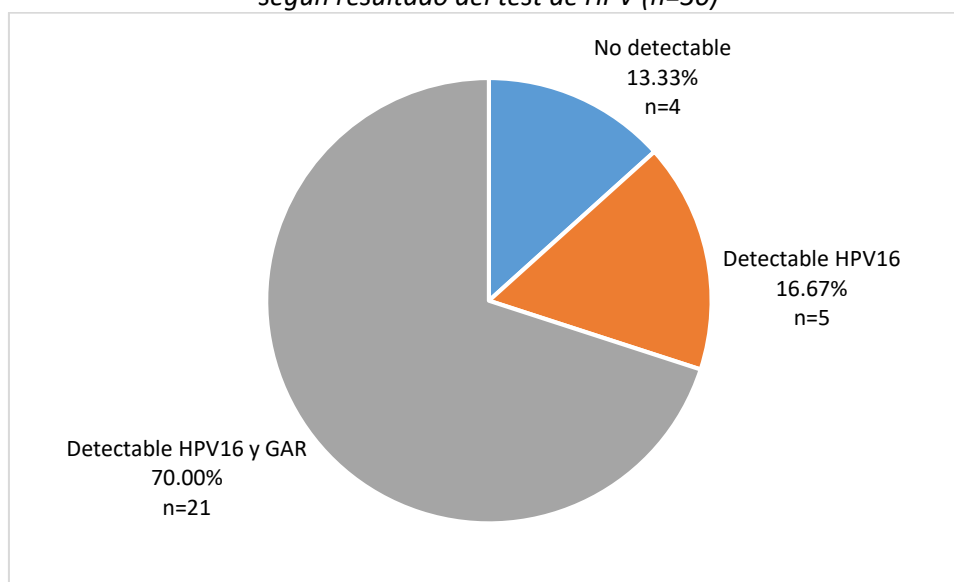
En relación a la vacuna contra el HPV, se encontraron 98 mujeres (93.33%) no vacunadas, 5 (4.76%) con vacunación previa y 2 (1.90%) con vacunación posterior al tratamiento (Gráfico Nro. 9). En estas últimas no se detectó lesión a lo largo del seguimiento posterior, incluso presentaron Test HPV negativo a los dos años.

*Gráfico Nro. 9: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según vacunación contra HPV (n=105)*



Previo al diagnóstico, se realizó test de HPV como parte del screening, en 30 pacientes (28.57%). De éstas, 4 (13.33%) obtuvieron un resultado no detectable, 5 (16.67%) resultaron detectable para HPV 16, y 21 (70.00%) eran detectables para HPV 16 junto a grupo de alto riesgo (GAR) (Gráfico Nro. 10).

Gráfico Nro. 10: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según resultado del test de HPV (n=30)



Los resultados del PAP inicial, es decir con el que se evaluaron por primera vez en los consultorios de Ginecología de la red municipal, indicaron presencia de HSIL en 39 casos (37.14%), LSIL en 31 casos (29.52%), ASCUS en 19 mujeres (18.10%) y ASCH en 8 (7.62%). Para 8 pacientes (7.62%) el resultado fue negativo, si bien en 3 casos (2.86%) se detectó HSIL mediante CEC, en 2 (1.90%) se diagnosticó ASCUS y en una (0.95%), ASCH (Gráfico Nro. 11).

En el Gráfico Nro. 12 se presentan los resultados de la biopsia de cérvix para las 105 pacientes, desde la cual se inició el estudio, mostrando las pacientes incluidas en el mismo (biopsias con resultados CIN 2, y biopsias CIN 1/CIN 2.) Al establecer la relación con los resultados de PAP mencionados, se observa que de las 39 pacientes que tuvieron como resultado del PAP inicial HSIL, la biopsia resultó CIN I – II en 7 casos (17.95%) y CIN II en 32 casos (82.05%). De las 31 mujeres con resultado LSIL, 11 (35.48%) resultaron CIN I -II según biopsia y 20 resultaron CIN II (64.52%). Para las 19 con resultado ASCUS en el PAP inicial, la biopsia indicó CIN I – II en 5 casos (26.32%) y CIN II en 14 casos (73.68%). Entre las 8 con ASCH, 2 (25.00%) tuvieron un resultado CIN I – II en la biopsia y 6 (75.00%) resultaron CIN II. Todas las pacientes con PAP inicial negativo presentaron CIN II en la biopsia (Gráfico Nro. 13).

Gráfico Nro. 11: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según resultado PAP inicial (n=105)

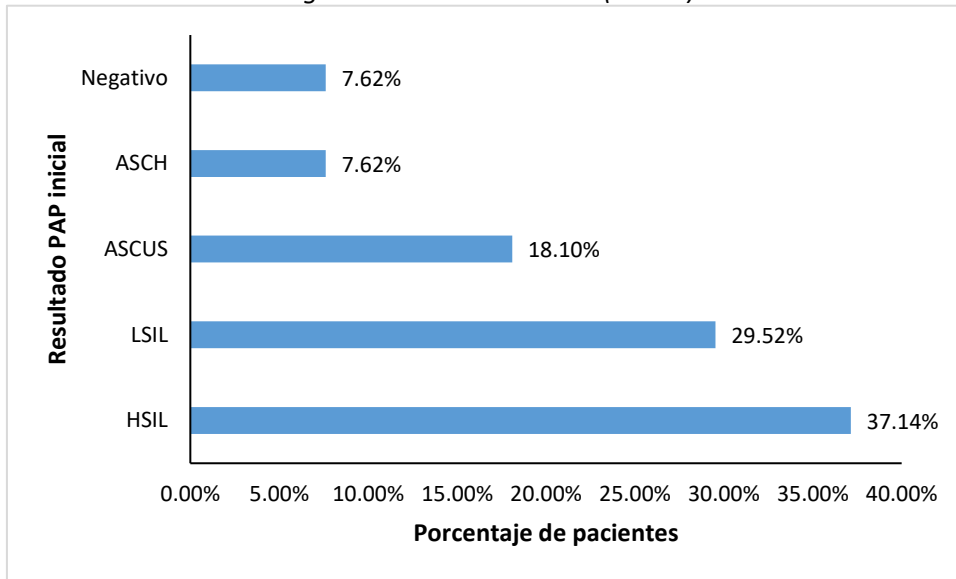


Gráfico Nro. 12: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según resultado biopsia (n=105)

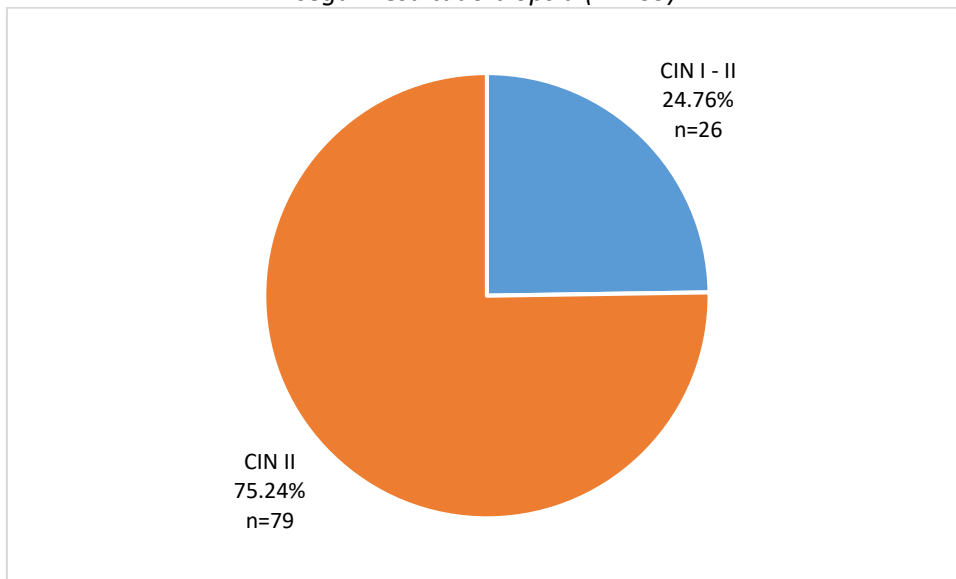
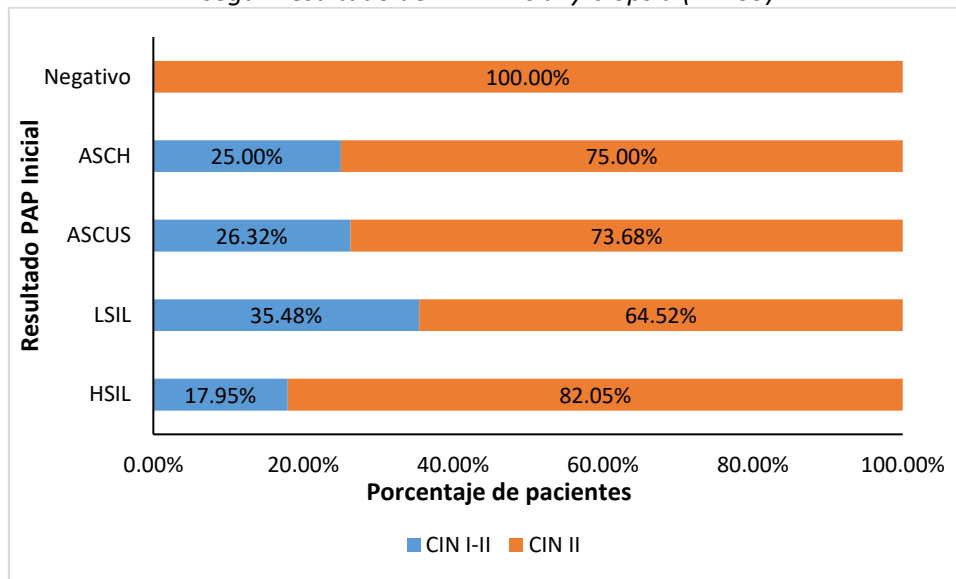


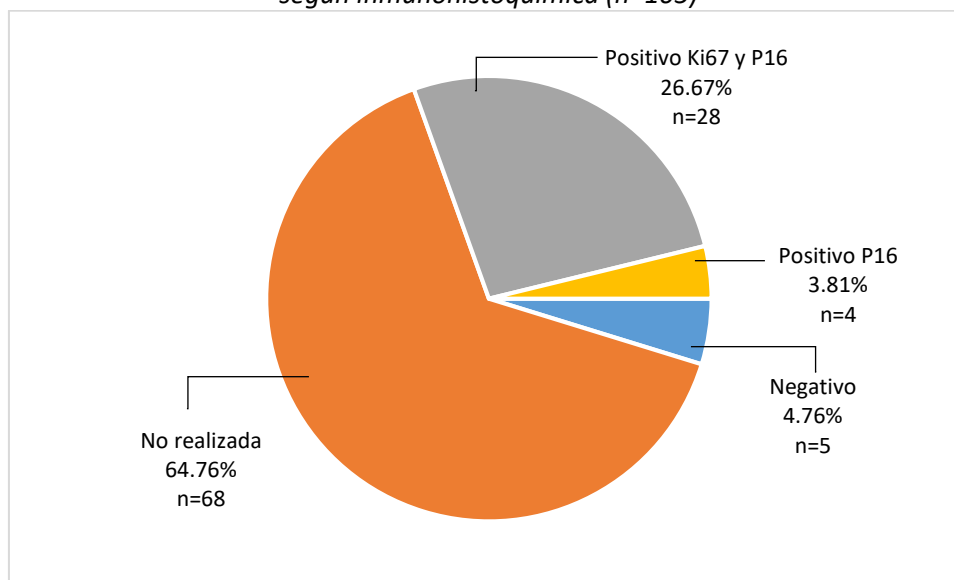
Gráfico Nro. 13: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según resultado del PAP inicial y biopsia (n=105)



El estudio de inmunohistoquímica p16/ki67 de las pacientes atendidas en toda la red municipal, se encuentra a cargo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Emergencias Clemente Álvarez (HECA). Según los datos brindados por el Jefe del Servicio, actualmente lo realizan de manera protocolar a todas las biopsias de cérvix con diagnóstico CIN 2. No se aplica en otras lesiones como CIN 1, CIN 3 o metaplasia escamosa inmadura. Se utiliza siempre la tinción dual, y el patrón de inmunomarcación lo consideran positivo para “Lesión de alto grado o HSIL” cuando se tiñe dos o más tercio del grosor epitelial, y lo interpretan como “Lesión de bajo grado o LSIL” cuando marca menos de dos tercios del epitelio. El sistema de puntuación es 1 para la tinción de un tercio del espesor, 2 para la tinción de dos tercios, y 3 para la tinción de todo el espesor. Utilizan como referencia bibliográfica “Inmunohistoquímica diagnóstica. Aplicaciones teranósticas y genómicas - David Dabbs. 5ª edición”.

Se realizó inmunohistoquímica en 37 mujeres (35.24%). De ellas, 5 (13.51%) presentaron resultado negativo, 28 (75.68%) tuvieron resultado positivo para p16/ki67, y 4 (10.81%), positivo sólo p16 (Gráfico Nro. 14). De los resultados negativos, 1 se trató quirúrgicamente de inicio, y en 4 se realizó manejo coservador, observándose persistencia en 2 de ellas, y progresión en las otras 2. De los resultados positivos (n=32), 30 se recategorizaron como alto grado y se trataron quirúrgicamente; en 1 se decidió mantener seguimiento activo, observándose regresión, y 1 no continuó controles.

Gráfico Nro. 14: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según inmunohistoquímica (n=105)



En 82 casos (78.10%), se definió realizar un tratamiento quirúrgico, mientras que en 18 (17.14%) se optó por un manejo conservador. En 5 pacientes (4.76%) no se pudo adoptar ninguna de esas conductas dado que las mismas no continuaron con los controles (Gráfico Nro. 15).

El manejo conservador de las 18 pacientes, se indicó en 6 mujeres que estaban embarazadas al momento del diagnóstico, 4 que tenían inmunohistoquímica negativa, 7 que eran menores de 25 años, y 1 sin inmunohistoquímica realizada pero sin factores de riesgo asociados.

Describiendo lo sucedido en el grupo de las mujeres embarazadas, se observó que 1 que no completó los controles a dos años, 2 tuvieron regresión espontánea, y 3 tuvieron persistencia o progresión, realizándose tratamiento posterior en 2 de ellas ya que 1 no concurre el día del procedimiento y discontinuó luego sus controles.

Del total de las pacientes con manejo conservador (n=18), una no completó sus controles a los 2 años y otras 2 se encuentran aún dentro del período de seguimiento estricto por haberse realizado el diagnóstico hace menos de 2 años, por lo cual se contempló el seguimiento de 15 pacientes. De estas, 3 presentaron PAP negativo a los 2 años, 5 tuvieron como resultado LSIL, y 7 presentaron HSIL. Por esto, la tasa de regresión en 2 años fue del 20%, la de persistencia resultó del 33.33% y la de progresión, del 46.67% (Gráfico Nro. 16). Como factores asociados en las pacientes con persistencia o progresión, se observó que en su mayoría eran tabaquistas, una tenía antecedente de EPIA, y 4 presentaban inmunohistoquímica positiva. De las pacientes con regresión

espontánea podemos mencionar que las 3 eran menores de 25 años, y una estaba vacunada contra HPV previo al diagnóstico.

De las 5 pacientes con persistencia de la lesión, 2 (40.00%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, 2 (40.00%) fueron seguidas sin aplicación de tratamiento y la restante (20.00%) no fue tratada dado que no continuó con las consultas médicas. De las 7 pacientes con progresión de la lesión, 5 (71.43%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico y 2 (28.57%) no fueron tratadas por estar cursando embarazo al momento de la reevaluación.

*Gráfico Nro. 15: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2, según manejo de las lesiones (n=105)*

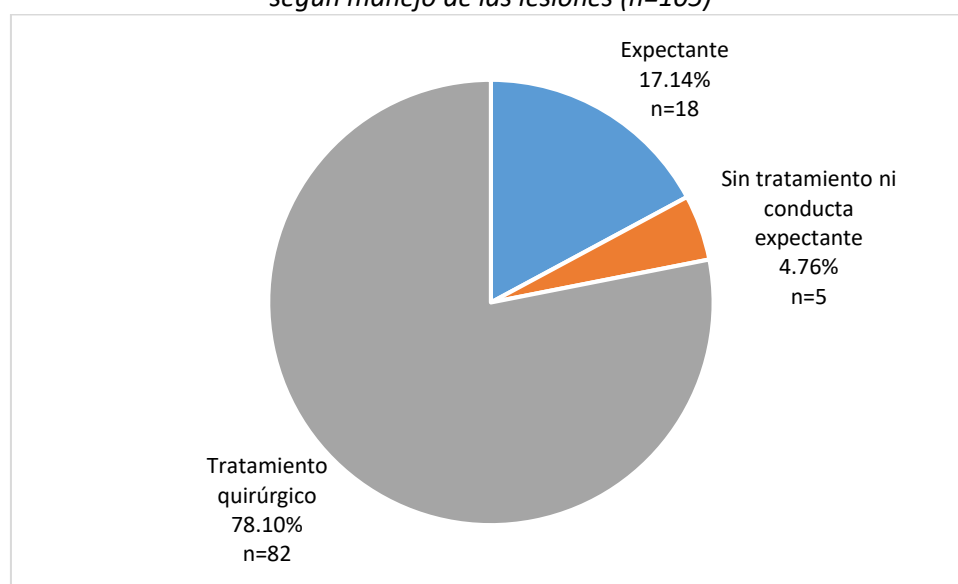
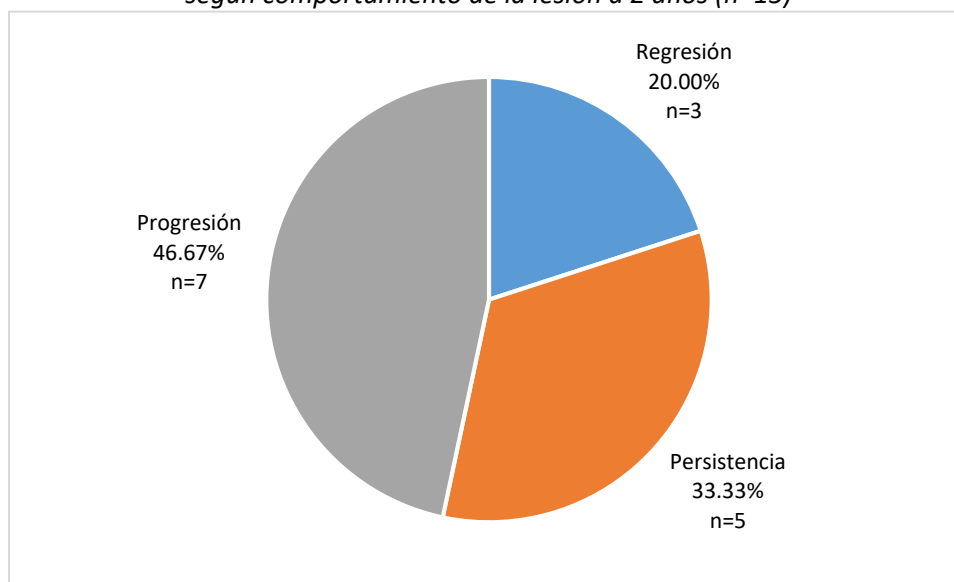


Gráfico Nro. 16: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2 y manejo expectante, según comportamiento de la lesión a 2 años (n=15)



De las 82 pacientes que se decidió hacer tratamiento quirúrgico de inicio, se pudo observar que 27 tenían inmunohistoquímica realizada, siendo 26 positivas (31.70%) y 1 negativa (1.21%). En 55 no tenían realizada inmunohistoquímica (67.07%).

De ellas, sólo a dos (2.43%) se le realizó histerectomía por presentar el antecedente de dos cono leep previos, con cuello insatisfactorio para realizar esta práctica nuevamente; una (1.21%) de las mujeres optó por realizar crioterapia en efector privado y luego retornó a los controles como lo venía haciendo en nuestro servicio; mientras que las demás (n=79) fueron tratadas con cono leep, lo que representa el 96.34%. El resultado de anatomía patológica, fue HSIL para 62 pacientes (75.60%) incluidas las dos piezas de histerectomía, LSIL en 4 casos (4.87%), carcinoma in situ en 3 pacientes (3.65%), cervicopatía por HPV sin displasia para dos (2.43%), sin lesiones detectadas en 8 (9.75%). No se obtuvo análisis histopatológico en 1 paciente (1.21%) por haberse realizado crioterapia, y no pudimos hallar el resultado de dos pacientes (2.43%) en historias clínicas ni en sistema informático (Gráfico Nro. 17).

Del total de las pacientes, 28 se encuentran aún en período de seguimiento, por haberse realizado el tratamiento hace menos de 2 años, por lo que se consideró la información de las restantes 54 mujeres en lo que respecta a controles posteriores. Entre las 54 pacientes en análisis, 6 no completaron el seguimiento a 2 años y 9 no realizaron ningún control posterior a la intervención quirúrgica. De los 39 casos con seguimiento, 36 (92.31%) no desarrollaron lesión a los 2 años, una

(2.56%) presentó persistencia y 2 (5.13%) fueron clasificadas como persistencia vs. recurrencia (Gráfico Nro. 18). En estos 3 casos de persistencia y/o recurrencia, se detectó como factor de riesgo asociado el tabaquismo, incluso una mujer presentaba EPOC. Entre otras comorbilidades en ellas, se observó sífilis, VHB, diabetes, y ninguna estaba vacunada contra HPV.

El seguimiento se realizó con PAP/CEC a los 6 meses, al año y a los 2 años del tratamiento. Se realizó test de HPV sólo en 34 (87.17%) de las mujeres que continuaron con los controles por 2 años, siendo negativo en 29 (85.29%) de ellas, considerado como test de cura, y 5 (14.70%) resultaron positivos para HPV 16 y GAR.

*Gráfico Nro. 17: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2 y tratamiento quirúrgico, según anatomía patológica (n=82)*

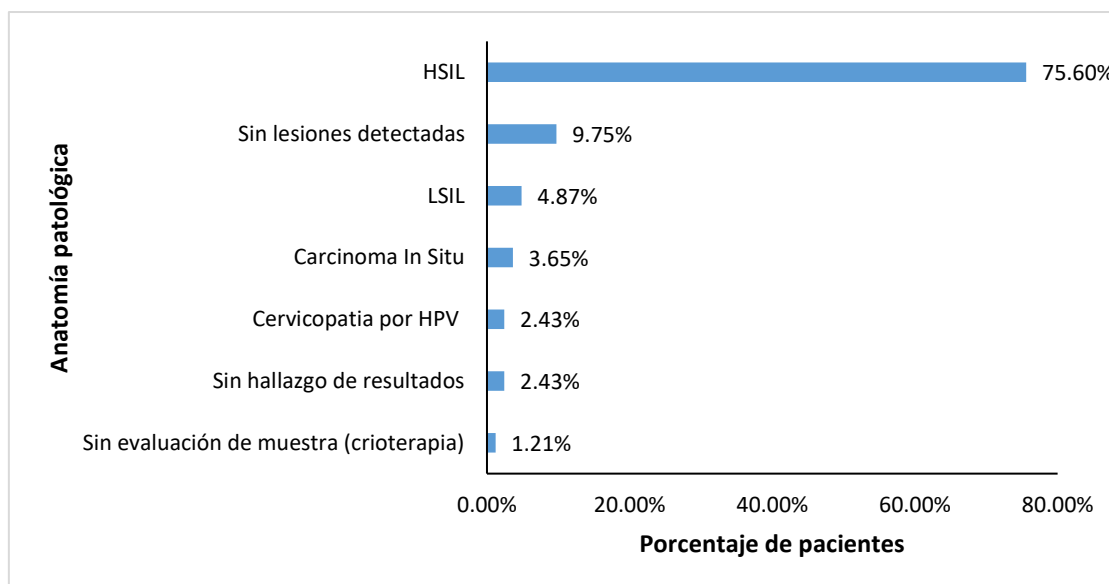
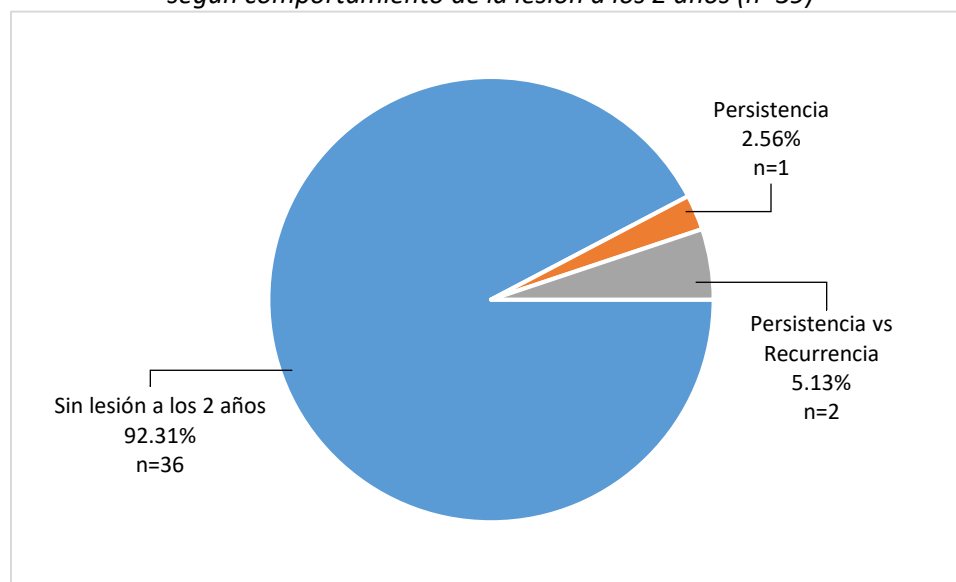


Gráfico Nro. 18: Distribución de las pacientes con diagnóstico de CIN 2 y tratamiento quirúrgico, según comportamiento de la lesión a los 2 años (n=39)



## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio se analizó de manera retrospectiva el manejo de lesiones cervicales histológicas CIN 2 diagnosticadas en mujeres atendidas en la red municipal de Rosario en un período de 5 años.

Se diagnosticaron 21 casos en promedio por año, siendo 41 el mayor número de casos en el año 2019, y 14 la menor cantidad en 2022. Observando la línea de tendencia en el gráfico correspondiente, podemos notar que tiende a disminuir el número de casos a lo largo de los 5 años, pudiendo ésto deberse a la pandemia por SARS-CoV-2 desde el 2020 que dificultó el acceso a los controles habituales de salud.

La edad promedio de las pacientes fue de 32 años, coincidiendo con lo publicado en la bibliografía.<sup>(17)</sup> Teniendo en cuenta que la mitad de los casos tenían 31 años o menos, es importante en este grupo de mujeres jóvenes considerar un manejo conservador, especialmente en las que no cumplieron su deseo de paridad, para reducir las complicaciones obstétricas asociadas.

Si bien la literatura refiere que el 90% de estas lesiones preneoplásicas y CCU, tienen lugar en países pocos desarrollados, están asociadas al bajo nivel socioeconómico y educativo, falta de información sobre los métodos de screening, y dificultad en el acceso al Sistema de Salud<sup>(1, 7, 8, 19)</sup>, al

compararlo con nuestra población, todas tenían algún nivel de escolaridad, en su mayoría nivel secundario, con el 67%. Situación similar ocurre al estimar la inserción laboral y económica, ya que el 43.59% contaban con empleo, siendo sólo 16 (20.51%) las mujeres desocupadas. En cambio, sí podemos asociar a la multiparidad como factor de riesgo en nuestras pacientes, ya que el 43.80% tuvieron 3 o más embarazos, y del total de mujeres en estudio, el 77.14% habían tenido al menos un parto.

En las guías nacionales e internacionales, se concluye que el factor de riesgo mas importante en la genesis de CIN y CCU es la infección persistente por HPV de alto riesgo, causa necesaria pero no suficiente para la producción del CCU, ya que requiere de cofactores tales como: inicio de relaciones sexuales a edad temprana, alto numero de parejas sexuales, el uso contínuo de anticonceptivos orales, infecciones de transmisión sexual, HIV, tabaquismo, otras.<sup>(1, 7, 8, 19)</sup> Estos datos fueron descritos de forma similar en este estudio. Más de la mitad había iniciado relaciones sexuales antes de los 16 años, tenían al menos 5 parejas, y al considerar el tiempo que pasó desde la edad de inicio hasta el diagnóstico de CIN2 (15.96 años en promedio), concuerda con la historia natural de la infección por HPV y el desarrollo de estas lesiones. Más del 50% utilizaba anticoncepción hormonal y un número muy bajo métodos de barrera, lo cual predispone al contacto con HPV y también al desarrollo de otras infecciones de transmisión sexual, que se diagnosticaron en 9 de las pacientes (8,57%), entre ellas sífilis, EPIA, VHC, VHB. Respecto a la coinfección con HIV, vinculada a la persistencia y progresión de lesiones causadas por HPV, incluso a edades más tempranas, en este caso se evidenció en un bajo número de las participantes (n=9), y la edad media de diagnóstico no fue menor que en el resto. El tabaquismo por sí mismo debilita el sistema inmunológico, dificultando la eliminación del virus, y se pudo determinar que en esta población el 37% era tabaquista de jerarquía.

El antecedente de cono leep previo, es un factor predisponente de recurrencia, ya que el riesgo para CIN 2+ a los 5 años post tratamiento oscila entre 5% y 16%, tal como sucedió en 7 de las pacientes.<sup>(19)</sup> Entre las otras comorbilidades detectadas, tales como hipertensión arterial, hipotiroidismo, diabetes y obesidad, no se pudo establecer una relación directa con las CIN.

Como principal estrategia preventiva, se incorporó la vacuna contra HPV al Calendario Nacional de Vacunación (CNV) en el año 2011 para las niñas nacidas a partir del año 2000, actualizando luego su indicación que incluye a niñas y niños de 11 años, con vacuna tetravalente.<sup>(8)</sup>

<sup>9)</sup> Queda por fuera de este grupo etéreo la gran mayoría de nuestras pacientes, accediendo a la misma menos del 5%. Según los datos de Nación, la eficacia para reducir CIN, adenocarcinoma in

situ y verrugas genitales, relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 es del 96-99%, y esto se vería reflejado en los próximos años.<sup>(8,9)</sup> Si bien tuvimos sólo dos pacientes vacunadas posterior al tratamiento, en ellas no se constató lesión a los dos años de seguimiento, lo cual podría ser de relevancia para disminuir el riesgo de recurrencia, al igual que lo afirman numerosas revisiones sistemáticas.<sup>(10, 11, 37)</sup>

El test de HPV, como método de screening posee una efectividad mayor en comparación con la citología, para la detección de CIN y CCU, con una sensibilidad del 90% para CIN 2+ y alto valor predictivo negativo, lo que permite espaciar los controles.<sup>(12, 21, 47)</sup> Si bien en Argentina, en el año 2011 se aprobó la incorporación del test al tamizaje, en nuestro medio se dispone hace relativamente poco, lo cual se refleja en los resultados obtenidos, ya que sólo el 28.57% de las mujeres lo realizó. De éstas, la mayoría fue positivo para HPV 16 y GAR, al igual que lo reportado en la bibliografía, respecto al genotipo más frecuentemente vinculado a lesiones de alto grado.<sup>(49)</sup>

Al momento de la evaluación, el 7% de las pacientes presentaban PAP negativo, el 18 % ASCUS, y en el resto se informaba algún grado de lesión. Si se hubiera utilizado en todos los casos el co-test como prueba de tamizaje, podríamos mejorar la sensibilidad y especificidad.<sup>(21, 15)</sup>

El proyecto LAST recomienda el uso de inmunohistoquímica con p16 y ki67 frente al diagnóstico de CIN 2 para determinar el comportamiento como una lesión de bajo grado o una de alto grado, y adecuar el abordaje terapéutico.<sup>(45)</sup> En nuestro estudio, si bien la inmunohistoquímica se utilizó, sólo estuvo disponible para pocas muestras y no se realizó en todas las lesiones CIN 2 como correspondía, ya que se incorporó recientemente en el laboratorio como protocolo para complementar el estudio histopatológico de CIN 2 morfológico. Esto puede haber dificultado la certeza diagnóstica y recategorización de las lesiones, generando sobretratamientos y mayor morbilidad.

Consecuente a esto, sólo en una minoría de las pacientes (n= 18) se pudo indicar un manejo conservador. A diferencia de lo referido en múltiples publicaciones sobre la tasa de regresión en CIN 2 cercana al 40 o 50% durante el período de seguimiento<sup>(28, 44)</sup>, en este grupo la regresión espontánea fue del 20%, siendo mayor la persistencia con el 33% y la progresión con el 46%, requiriendo luego tratamiento quirúrgico. Se describió como único y posible factor de riesgo asociado en los casos de persistencia y progresión, el tabaquismo.

En casi el 80% de la participantes se indicó tratamiento quirúrgico de inicio, lo cual se debe a que en el 67.07% de éstas, no se pudo realizar inmunohistoquímica y se manejaron como lesiones de “alto grado” al igual que las que las que sí tenían inmunohistoquímica y su resultado era positivo.

Como dato desfavorable es que del total de las pacientes tratadas, 14 (17.07%) eran mujeres nulíparas, condicionando su futuro obstétrico.

El tratamiento elegido fue cono leep casi en la totalidad de las pacientes (n= 79). Esto señala, al igual que la bibliografía, que la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección por ser una técnica simple y ambulatoria, además de que permite obtener material para su análisis histológico a diferencia de los tratamientos ablativos.<sup>(16, 24, 35)</sup>

Al evaluar el comportamiento posterior al tratamiento, se describió que más del 90% de los casos no presentó lesión a los 2 años de seguimiento, con test de HPV negativo considerado “test de cura” en más de la mitad de los casos. De los pocos casos con persistencia o recurrencia, se detectó como principal factor de riesgo asociado el tabaquismo, y la coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual, avalando una vez más la relación de éstos con mayor riesgo de persistencia viral y progresión de las lesiones. Además ninguna de ellas estaba vacunada contra HPV ni previo ni posterior al tratamiento.

Las limitaciones de este análisis son que es un estudio retrospectivo, con número relativamente bajo de pacientes incluidas, y si bien se obtuvo la mayor parte de la información registrada en las historias clínicas se evidenció un subregistro de algunos datos, siendo esto imprescindible para investigaciones futuras, reforzar la carga de los mismos. Otra debilidad es la incapacidad de calcular la incidencia de CIN 2, ya que no se obtuvieron los datos del total de las biopsias realizadas en este periodo.

## **CONCLUSIÓN**

Las neoplasias intraepiteliales cervicales son consideradas lesiones precursoras del CCU, constituyendo el eslabón anterior al desarrollo de un cáncer invasor. Las CIN grado 2 presentan dificultad en el análisis histopatológico, y un comportamiento heterogéneo, lo que hace necesario la aplicación de tecnología molecular como p16 y ki67 para aumentar la precisión diagnóstica y predecir su comportamiento. Generalmente estas lesiones aparecen en mujeres jóvenes, y el manejo conservador es una opción importante a tener en cuenta en ellas, principalmente cuando no han cumplido su deseo de paridad.

Este análisis muestra el manejo de CIN 2 en la red municipal, desde el diagnóstico hasta su abordaje terapéutico, obteniendo en general resultados similares a lo publicado científicamente hasta el momento, siguiendo las guías estipuladas para los mismos.

Además, a partir de este estudio se pueden observar las características epidemiológicas de nuestra población e identificar aquellos factores de riesgo que se asocian potencialmente al desarrollo de CIN y CCU, para de esta manera aplicar intervenciones y disminuir la morbimortalidad de las mujeres. Los factores de riesgo mayormente vinculados fueron tabaquismo, múltiples gestaciones previas, y los hábitos sexuales que exponen al contacto con HPV, como edad temprana de inicio de relaciones y un número elevado de parejas sexuales, al igual que la falta de utilización de un método anticonceptivo de barrera. La coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual como HIV, sífilis, VHC, VHB, EPIA también se vieron asociadas pero en un porcentaje menor.

El antecedente de mayor jerarquía, relacionado a la persistencia y/o recurrencia de CIN 2+, fue el cono leep previo, por lo que es fundamental el control post tratamiento y la adherencia al mismo.

Aunque una minoría de las pacientes accedió a la vacunación contra HPV, está claro que los efectos beneficiosos se observarán en las generaciones futuras, por eso debemos reforzar su uso como estrategia de prevención primaria.

Se observó un déficit en la implementación del test de HPV como método de screening, el cual tiene mayor sensibilidad y especificidad que la citología, aunque esto puede deberse al poco tiempo desde su incorporación al programa de tamizaje con “co-test” en la red municipal.

Se realizó inmunohistoquímica con p16 y ki67 para de esta manera reclasificar a las CIN 2 diagnosticadas en biopsias de cérvix. Pero teniendo en cuenta que se implementó hace relativamente poco tiempo, un reducido número de mujeres se beneficiaron del mismo, ya que aquellas que no realizaron la prueba, fueron tratadas como lesiones de alto grado, de igual manera que las que resultaron positivas en la prueba.

Es importante seguir haciendo hincapié en el uso de biomarcadores para establecer con certeza cuáles son las mujeres que realmente requieren tratamiento, para así disminuir las comorbilidades asociadas al mismo. En relación a esto, sería fundamental el seguimiento prospectivo de las mujeres conizadas para evaluar las complicaciones obstétricas, que son las de mayor impacto en estas pacientes.

De todos modos, a pesar de que el número de mujeres tratadas fue superior al manejo conservador, podemos observar que ambos servicios de Ginecología se mantuvieron bajo las recomendaciones de las guías Nacionales e Internacionales a la hora de decidir una conducta.

Como mencionamos, el comportamiento clínico de CIN 2 puede ser variable, lo cual se reproduce en este estudio. Ya que del grupo de mujeres donde se estableció un manejo conservador se observó una tasa de regresión del 20%, siendo mayor la persistencia y progresión. Creemos que esto puede deberse a la falta de realización de inmunohistoquímica y correcta reclasificación de las lesiones como alto grado, requiriendo tal vez en estos casos tratamiento de inicio.

Por último, teniendo en cuenta que las CIN tienen un período de tiempo de 10 a 20 años desde el contacto con el virus, hasta el desarrollo de las mismas y luego su progresión a CCU, éstas deberían ser prevenibles o detectadas precozmente con un tamizaje oportuno. Sin embargo, todavía tiene sus deficiencias y continúan aumentando el número de casos, principalmente en países poco desarrollados, reflejando las desigualdades de acceso a la atención sanitaria.

Ante esto, creemos imprescindible aplicar nuevas herramientas en los programas de screening, como test de HPV, y biomarcadores en lesiones poco reproducibles como CIN 2, para mejorar el diagnóstico y adecuar el tratamiento.

Finalmente, se concluye que sería necesario un seguimiento prospectivo de estas pacientes para evaluar a partir de ahora los resultados, aplicando estas nuevas tecnologías, de manera protocolar en los casos que corresponda.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Efraín A. Medina-Villaseñora, Pedro Antonio Oliver-Parrab, Elvia Neyra-Ortizb, Jorge Armando Pérez-Castroc, José Raúl Sánchez-Orozcod y Noé Contreras-González. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas – 2014.
2. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. Arch Pathol Lab Med. 2009 May;133(5):729-38. doi: 10.5858/133.5.729. PMID: 19415947.
3. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.
5. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, Wheeler CM, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Paavonen J, Bozonnet MC, Descamps D, Struyf F, Dubin GO, Rosillon D, Baril L; HPV PATRICIA Study Group. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e79260. doi: 10.1371/journal.pone.0079260. Erratum in: PLoS One. 2013;8(12). doi:10.1371/annotation/cea59317-929c-464a-b3f7-e095248f229a. PMID: 24260180; PMCID: PMC3834039.
6. Sociedad Argentina de Citología. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Sociedad Argentina de Patología. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvicouterino - Instituto Nacional del Cáncer. Consenso de nomenclatura histológica para lesiones intraepiteliales del tracto anogenital inferior.
7. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica, Dra. Luisa Sánchez Lorenzo. Cáncer de Cérvix, abril 2023. <https://seom.org/174-Infomaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
8. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). Lineamientos técnicos. Transición a vacuna cuadrivalente. Ministerio de Salud de la Nación - Argentina | 2014.
9. Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) 2017. Incorporación de la vacunación contra VPH en varones. Fortalecimiento de la vacunación contra VPH en mujeres. Lineamientos técnicos. Ministerio de Salud de la Nación – Argentina.
10. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E, Dillner J, Nieminen P, Strander B, Sasieni P, Veroniki AA, Kyrgiou M. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022 Aug 3;378:e070135. doi: 10.1136/bmj-2022-070135. PMID: 35922074; PMCID: PMC9347010.

11. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Jun;101(6):597-607. doi: 10.1111/aogs.14359. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35470865; PMCID: PMC9564558.
12. Leandro Duarte, Santiago Hasdeu, Julia Ismael, Laura Lamfre, Gabriela Luchetti. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias N° 11: Test de VPH en estrategia de screening primario para detección de cáncer cervicouterino. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL) – 2021.
13. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166-72.
14. Qin D, Bai A, Xue P, Seery S, Wang J, Mendez MJG, Li Q, Jiang Y, Qiao Y. Colposcopic accuracy in diagnosing squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy 2011 terminology. *BMC Cancer.* 2023 Feb 23;23(1):187.
15. Silvina Arrossi; Laura Thouyaret; Luis Paul. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer. 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.
16. SAPTGlyC – SOGIBA. Aval Académico de FASGO. Nueva guía 2022. Prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino: “Manejo del tamizaje anormal y de las lesiones histológicas del cuello uterino”.
17. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018 Feb 27;360:k499. doi: 10.1136/bmj.k499. PMID: 29487049; PMCID: PMC5826010.
18. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
19. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) 2014. Dra. Myriam Perrotta, Dr. Diego Häbich. Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino.
20. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino [Primary cervical cancer screening]. *Cir Cir.* 2015 Sep-Oct;83(5):448-53. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2014.09.001. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26162490.

21. Silvina Arrossi, Mariana Curotto, Laura Thouyaret, Melisa Paolino, Milca Cuberli, Rosa Laudi - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2016. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático.
22. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030. Washington, D.C.: OPS; 2018.
23. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):427. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428.
24. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Presidentes: Alejandra Maciel, Roberto Castaño. Guía de manejo 2015: Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. Volumen 26 - N° 1 - Año 2015
25. Polterauer S, Reich O, Widschwendter A, Hadjari L, Bogner G, Reinthaller A, Joura E, Trutnovsky G, Ciresa-Koenig A, Ganhoer-Schimboeck J, Boehm I, Berger R, Langthaler E, Aberle SW, Heinze G, Gleiss A, Grimm C. Topical imiquimod compared with conization to treat cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: Multicenter, randomized controlled trial. *Gynecol Oncol.* 2022 Apr;165(1):23-29. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.01.033. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35177279.
26. Fonseca BO, Possati-Resende JC, Salcedo MP, Schmeler KM, Accorsi GS, Fregnani JHTG, Antoniazzi M, Pantano NP, Santana IVV, Matsushita GM, Dos Reis R. Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):1043-1053. doi: 10.1097/AOG.0000000000004384. PMID: 33957649; PMCID: PMC8132915.
27. Hendriks N, Koeneman MM, van de Sande AJM, Penders CGJ, Piek MJ, Kooreman LFS, van Kuijk SMJ, Hoosemans L, Sep SJS, de Vos Van Steenwijk PJ, van Beekhuizen HJ, Slangen BFM, Nijman HW, Kruitwagen RFPM, Kruse AJ. Topical Imiquimod Treatment of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (TOPIC-3): A Nonrandomized Multicenter Study. *J Immunother.* 2022 Apr 1;45(3):180-186. doi: 10.1097/CJI.0000000000000414. PMID: 35180719; PMCID: PMC8906243.
28. Zhang J, Lu CX. Spontaneous Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: A Meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(6):562-567. doi: 10.1159/000497286. Epub 2019 May 3. PMID: 31055567.
29. Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, Buonaguro FM. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:519619. doi: 10.1155/2013/519619. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24383054; PMCID: PMC3872027.
30. Herfs M, Crum CP. Laboratory management of cervical intraepithelial neoplasia: proposing a new paradigm. *Adv Anat Pathol.* 2013 Mar;20(2):86-94. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182862aab. PMID: 23399794.

31. Sun M, Shen Y, Ren ML, Dong YM. Meta-analysis on the performance of p16/Ki-67 dual immunostaining in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasm. *J Cancer Res Ther.* 2018 Sep;14(Supplement):S587-S593. doi: 10.4103/0973-1482.183216. PMID: 30249873.
32. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, von Knebel Doeberitz M, Arbyn M. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol.* 2014 Dec;142(6):767-72. doi: 10.1309/AJCP3TPHV4TRIZEK. PMID: 25389329.
33. Savone D, Carrone A, Riganelli L, Merlino L, Mancino P, Benedetti Panici P. Management of HPV-related cervical disease: role of p16INK4a immunochemistry. Review of the literature. *Tumori.* 2016 Oct 13;102(5):450-458. doi: 10.5301/tj.5000524. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27443891.
34. Schmidt D. Moderne Biomarker bei Präkanzerosen der Cervix uteri: Histologische-zytologische Korrelation und Einsatz [Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use]. *Pathologe.* 2016 Nov;37(6):534-541. German. doi: 10.1007/s00292-016-0231-3. PMID: 27638536.
35. Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer.* 2018 Mar-Apr;42(2):129-136. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.01.010. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29428790.
36. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. "Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino" 2015.
37. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, Porras C, Schiffman M, Sidawy M, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;215(2):212.e1-212.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.021. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26892991; PMCID: PMC4967374.
38. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI 10.1002/14651858.CD008587.pub2. Accessed 27 August 2023.
39. Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001318. PMID: 20556751; PMCID: PMC4170911.
40. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):596-602. doi: 10.1080/13697137.2019.1600500. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31030590.
41. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, Petry KU, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL. Incomplete excision of cervical

precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1665-1679. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126708.

42. Hansen J, Kirkegaard P, Folmann B, Bungum HF, Hammer A. "I feel reassured, but there is no guarantee." How do women with a future childbearing desire respond to active surveillance of cervical intraepithelial neoplasia grade 2? A qualitative study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jun;101(6):616-623. doi: 10.1111/aogs.14354. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35383881; PMCID: PMC9564428.

43. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 2;11(11):CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. PMID: 29095502; PMCID: PMC6486192.

44. Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, Solomon D, Herrero R, Jerónimo J, Wacholder S, Rodríguez AC, Morales J, Hutchinson M, Burk RD, Schiffman M. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Oct;26(4):441-6. doi: 10.1097/pgp.0b013e31805152ab. PMID: 17885496.

45. Darragh, Teresa M., et al. "The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology." *Archives of pathology & laboratory medicine* 136.10 (2012): 1266-1297.

46. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Rui Pérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, Hernández-Aguado JJ, de la Fuente-Valero J, Zapardiel I, Coronado-Martín PJ. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 14;10(2):288. doi: 10.3390/vaccines10020288. PMID: 35214747; PMCID: PMC8879017.

47. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7. Epub 2013 Nov 3. Erratum in: *Lancet*. 2015 Oct 10;386(10002):1446. PMID: 24192252.

48. Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study. *J Lab Physicians*. 2017 Apr-Jun;9(2):104-110. doi: 10.4103/0974-2727.199630. PMID: 28367025; PMCID: PMC5320872.

49. Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Girlando S, Rizzolo R, Frayle H, Trevisan M, Sani C, Burrioni E, Giorgi Rossi P, Cuzick J, Ronco G; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer*. 2018 Jul

- 15;143(2):333-342. doi: 10.1002/ijc.31326. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29453769; PMCID: PMC6099271.
50. Han YD, Wang XB, Cui NH, Zhang S, Wang C, Zheng F. Associations of P16INK4a promoter hypermethylation with squamous intra-epithelial lesion, cervical cancer and their clinicopathological features: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8(1):1871-1883. doi: 10.18632/oncotarget.12202. PMID: 27669738; PMCID: PMC5352104.
51. Kamal M. Cervical Pre-cancers: Biopsy and Immunohistochemistry. *Cytojournal*. 2022 Jun 14;19:38. doi: 10.25259/CMAS\_03\_13\_2021. PMID: 35928531; PMCID: PMC9345137.
52. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G Júnior. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review. *Pathol Res Pract*. 2017 Jul;213(7):723-729. doi: 10.1016/j.prp.2017.03.003. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28554769.
53. Zhang X, Xu Y, Meng T, Shen D. Analysis of factors affecting the prognosis of patients with cervical intraepithelial neoplasia 2. *Oncol Lett*. 2020 Aug;20(2):1810-1816. doi: 10.3892/ol.2020.11711. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32724424; PMCID: PMC7377098.
54. Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, Harker D, Williman JA, Whitehead M, van der Griend RA, Lawton BA, Hibma M, Fitzgerald P, Dudley NM, Petrich S, Eva L, Bergzoll C, Kathuria J, McPherson G, Tristram A, Faherty J, Hardie D, Robertson A, Robertson V, Pather S, Wrede CD, Gastrell F, Fentiman G, John M, White E, Parker C, Sadler L. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):222.e1-222.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.009. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34534506.

## GLOSARIO

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario  
HRSP: Hospital Roque Sáenz Peña  
HPV / VHP: Virus del Papiloma Humano  
HPV GAR: Virus del Papiloma Humano grupo de alto riesgo  
CIN / NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical  
CIN 2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o mayor  
LSIL: Lesión escamosa de bajo grado  
HSIL: Lesión escamosa de alto grado  
CCU: Cáncer Cérvicouterino  
CIS: Carcinoma In Situ  
VIN: Neoplasia vulvar intraepitelial  
VAIN: Neoplasia vaginal intraepitelial  
UEC: Unión escamocolumnar  
ZT: Zona de transformación  
PAP: Papanicolaou  
IVAA: Inspección visual con ácido acético  
pRb: proteína del retinoblastoma  
p53: proteína p53  
ADN: Ácido Desoxirribonucleico  
EPIA: Enfermedad Pelviana Inflamatoria Aguda  
VHC: Virus hepatitis C  
VHB: Virus hepatitis B  
HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana  
CNV: Calendario Nacional de Vacunación  
PNPCC: Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino  
OMS / WHO: Organización Mundial de la Salud  
MSAL: Ministerio de Salud de la Nación Argentina  
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica  
SAPTGLyC: Sociedad Argentina de Patología de Tracto Genital Inferior y Colposcopia  
FASGO: Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia  
IFCPC: Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical  
ASCCP: Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical  
IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer  
GLOBOCAN: Observatorio Global del Cáncer  
RR: Riesgo relativo  
IC: Intervalo de confianza  
MAC: Método anticonceptivo  
Col: Colaboradores