

Artículo Original

Guías y Recomendaciones Clínicas para el Manejo de Neoplasia Cervical Intraepitelial de Cuello Uterino en la Clínica de Tumores María & Josefa Barbero- Fundación La Piedad e Instituto Nacional del Cáncer.

Clinical Guidelines & Recommendations for the Management of Cervical Intraepithelial Lesions at the Clínica de Tumors María & Josefa Barbero- Fundación La Piedad & Instituto Nacional del Cáncer.

Alvarenga-Ibáñez, Juan Carlos¹, Maldonado, Nelly Elena², Bejarano Mario, Cristina³, Prof. Dr. Andrés Gines⁴

- 1- Cirujano Oncólogo, Departamento de Cirugía & Patología Cervical, INC
- 2- Jefe de Departamento de Patología Cervical, INC
- 3- Director, Clínica de Tumores María & Josefa Barbero
- 4- Profesor Adjunto de la Cátedra de Gineco - Obstetricia. Centro Materno Infantil. FCM - UNA, e INC Departamento de Patología Cervical, Clínica de Tumores María & Josefa Barbero - Fundación La Piedad (Asunción, Paraguay), & Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Capiatá, Paraguay).

RESUMEN

Antecedentes: La primera causa de mortalidad en mujeres en el Paraguay es desde hace décadas el cáncer de cuello uterino, lo que ubica a dicha enfermedad como un problema significativo de salud pública en el país, debiéndose probablemente a un aumento en la incidencia del cáncer cervical invasivo y de lesiones precursoras sumado a una falta de mejor diagnóstico y manejo adecuado de los diferentes aspectos de las lesiones precursoras.

Objetivo: Proveer una guía clínica y recomendaciones para el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con lesiones neoplásicas intraepiteliales (CIN) confirmados por biopsia.

Material & Métodos: Se ha evaluado y hecho revisión de diversos aspectos del diagnóstico, manejo y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cervix, elaborada en base a una revisión de la información médica actualizada basada en la evidencia, respaldado por una revisión de información científica mundial, utilizando herramientas como MEDLINE search, The Cochrane Library search, y la National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines.

Resultados: Se ha desarrollado las Guías y recomendaciones para el manejo de pacientes con CIN en la Clínica de Tumores María & Josefa Barbero - Fundación La Piedad, fundamentados sobre una revisión de la literatura científica mundial, y de la experiencia de los profesionales integrantes del servicio, con la subsiguiente adaptación de flujogramas de manejo de acuerdo a las necesidades locales del país.

Conclusión: La presente Guía Clínica permitirá unificar los criterios, estandarizar los métodos y mejorar la calidad del tratamiento de los pacientes que acuden a este servicio, como así también redundará en beneficio propio del especialista mejorando el manejo clínico en forma sistematizada.

Palabras Claves: Lesiones escamosas intraepiteliales, cáncer de cuello uterino, guías clínicas de manejo de lesiones neoplásicas intraepiteliales.

SUMMARY

Background: For decades Cervical Cancer has been the first cause of mortality for women in Paraguay, which by itself constitutes a significant public health issue. This is probably due because of an increase in the incidence of invasive cervical cancer and precursor lesions, coupled with the lack of better

diagnostic and proper management of the different aspects of this disease.

Objectives: Provide a local clinical guideline and recommendations for the diagnostic management and treatment for patients with cervical intraepithelial lesions (CIN), confirmed by biopsy.

Material & Methods: Different aspects of diagnostic management and treatment of cervical cancer precursor lesions has been evaluated through a comprehensive and updated review based on medical evidence, and on local professional experience through MEDLINE search, The Cochrane Library search, and the National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines.

Results: local clinical guidelines and recommendations for diagnostic management and treatment for patients with cervical intraepithelial lesions at the Clínica de Tumores María & Josefa Barbero-Fundación La Piedad has been issued, updated through a comprehensive and thorough review of the medical literature and the experience of the Department of Cervical Pathology, with local adaptations of treatment algorithms for the management of patients at this clinic.

Conclusions: The present Clinical Guideline will permit unify local treatment criteria, standardise methods and provide better quality treatment to patients who come to this clinic, as well for the treating specialist in a systemised way.

Key words: Cervical Intraepithelial lesions, cervical uterine cancer, clinical guidelines for cervical intraepithelial lesions.

INTRODUCCIÓN

Desde hace décadas, el Cáncer de Cuello Uterino ocupa la primera causa de mortalidad en mujeres, lo cual ubica a dicha enfermedad como uno de los problemas más significativos de salud pública en todo el país ^(1,2). La causa principal del alto porcentaje se debe probablemente a un aumento en la incidencia de cáncer invasivo, lo cual hace que el tratamiento de estas pacientes sea más complejo y oneroso. A esto contribuye la falta de un mejor diagnóstico y manejo adecuado de los diferentes aspectos de las lesiones precursoras. Por lo tanto, es esencial un diagnóstico preciso, el correcto manejo y adecuado tratamiento.

Los principales factores de riesgo que influyen en esta elevada tasa han sido estudiados por muchos autores y se caracteriza principalmente entre otros por la mala higiene, la promiscuidad y múltiples parejas, paridad, fumar y el rol principal del Papiloma Virus Humano (HPV), siendo la infección cervicovaginal con el virus del HPV oncogénico de alto riesgo una causa necesaria del evento inicial en el desarrollo de

la carcinogénesis. En términos prácticos, el desarrollo del cáncer de cuello uterino implica la infección persistente del virus del HPV y debido a la posibilidad hoy en día de realizar este test en el Paraguay es importante comprender la historia natural de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y utilizar esta información para guiar a las pacientes para un mejor manejo y tratamiento. ^(3, 4, 5, 6, 7, 8)

La reciente incorporación del método del Test de la Captura Híbrida II DNA-HPV (Dygene Corp, USA) para la identificación del tipo de HPV de alto y bajo riesgo en conjunto con la colpo-citología, son herramientas que ayudan al especialista a orientar e identificar a las lesiones precursoras y sus probables agentes causales. Pero además, hoy día comprendemos que la implementación de guías clínicas actualizadas de manejo y tratamiento de la enfermedad, ayudaría al especialista a mejorar el diagnóstico, buscando con ello disminuir la incidencia y los costos por paciente.

Actualmente se dispone de nuevos datos sobre estudios epidemiológicos mundiales, historia natural de la enfermedad y del tratamiento del CIN con el manejo del DNA-HPV, pero en nuestro país aun no hemos podido integrar toda esta información en una guía apropiada que nos permita orientar al médico general y especialistas en el manejo clínico preciso.

El siguiente trabajo tiene como objetivo proveer una guía y recomendaciones para el manejo y tratamiento de pacientes con lesiones neoplásicas intraepiteliales (CIN) confirmados por biopsia, para usufructo de la Clínica de Tumores María & Josefa Barbero-Fundación La Piedad y el Departamento de Patología Cervical del Instituto Nacional del Cáncer, basados en los datos científicos aportados por la experiencia médica y mediante la medicina basada en la evidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Clínica de Tumores María & Josefa Barbero y del Servicio de Patología Cervical del INC, se propuso un método de presentación y distribución de un anteproyecto de las guías con el fin de lograr evaluar el contenido y discutir los resultados de la evaluación bibliográfica con cada uno de los médicos integrantes. Se realizaron sugerencias fundamentadas y modificaciones de acuerdo al conocimiento individual, la experiencia personal, con la revisión y el respaldo de la literatura científica pertinente. A la vez, se realizó una reunión informativa de consenso invitando a todos los integrantes del servicio para revisión de la guía, la implementación de la misma y determinar el impacto de su utilización en la calidad del manejo y tratamiento. La presente guía posee una

exhaustiva revisión de la literatura científica sobre el tema específico y cada tema en particular fue respaldado por una cuidadosa revisión de la literatura con su discusión correspondiente.

La definición generalmente aceptada de la utilización de una guía de práctica clínica se refiere a "un dictamen sistemáticamente desarrollado para asistir al médico y a su paciente sobre adecuadas decisiones acerca del cuidado de la salud para una circunstancia clínica específica" ⁽⁹⁾. Es reconocido internacionalmente que la razón de elaborar guías de manejo terapéutico es con el objetivo de mejorar la calidad en el cuidado del paciente, mejorar el costo-efectividad, y servir como herramientas educativas ^(10,11).

La elaboración de la guía fue basada en el formato publicado de Guía para el Desarrollo de Práctica Clínica con una revisión de la información médica mundial actualmente conocida sobre esta enfermedad basada en la evidencia médica actualizada ⁽⁹⁾, con la obtención de dicha información a través de una extensa revisión de información científica de los últimos 20 años, con ayuda de herramientas como MEDLINE search, The Cochrane Library search (www.cochrane.org/reviews), y de la National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines (www.nccn.org), con la subsiguiente adaptación de flujogramas de manejo de acuerdo a las necesidades locales del país.

MANEJO DE LAS NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL DE GRADO 1 – CIN I

Recomendaciones Generales

El diagnóstico colposcópico de CIN-I incluye un grupo de pacientes con características bastante heterogéneas. Mundialmente se reconoce que posee una alta tasa de variaciones en el diagnóstico histológico, tanto intra como inter-observatorio, como fue resaltado en el estudio ASCUS-LSIL Triage Study del INC de los EE.UU., donde solo el 43% de los especímenes fueron calificados como CIN-1, siendo el 41% re-diagnosticados como normal, y un 13% re-diagnosticados como CIN-2-3 ^(12,104).

Datos sobre la historia natural de la enfermedad han reportado que de manera espontánea las lesiones CIN-1 retroceden en un 57% de los casos. En otros casos se describe desde un 11 al 30 % de posibilidades de una lenta progresión de la misma hacia un CIN 2 o CIN 3, sobretodo si existe persistencia de HPV de alto riesgo (HPV-HR) ^(13,14,15). Otro meta-análisis reciente sobre la historia natural de la enfermedad reportó datos similares, pero asumiendo que no existe un método definido de cómo identificar aquellas lesiones que podrían tener una regresión espontánea o progresar, la utilidad del test HPV DNA

es una opción válida utilizándola dentro de los 12 meses de observación del paciente ⁽¹⁶⁾.

Otros estudios de progresión y regresión de estas lesiones han reportado diferentes resultados de acuerdo a las características de la infección por HPV, concluyendo que en mujeres con infecciones por HPV oncogénico, las lesiones precursoras de cervix persisten por más tiempo y progresan de manera más rápida que en mujeres sin infección por HPV oncogénico ⁽¹⁴⁾.

Esta observación provee mayor evidencia sobre la importancia que posee la evaluación colposcópica en mujeres con lesiones ASCUS HPV positivos, particularmente con HPV de alto riesgo ⁽¹⁴⁾, según lo reportado en el ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS study group) que ha demostrado cómo el HPV-DNA de bajo riesgo (HPV-LR) se hallaba presente en el 83% de los casos en mujeres con CIN de bajo grado ^(14,17).

Opciones de Tratamiento en CIN I

Hasta la fecha, en pacientes que han tenido un examen colposcópico satisfactorio, los métodos que han sido ampliamente reconocidos y utilizados para el tratamiento del CIN-I son los de extirpación o ablación, los cuales permiten realizar un análisis patológico adecuado del espécimen. Hasta la fecha no existe suficiente información científica publicada para respaldar o rechazar el uso de agentes tópicos para el tratamiento de lesiones CIN I.

Las modalidades conocidas de tratamiento para lesiones CIN I incluyen a la *Crioterapia*, *Electrofulguración*, y el *Láser*. La excisión se recomienda generalmente en aquellas pacientes que han tenido un examen colposcópico satisfactorio y en la que el diagnóstico de cáncer invasivo ha sido correctamente descartado mediante la combinación de la colposcopia, el examen endocervical y la correspondiente citología correlativa. En estos casos, es preciso ser detallado debido a la alta tasa de posibilidad de hallar enfermedad invasiva oculta a través del cepillado endocervical ⁽¹⁸⁻²²⁾.

No se recomiendan estos métodos en aquellas pacientes donde los hallazgos histológicos indican enfermedad invasiva o en quienes exista una alta sospecha o riesgo de enfermedad invasiva *oculta*. Es también interesante agregar que la histerectomía en el CIN I no se recomienda por poseer un alto porcentaje de riesgo en la morbi-mortalidad comparado con los métodos excisionales conservadores hoy disponibles. De forma similar, todos los métodos o procedimientos de diagnóstico excisionales o de extirpación: LEEP, LLETZ o conización con bisturí frío, han demostrado ser igualmente efectivos ⁽²³⁻²⁷⁾.

La conización con LEEP (Loop Electrosurgical

Procedure) se asocia a un menor índice de sangrado, un menor tiempo operatorio, con una mejor visualización en el periodo post-tratamiento, aunque algunos estudios hayan reportado un mayor índice de márgenes comprometidos por lesión extensa evaluada por colposcopia y muchas veces mayor dificultad en la interpretación de los márgenes patológicos en comparación con la conización con bisturí frío. Esto se obvia con la regulación de la intensidad de corte (28-31).

Estudios recientes evaluando el tratamiento de todos los grados del CIN comparando la Crioterapia con la ablación por Láser vs LEEP no reportaron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones o porcentaje de extirpación completa de la lesión. Ante la recidiva/persistencia del CIN I en pacientes tratadas y con examen colposcópico satisfactorio, en otra revisión publicada de estudios randomizados y controlados, tampoco se encontraron diferencias significativas en los resultados entre la crioterapia, la ablación por Láser o el LEEP (30,32-34, 101-103).

Las siguientes modalidades de tratamiento son consideradas aceptables en pacientes con biopsia confirmada de CIN I: Crioterapia, Láser, y LEEP. La decisión de elección de tratamiento debe estar condicionada al hallazgo de las manifestaciones macroscópicas, el juicio del médico tratante, guiado por su experiencia, y los recursos disponibles.

El seguimiento de pacientes con CIN I confirmados por biopsia

Estudios prospectivos sugieren que el riesgo de pacientes con CIN-I confirmados por biopsia y con tratamiento conservador que luego desarrollan subsecuentemente CIN-2 o CIN-3 es del 9% al 16% (22,23). Sin embargo otros estudios han reportado una incidencia entre el 11 y 30% (13).

Revisión de la literatura existente reporta que en un importante porcentaje de los casos las lesiones CIN-I regresan espontáneamente sin tratamiento (17,26). Es por ello que muchos expertos sugieren, si el examen colposcópico es satisfactorio, realizar el seguimiento sin tratamiento versus "ver y tratar" (18,19). Sin embargo, es preciso saber que en la mayoría de las lesiones donde progresan hacia lesiones de alto grado fueron debidas a la falta o pérdida del seguimiento de estas pacientes (20,21). En nuestro medio sugerimos "ver, preparar y tratar", correspondientemente.

Estudios sobre la evaluación de lesiones utilizando análisis de HPV-DNA reporta una detección de un 70% de las lesiones CIN I y el 95% de las lesiones CIN-3 (35). Este método recientemente implementado en nuestro medio, necesita el tiempo adecuado, la curva de aprendizaje y la experiencia necesaria para

llegar a comprender adecuadamente la evolución y su manejo. Recomendamos utilizar la colpo-citología convencional con evaluación cada 6 a 12 meses agregando el test del HPV-DNA para control post-tratamiento (26,27). Luego de 2 controles sucesivos con resultados de Papanicolaou y colposcopías normales y satisfactorios, puede considerarse retornar a un Pap anual.

En pacientes con lesiones indicadores de presencia del HPV, el manejo recomendado se halla orientado en realizar el HPV DNA test. Si el test es negativo para HPV de alto riesgo (HPV-HR), el paciente puede seguir sus controles de citología y colposcopia cada 6 meses y HPV DNA cada 12 meses. En pacientes que resultan positivos para HPV-HR, se recomienda un examen colposcópico de control y diagnóstico. Si se confirma la presencia de CIN es tratado de acuerdo a los hallazgos. Si la colposcopia resulta negativa, se recomienda regresar a 2 controles sucesivos en 6 a 12 meses con control del test HPV DNA a los 12 meses (26,36).

Lesión en Recaída o Persistente en Pacientes con CIN I

El manejo recomendado para el tratamiento de la recidiva por CIN I incluye al LEEP (Loop Electrosurgical Procedure), el Láser y la Conización con bisturí frío. En los casos de recidiva de CIN-I se prefiere la re-extirpación de lesión con márgenes libres.

En los pacientes con un hallazgo de recidiva o persistencia tratadas por la lesión, el seguimiento recomendado es de 10 años con controles periódicos con Test de HPV DNA.

Seguimiento en Pacientes con examen colposcópico insatisfactorio

El tratamiento de elección en pacientes con lesiones de CIN-I, confirmados por biopsia y examen colposcópico insatisfactorio son los métodos excisionales: LEEP, Láser o conización con bisturí frío. Merecen atención especial los casos de mujeres embarazadas, inmunosuprimidas y adolescentes (ver en circunstancias especiales).

Tratamientos inaceptables

La histerectomía como tratamiento primario o principal de una lesión CIN-I es inaceptable por que existen hoy día métodos conservadores eficaces. (*Figura 1*)

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES CON LESIONES DE CIN I

CIN I en Adolescentes

La prevalencia del HPV del área cervicovaginal en mujeres jóvenes ha demostrado ser *elevada*, hasta

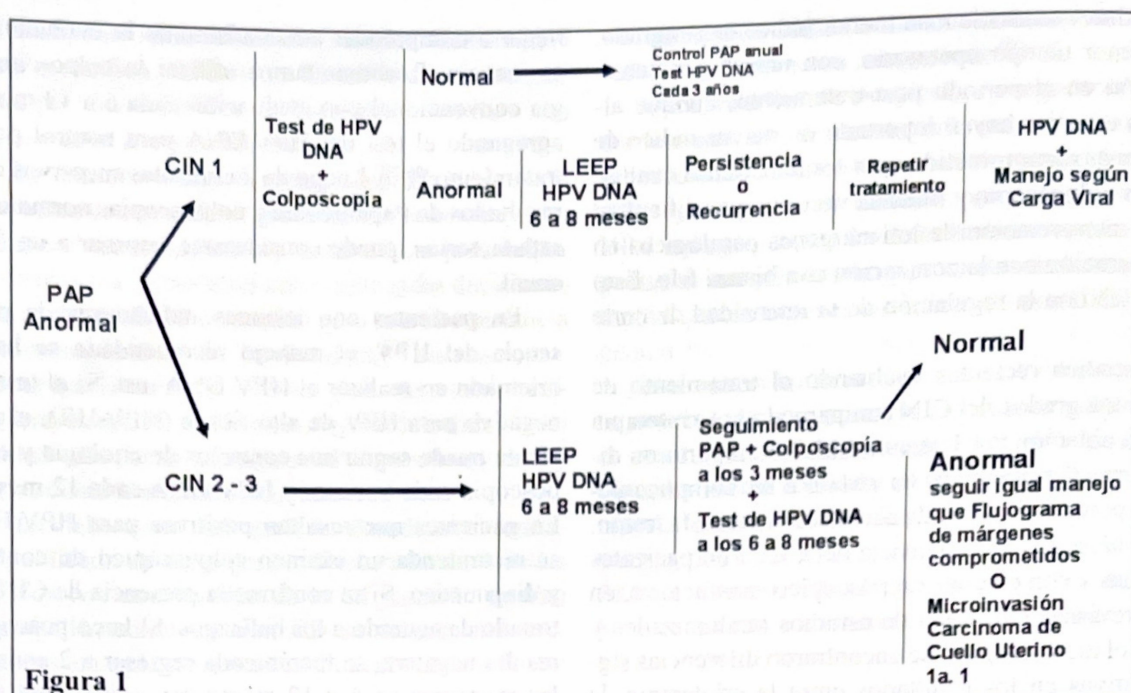


Figura 1

inclusive en un 49% ^(37,38) con una tasa de *persistencia* de alrededor de 13 meses o más ⁽³⁹⁾. En la mayoría de los casos estas lesiones se reportan como de características transitorias y asintomáticas: 70% de los casos nuevos se aclaran y retroceden al año y aproximadamente el 90% al cabo de 2 años, aunque la duración promedio es de aproximadamente 8 meses. Esta es la razón por la cual algunos autores preconizan solamente un seguimiento citológico sin llegar al tratamiento de extirpación. El factor de riesgo más importante para las lesiones precursoras e invasivas es la *persistencia* con el HPV de alto riesgo (HPV-HR) ^(3,40-43). Este punto en nuestro medio debería ser más cuidadosamente evaluado por la alta tasa de incidencia de infección por HPV y cáncer, y la incidencia real desconocida de cáncer de cervix en mujeres jóvenes.

Se ha observado que en mujeres adolescentes con lesión persistente de HPV-HR que tienden a sufrir lesiones de CIN 1, se caracterizan por regresar mas lentamente pero pueden progresar de manera muy rápida ^(14,37,40,41,45).

Las recomendaciones para la evaluación y seguimiento de pacientes adolescentes se centran en la citología & colposcopia negativa con controles anuales. Ante la eventual progresión hacia una lesión colposcópica sospechosa de alto grado, se recomienda biopsia de la lesión y tratamiento con el método de LEEP para mejor control de la lesión. Aunque resulte controvertido el uso del test de HPV-DNA en adolescentes, teniendo en cuenta las características epidemiológicas de nuestro país en cuanto al cáncer de cervix, sin embargo recomendamos el uso del test de HPV-DNA para control de la aclaración viral post-

tratamiento. Con la llegada de la vacuna del HPV se espera una importante disminución de las lesiones de CIN 1 con HPV-HR ^(39,88).

CIN I y Embarazo

La paciente grávida con lesiones cervicales será manejada de manera conservadora. En estos casos se puede realizar el test del HPV-DNA para corroborar la sospecha de HPV-HR, y se considera conveniente una evaluación en conjunto entre el obstetra y el colposcopista. No recomendamos el uso de procedimientos excisionales durante el embarazo y debe postergarse a partir de 3 meses post-parto ^(46,47).

Existen datos en la literatura de regresión de lesiones de CIN en pacientes embarazadas después del parto probablemente debido a que el trauma posparto produce una descamación de las células displásicas y la subsiguiente reparación epitelial ⁽⁴⁶⁾.

Las maniobras médicas deben estar orientadas principalmente hacia la exclusión de lesiones premalignas y malignas del cervix a través de biopsias bien dirigidas y orientadas en el tiempo de su estado de gravedad. No se recomienda en la embarazada realizar curetaje endocervical. Ante la ausencia de lesiones colposcópicas de interés o lesiones invasivas, la paciente puede seguir sus estudios colpo-citológicos de acuerdo a la solicitud de su medico tratante.

Ante la sospecha de lesión o enfermedad invasiva, se puede evaluar la necesidad de una biopsia dirigida dependiendo del estado de gravedad y estado general del paciente. La única indicación de un LEEP es para evaluar un probable diagnóstico de carcinoma invasivo por el riesgo de hemorragia. Se recomienda una re-evaluación de la paciente con citología y colpos-

copía a los 3 meses posparto ^(48,49,89).

CIN I en Inmunocomprometidas

La existencia de CIN asociado al HIV representa uno de los desafíos más importantes, porque ambas entidades poseen factores de riesgos parecidos. En pacientes portadores de HIV las lesiones pueden ser de mayor grado y de características más agresivas desde el inicio comparado con mujeres no portadoras de HIV. Ante cualquier tipo de CIN, existe clara evidencia sobre un mayor riesgo de recidiva/persistencia, inclusive a pesar de múltiples intentos de tratamiento. El desafío en estas pacientes representa impedir el avance de la enfermedad. La paciente debe ser evaluada y tratada de acorde al caso ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

CIN I y Menopausia

En pacientes posmenopáusicas se sugiere el seguimiento inicial con citología y colposcopia cada 6 a 12 meses, evaluando el manejo de acorde a los resultados. En pacientes con resultados citológicos de ASC-US o mayor, se sugiere repetir la colposcopia buscando o descartando lesiones. También el seguimiento puede realizarse con la evaluación del Test de HPV DNA cada 12 meses de acuerdo a los resultados colposcópicos.

En pacientes posmenopáusicas con evidencia clínica o citológica de atrofia vaginal y si no existen contraindicaciones, es recomendable un régimen con estrógeno intravaginal seguido de un control colposcópico a las 4 semanas de finalizar el tratamiento. Si la citología y colposcopia resultan positivas para lesiones de ASC-US o mayor, se recomienda realizar el manejo de las mismas de acuerdo a lo previsto en la sección de opciones de tratamiento en pacientes con CIN I. Si la colposcopia resulta negativa, se recomienda regresar a 2 controles sucesivos en 6 a 12 meses con control del test de captura híbrida para HPV DNA a los 12 meses ⁽⁴⁸⁾.

NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL GRADO 2 Y GRADO 3 (CIN-2 Y CIN-3)

Recomendaciones Generales

Los términos de CIN-2 y CIN-3 se refiere a lesiones anteriormente denominadas como displasia moderada (CIN-2) y displasia severa/carcinoma in situ (CIN-3). Estudios de la historia natural de la enfermedad no tratada de las displasias moderadas, displasia severa y carcinoma in situ han reportado comportamientos diferentes durante el seguimiento de las pacientes con estas lesiones ^(4,21,25). Algunos estudios reportan relativamente poca diferencia en el comportamiento, sin embargo otros refieren que un buen porcentaje de estas lesiones puede persistir más

que experimentar una regresión espontánea ⁽²⁷⁾.

Se estima que aproximadamente un 30% de lesiones de CIN 3 progresarán hacia un cáncer en el lapso de 10 años y que se necesita una persistencia de la infección por HPV de alto grado mayor a 6 años para su desarrollo ⁽⁵⁰⁾. Una revisión de la literatura ha reportado que aproximadamente el 43% de las lesiones de CIN-2 no tratadas experimentan regresión sin tratamiento, mientras que otros 35% persisten y el 22% progresan hacia un carcinoma in situ o invasivo ⁽⁵¹⁾. Mientras que las pacientes con lesiones CIN-3, el 32% regresan espontáneamente, el 56% persisten y el 14% progresan, aunque en general el 90% de las lesiones CIN 2-3 recurrentes/persistentes fueron precedidas por lesiones anormales ⁽⁵²⁾. Estudios sobre las características de progresión natural de la enfermedad han reportado que el riesgo de progresión desde un CIN I a CIN 3 era del 16 % a 2 años y del 25% a 5 años, datos importantes de consideración para el manejo de los pacientes ^(16,51,53). La variabilidad interpersonal en el hallazgo del tamaño e interpretación de las lesiones influyen la sensibilidad del diagnóstico ⁽¹⁰⁰⁾.

Se ha reportado que el riesgo de hallar CIN 2-3 posteriormente en mujeres en quienes se diagnosticaron CIN I o ASCUS con HPV DNA positivos es aproximadamente del 12% a 2 años, por lo cual existe cierta evidencia de que puede persistir el riesgo de detección de CIN 2-3 a largo plazo en pacientes con CIN I. Existen al menos 2 razones por las cuales las pacientes que son referidas por lesiones de menor grado o LSIL poseen riesgo persistente de portar la lesión CIN 2-3: 1) variabilidad de la interpretación Interpersonal del profesional que puede resultar en subdiagnóstico (enfermedad prevalente no diagnosticada), y 2) el desarrollo de lesión CIN 2-3 en el lapso del tiempo (enfermedad incidente) ^(54,55).

Dada la alta prevalencia del cáncer de cuello uterino en Paraguay, la identificación de estas lesiones merece especial cuidado, como también la identificación apropiada de la paciente con riesgo elevado ⁽⁵⁴⁾. La elevada tasa de lesiones CIN 3 prevalentes y cáncer encontrado en otros estudios (31,2%), permite indicar que el manejo y/o tratamiento conservador en mujeres con lesiones CIN 1-2 que persisten debe ser realizado con cuidado ⁽⁵⁵⁾.

MANEJO DE LESIONES DE PACIENTES CON CIN 2 y CIN 3

Pacientes con examen colposcópico satisfactorio

Existe suficiente acuerdo sobre el tratamiento de estas lesiones con métodos excisionales, reduciendo así la incidencia y la mortalidad por carcinoma inva-

sivo. Múltiples técnicas han sido utilizadas para el tratamiento en quienes se haya descartado carcinoma invasivo, prefiriendo los métodos de extirpación como el LEEP, Láser o la Conización con bisturí frío, y en algunos casos la histerectomía simple.

El tratamiento con LLETZ (Biopsia amplia de la Zona de Transformación) es también adecuado porque se aprovecha la extirpación de toda la zona de transformación incluyendo la lesión del cuello para estudio patológico, esto a demás permite reducir el riesgo de enfermedad oculta residual o microinvasiva inadvertida ^(28,29).

En un estudio más completo reconocido por la capacidad de seguimiento de pacientes a largo plazo, las lesiones residuales o microinvasivas se habían reportado solamente en el 0,01% de los casos. Se recomienda utilizar métodos excisionales para el manejo de lesiones de CIN-2 y CIN-3, confirmados por biopsia, especialmente en lesiones de mayor superficie donde existiría mayor riesgo de enfermedad residual ⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Manejo inicial de lesiones CIN 2/3 confirmados por biopsia

La decisión para el manejo de pacientes con lesiones CIN 2/3 confirmados por biopsia se halla primariamente determinadas de si el examen colposcópico es clasificado de satisfactorio o insatisfactorio.

Para pacientes con CIN 2/3 confirmados por biopsia y con colposcopia satisfactoria, es recomendable la escisión de la zona de transformación. También en casos de lesión recurrente, son preferidos los métodos de extirpación. El seguimiento con citología y colposcopia es inaceptable excepto en circunstancias especiales (ver mas abajo), lo mismo la histerectomía como primera medida de tratamiento.

Pacientes con examen colposcópico insatisfactorio

En este grupo de mujeres con examen colposcópico insatisfactorio y un diagnóstico de CIN-2/3 confirmado por biopsia, se recomienda utilizar métodos excisionales o de extirpación que permiten el examen patológico del canal endocervical.

Varios estudios clínicos randomizados comparando la eficacia de la conización con bisturí frío versus el LEEP han reportado resultados similares, con tasas de complicaciones comparables entre sí. Es controversial si existe diferencia significativa en cuanto a los márgenes quirúrgicos entre cada uno. Algunos estudios han discutido que los márgenes quirúrgicos se hallan menos comprometidos y la interpretación resulta más fácil utilizando la conización con bisturí frío en comparación con el LEEP, pero esta experiencia también se halla asociada a la capacidad

y experiencia del cirujano que realiza el LEEP ^(12,22-24,56,57,96-99, 101-104).

El Rol de los márgenes quirúrgicos

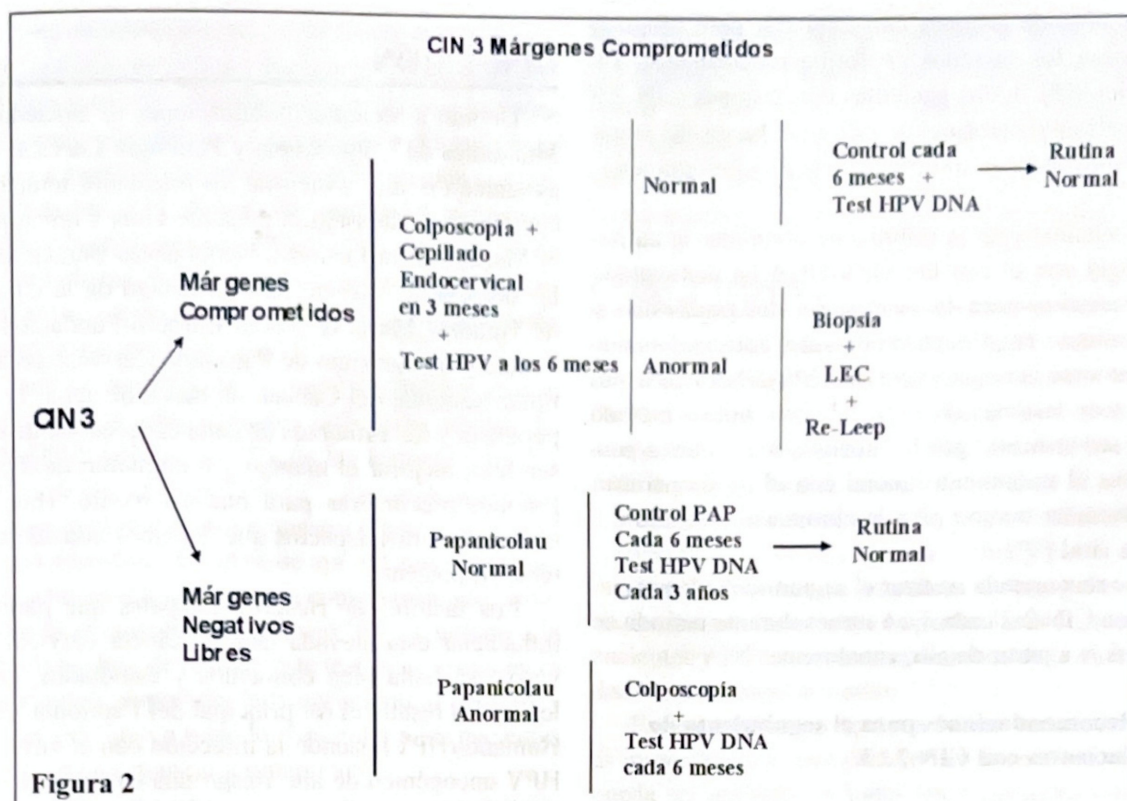
En estas lesiones, el compromiso de los márgenes quirúrgicos es ampliamente reconocido como un factor de riesgo de recurrencia o persistencia de la enfermedad. En una revisión, en pacientes con conización con bisturí frío, se reporta una tasa de recurrencia/persistencia del 16% entre pacientes con márgenes positivos y del 4% en pacientes calificadas con márgenes negativos ⁽⁵⁸⁾. El compromiso de los márgenes ectocervicales, endocervicales y profundos, además de aquellos casos con compromiso glandular se hallan asociados a un aumento del riesgo de enfermedad residual, persistente o recurrente ⁽⁵⁸⁾. La citología endocervical realizada en el momento previo a la extirpación, se correlaciona bastante bien con el estatus del margen endocervical ^(58-60,90).

La edad avanzada y el tamaño de la lesión en el espécimen en conjunto con factores patológicos, como por ejemplo el compromiso glandular, e índices pronósticos también aumentaron significativamente el riesgo de enfermedad residual ^(91,92).

Por lo tanto, aunque algunos centros recomiendan que mujeres con márgenes positivos sean controladas con frecuencia, evaluando en cada caso el riesgo individual (embarazo, edad, fertilidad, preferencia personal u otros factores), es recomendable repetir el procedimiento de extirpación, atendiendo a la evaluación individual de los riesgos de complicaciones. La histerectomía también es apropiada en este estadio, en mujeres de difícil seguimiento, lesiones con microinvasión y en las post-menopausicas ^(61-63,82,93-95).

Evaluación de Lesiones CIN 2 – 3 Persistentes o Recurrentes

Recientes estudios del Grupo ALTS del INC de EE.UU. han reportado que la sensibilidad del test del HPV-DNA para detectar un CIN 3 prevalente es del 92% por lo cual actualmente es un buen método auxiliar de la colposcopia para la detección de lesiones residuales o persistentes ^(54,64,65). Así mismo, otros estudios del mismo grupo reportan que luego de un correcto tratamiento sin evidencias de progresión/persistencia es indicativo de un alto índice de eliminación de HPV-DNA, mientras que la persistencia de la infección por HPV, comprobado por el test HPV-DNA identificó un 73% de persistencia de la lesión, justificando la utilidad de este método auxiliar ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. El tamaño de la lesión también parece ser un importante factor en la tasa de recurrencia/persistencia, donde lesiones de mayor tamaño muestran mayor porcentaje de falla en el tratamiento ^(69,70). Fi-



almente, la persistencia del HPV DNA luego del tratamiento es un método predictivo específico de una recidiva, y posee la misma tasa de sensibilidad que la citología ⁽⁷¹⁾ (Figura 2).

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Embarazo

De acuerdo a datos de estudios en que fueron seguidas pacientes con CIN-2/3 y embarazo, la tasa de regresión espontánea en el post-parto fue de aproximadamente el 69%. Por lo tanto, los objetivos en el manejo de estas pacientes se centrarían en identificar los casos de lesiones ocultas o invasivas durante el embarazo. Los procedimientos de extirpación (LEEP, conización con bisturí frío) de lesiones durante el embarazo se acompañan de complicaciones que incluyen al sangrado significativo, pérdidas y nacimientos prematuros. También poseen una elevada tasa de recidiva o enfermedad persistente. Por lo tanto, no recomendamos el uso de procedimientos excisionales durante el embarazo y debe postergarse a partir de 3 meses post-parto ^(46,47,72).

Pacientes Inmunodeprimidas o Inmunocomprometidas

Es sabido que en mujeres infectadas con el virus HIV existe una elevada tasa de recidiva o enfermedad persistente de CIN 2/3 luego del tratamiento. El nivel de riesgo se correlaciona con el nivel de inmunosupresión, en algunos reportes hasta el 74% de los

casos en pacientes tratadas con LEEP. El curso de la enfermedad puede ser más agresivo y requiera mayor control y seguimiento ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾. En nuestro servicio no recomendamos el uso del 5-FU tópico.

Pacientes Adolescentes

A pesar de que se ha reportado un importante porcentaje de regresión en mujeres adolescentes con lesiones de CIN-2, sin embargo seguimos observando casos de lesiones invasivas en pacientes más jóvenes, probablemente relacionados a una tasa elevada de lesiones con HPV, pero aun así, la incidencia de cáncer invasivo en adolescentes y jóvenes es menor en comparación con aquellas entre las edades de 30 y 40 años. El tratamiento en este grupo de edad se realiza con los criterios habituales del estadio. Nosotros recomendamos el LEEP, ya que la misma preserva la capacidad reproductiva ^(1-4,6,7).

Seguimiento de pacientes con CIN - 2 / 3 luego del tratamiento

Aunque el riesgo de recidiva/enfermedad persistente o cáncer invasivo en pacientes con CIN 2/3 luego del tratamiento es relativamente bajo, los porcentajes varían de acuerdo a las diferentes fuentes de la literatura mundial. El tamaño de la lesión es también un factor determinante en el riesgo de enfermedad CIN recidivante/persistente, donde a mayor tamaño existe mayor riesgo ^(1-4, 32,60,69,70,77-80).

Existen muchos estudios y protocolos publicados definiendo el manejo del seguimiento luego del

tratamiento de lesiones con CIN-2/3, pero ninguno comparan los métodos en forma randomizada. En más del 90% de las pacientes con lesiones CIN 2/3 residuales/persistentes identificadas luego del tratamiento excisional son precedidas de citología anormal ^(52,81,82).

Recientemente la utilidad de combinar la colposcopia con el test del HPV-DNA ha demostrado ser necesario para la evaluación del pronóstico y seguimiento en el post-tratamiento, correlacionando fuertemente la negatividad del HPV-DNA con la ausencia de lesiones de CIN 2/3. Este nuevo método debe ser utilizado por lo menos a los 6 meses posteriores al tratamiento inicial con el fin de permitir el suficiente tiempo para la eliminación del título o carga viral ^(66,67).

Se recomienda realizar el seguimiento de pacientes con CIN 2/3 cada 3 a 6 meses durante periodo de 2 años, y a partir de allí, anualmente ^(16,17,51,53).

Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CIN-2 / 3

Seguimiento del CIN 2 / 3 confirmado por biopsia luego del tratamiento

Luego del tratamiento de pacientes con CIN 2 / 3 se recomienda realizar el seguimiento de pacientes en un periodo de 3 a 6 meses de intervalo con citología y colposcopia hasta 3 veces la "negativización" del informe: "negativo para lesión intraepitelial o malignidad", luego del cual es recomendable una citología anual. Durante el seguimiento, la aparición de un resultado ASCUS o similar amerita re-iniciar colposcopia con 3 meses de intervalo hasta la nueva negativización, e inclusive una re-intervención de ser necesario.

Si existe un diagnóstico de CIN en los márgenes de extirpación se sugiere un régimen de visita de seguimiento con intervalos de 3 meses con colposcopia incluyendo la citología endocervical. También es aceptable un nuevo procedimiento excisional o biopsia. Cuando no se puede realizar una re-biopsia, recomendamos una conización formal. La histerectomía es aceptable para tratamiento solo en aquellos casos de CIN 2/3 recurrente/persistente, lesión extensa o enfermedad microinvasiva confirmado por biopsia.

Seguimiento en Pacientes Adolescentes

En pacientes adolescentes con el diagnóstico de CIN 2/3 confirmado por biopsia, por el riesgo de enfermedad oculta no recomendamos el seguimiento con colposcopia. Sí, se recomienda la escisión o extirpación de la lesión y el manejo individual de acorde a cada caso (ver circunstancias especiales).

DISCUSIÓN

Debido a recientes publicaciones de Sociedades Mundiales de Colposcopia y Patología Cervical que ayudan a orientar y mejorar los resultados terapéuticos, hemos elaborado la presente Guía Clínica para el Manejo de la Lesiones Neoplásicas Intraepiteliales del Cuello Uterino para usufructo de la Clínica de Tumores María & Josefa Barbero-Fundación La Piedad y del Servicio de Patología Cervical del Instituto Nacional del Cáncer, en busca de aunar la experiencia y los esfuerzos de cada especialista de este servicio, mejorar el manejo y tratamiento de dichas lesiones precursoras para nuestro medio. Hay sin embargo ciertos aspectos que debemos considerar y tenerlos presente.

Los factores de riesgo principales que parecen influenciar esta elevada tasa de cáncer cervical invasivo se halla bien conocidos y estudiados, entre los cuales resalta el rol principal del Papiloma Virus Humano (HPV), siendo la infección con el virus del HPV oncogénico de alto riesgo una causa necesaria del evento inicial en el desarrollo de la carcinogénesis del cáncer del cuello uterino ⁽³⁻⁸⁾.

El espectro de evolución y la secuencia de cambios celulares de la lesión es la premisa por la cual el proceso carcinogénico se forma en el desarrollo de las lesiones neoplásicas intraepiteliales (LEI) y por lo cual también explicaría que las lesiones de bajo grado (LEI Bajo Grado) podrían progresar hacia lesiones de alto grado (LEI alto grado) y a su vez hacia el cáncer invasivo o puede regresar hacia un estado celular normal ⁽⁵³⁾.

La neoplasia cervical intraepitelial o CIN representa un espectro de lesiones pre-invasivas que incluye desde la infección por el HPV hasta el cáncer de cuello uterino in-situ. Representa un proceso continuo de cambios atípicos celulares precancerosos que progresivamente evoluciona y eventualmente se transforma en carcinoma invasivo. La infección persistente con el HPV oncogénico en conjunto con los otros factores mencionados, lleva al desarrollo del CIN de alto grado y su progresión hacia el cáncer. La historia natural de la enfermedad y de la infección con el HPV ha demostrado ser variable de acuerdo a la edad de la mujer afectada ^(4,13,35,37,83-86).

Muchos estudios muestran alguna diferencia entre pacientes de acuerdo a la edad, pero las marcadas diferencias entre los mismos no permite una simple interpretación de un proceso que parece ser mas gradual que un brusco cambio de patrones desde una forma leve a otra mas grave ^(4,14,40,44,45).

También es preciso considerar que una biopsia del cuello uterino es una toma aislada y representa

una zona anatómicamente pequeña del cuello. Por lo tanto, la toma correcta de una muestra debe ser representativa y se halla influenciada por muchos factores, incluyendo obviamente la experiencia del colposcopista. La sensibilidad de una biopsia dirigida por colposcopia con el fin de detectar una lesión premaligna es aproximadamente del 70% ⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, se ha demostrado que la precisión mejora cuando guías clínicas y los nuevos métodos son utilizados, elevando el porcentaje de diagnóstico ⁽⁸⁷⁾.

Aunque reportes de la literatura indican que la evaluación de estas lesiones utilizando análisis de HPV-DNA detecta un 70% de las lesiones CIN I y el 92% de las lesiones CIN-3 ⁽³⁵⁾, éste método recientemente implementado en nuestro medio, necesita el tiempo adecuado, la curva de aprendizaje y la experiencia necesaria para llegar a comprender adecuadamente la evolución y su manejo ^(26,27), y debido a la posibilidad hoy de realizar este test en el Paraguay es importante comprender la historia natural del CIN y utilizar este nuevo método para guiar a las pacientes para un mejor manejo y tratamiento.

Por ello, presentamos las guías y recomendaciones estandarizadas para el manejo y tratamiento de pacientes con lesiones neoplásicas intraepitelia-

les (CIN), precursoras del cáncer de cuello uterino, confirmadas por biopsia, para la Clínica de Tumores María y Josefa Barbero-Fundación La Piedad y del Instituto Nacional del Cáncer. Se hallan fundamentadas sobre una extensa y comprensiva revisión de la literatura científica actual sobre dicha patología.

CONCLUSIÓN

La presente Guía Clínica permitirá unificar los criterios, estandarizar los métodos y mejorar la calidad del tratamiento de nuestros pacientes que acuden a este servicio, como así también redundará en beneficio propio del especialista mejorando el manejo clínico en forma sistematizada. Recomendamos que las mismas sean evaluadas cada 4 años y publicar sus resultados, en busca de actualizar dichas guías a las necesidades y características particulares de nuestros pacientes y las diferentes expresiones de la enfermedad local en nuestro medio.

Es importante agregar y a la vez reconocer que es imposible que esta *Guía y sus Recomendaciones* pueda ser aplicada en todas las situaciones clínicas encontradas y por lo que se sugiere considerar siempre el juicio crítico del especialista tratante buscar el manejo más adecuado para cada paciente en particular.

Agradecimientos:

Agradecemos profundamente al Dr. Miguel Aguilar Amarilla por su valiosa e incalculable aporte en estas guías clínicas, que sin su importante apoyo y perseverancia constante tampoco hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Departamento de Bioestadística, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
2. Departamento de Archivo y Bioestadística, Instituto Nacional del Cáncer, Capiatá, Paraguay.
3. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
4. Lau S, Franco E. Management of low grade cervical lesions in young women. *CMAJ* 2005; 173: 771-4.
5. Muñoz N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiologic evidence. *J Clin Virol* 2000; 19 (-2): -5.
6. Rolón PA, Smith JS, Muñoz N, et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer* 2000;85:486-91.
7. Bosch FX, A Lorincz, N Muñoz, C J L M Meijer and K V Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002;55:244-265.
8. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 199; 318: 904.
9. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Journal of Infectious Disease Society of America*. CID 2001;32 (15 March) pp. 851-854.
10. Center for disease Control. Guidelines: improving the quality. US Department of Health and Human Services. 1996.
11. Gross PA. Practice guidelines for infectious diseases: rational for a work in progress. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1037 - 41.
12. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.

13. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:1-3.
14. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1336-43.
15. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
16. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
17. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.
18. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:590-4.
19. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Eng J Med* 1996;334:1030-8.
20. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665-9.
21. Luthra UK, Prabhakar AK, Seth P, Agarwal SS, Murthy NS, Bhatnagar P, et al. Natural history of precancerous and early cancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1987;31:226-34.
22. Robertson JH, Woodend BE, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskeratosis. *BMJ* 1988;297:18-21.
23. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT. Outcome in mild and moderate cervical dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. *Mod Pathol* 1990;3:679-83.
24. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
25. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;85:202-10.
26. Guido R, Solomon D, Schiffman M, Burke L. Comparison of management strategies for women diagnosed as CIN I or less, postcolposcopic evaluation: Data from the ASCUS and LSIL Triage Study (ALTS), a Multicenter Randomized Trial. *J Lower Gen Tract Dis* 2002;6:176.
27. Nobbenuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
28. Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:74-9.
29. Shafi MI, Luesley DM. Management of low grade lesions: follow-up or treat? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:121-31.
30. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1994 Feb;52(2):175-9.
31. Martin-Hirsch PL, Paraskevaides E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. The Cochrane Gynecological Cancer Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318. Ingreso 4 de Mayo 2007.
32. Richart RM, Wright TC. Controversies in the management of low grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1993;71:1413-21.
33. Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71:46-9.
34. Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW Jr, Gore H, Song SJ. Role of endocervical curettage in colposcopy. *Obstet Gynecol* 1985;65:403-8.
35. Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskevaides E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix. (Protocol) The Cochrane Gynecological Cancer Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004709. DOI: 10.1002/14651858.CD004709. Ingreso 4 de Mayo 2007.
36. Eileen M. Burd. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003 January; 16(1): 1-17.
37. Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-36.
38. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004;189:46-50.
39. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:485-90.
40. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
41. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area

- for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
42. Molano M, Van den BA, Plummer M, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003;158:486-94.
43. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-84.
44. Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer* 1999; 87: 184-9.
45. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.
46. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359-62.
47. Connor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:331-42.
48. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
49. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005 Aug;19(4):611-30.
- 50.
51. Teale GR. The Prevention of Cervical Intraepithelial neoplasia. *The Obstetrician & Gynecologist*. 2004; 5: 1: 21-27.
52. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:17-25.
53. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997;89:419-22.
54. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
55. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1406-1412.
56. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kuhnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer among women with Papanicolaou test classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obst Gynecol* 2002; 186: 28-34.
57. Schmidt C, Pretorius RG, Bonin M, Hanson L, Semrad N, Watring W. Invasive cervical cancer following cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia or human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1992;80:797-800.
58. Lopes A, Mor-Yosef S, Pearson S, Ireland D, Monaghan JM. Is routine colposcopic assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:175-7.
59. Paraskevaidis E, Jandial L, Mann EMF, Fisher PM, Kitchener HC. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991;78:80-3.
60. Cullimore J, Woodman CB, Luesley DM, Jordan JA, Byrne P. When laser vaporisation for CIN fails, what next? *Lancet* 1989;8646:1081-2.
61. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:990-3.
62. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994;52:175-9.
63. Ferenczy A. Comparison of cryo- and carbon dioxide laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1985;66:793-8.
64. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:25-33.
65. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomised trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1383-1392.
66. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1401-1405.
67. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82:177-80.
68. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000;79:294-9.
69. Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E. High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:140-4.
70. Chan KS, Yu KM, Lok YH, Sin SY, Tang LC. Conservative management of patients with histological in-

- complete excision of cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone. *Chin Med J (Engl)*. 1997 Aug;110(8):617-9.
71. Paraskevaïdis E, Kitchener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conization: further excision or conservative management? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994 Jan;53(1):45-7.
 72. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Clin Pathol* 2001;193:1-8.
 73. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997;64:153-5.
 74. Holcomb K, Matthews RP, Chapman JE, Abulafia O, Lee YC, Borges A, et al. The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol* 1999;74:428-31.
 75. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrog TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol* 1994;55:253-8.
 76. Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 1998;23:43-9.
 77. Maiman M, Watts DH, Andersen J, Clax P, Merino M, Kendall MA. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:954-61.
 78. Wright TC, Gagnon MD, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol* 1992;79:173-8.
 79. Tidbury P, Singer A, Jenkins D. CIN 3: the role of lesion size in invasion. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:583-6.
 80. Andersen ES, Nielsen K, Pedersen B. The reliability of preconization diagnostic evaluation in patients with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:143-7.
 81. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-82.
 82. Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50:71-6.
 83. Paraskevaïdis E, Kitchener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conization: further excision or conservative management? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:45-7.
 84. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, Sparrow J, Lorines A, and the Survey of HPV in Older Ontario Women (SHOOW) group. *CMAJ* 2002; 167 (8): 871-873.
 85. N. Munoz, F. X. Bosch, S. de Sanjosé et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case-control study in colombia and spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-749.
 86. Remmink AJJ, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EKJ, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61: 306-11.
 87. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-14.
 88. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996;60:400-3.
 89. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). March 12, 2007 / Vol. 56 / Early Release.
 90. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993;81:915-8.
 91. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993;82:440-3.
 92. Brown JV, Peters WA, Corwin DJ. Invasive carcinoma after cone biopsy for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1991;40:25-8.
 93. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001;97:428-30.
 94. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaïdis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.
 - 95.
 96. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL, Marroum MC, Bellitt P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:361-6.
 97. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:113-6.
 98. Burke L, Covell L, Antonioli D. Carbon dioxide laser therapy of cervical intraepithelial neoplasia: factors determining success rate. *Lasers Surg Med* 1980;1:113-22.
 99. Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:486-8.
 100. Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD, Edwards RP, Partridge EE, Helm CW, et al. LLETZ is an accep-

table alternative to diagnostic cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 1994;55:224-8.

101. Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol* 2000;53:191-6.
102. Genest DR, Stein L, Cibas E, Sheets E, Zitz JC, Crum CP. A binary (Bethesda) system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum Pathol* 1993;24:730-6.
103. Oyesanya O, Amerasinghe C, Manning EAD. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol* 1993;50:84-8.
104. Girardi F, Heydarfadaei M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol* 1994;55:368-70.
105. Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N, Roger P, Combecal J, Daures JP. Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999;75:356-60.
106. Ismail SM, Colelough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 1989;298:707-10.