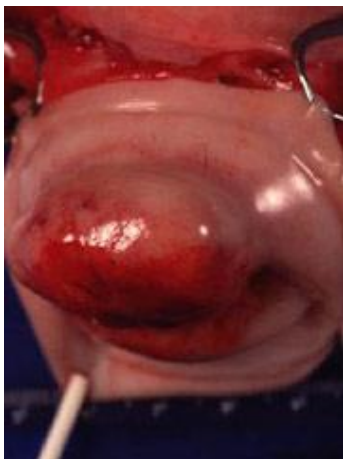




LESIONES PRENEOPLASICAS DE CERVIX APROXIMACION AL SABER



Filipo Morán

Ginecología

Aspirante grado de oncología ginecológica

UBA

PERFIL

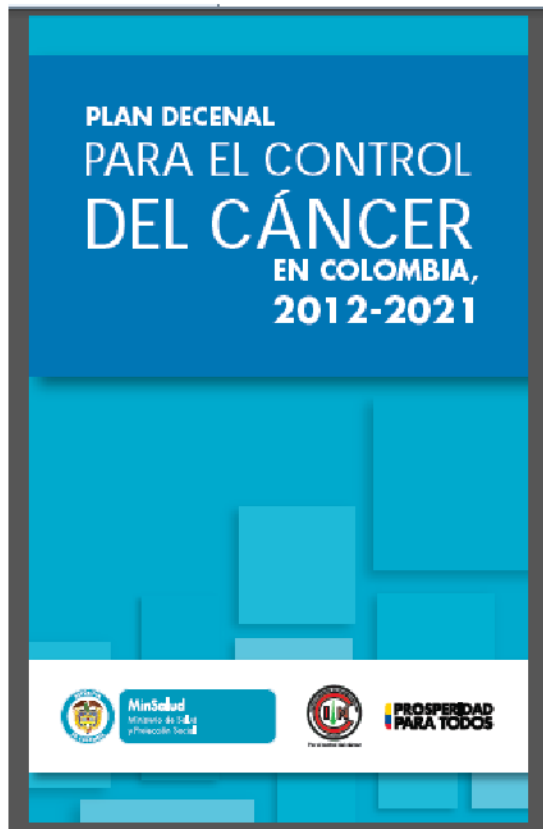
- Medico cirujano Universidad Central del Ecuador.
- Ginecólogo , Universidad Central del Ecuador.
- Fellow endocrinología ginecológica Universidad del Valle.
- Fellow en oncología ginecológica Universidad de Buenos Aires.
- Diplomado en atención embarazos en adolescentes.
- Capacitador estrategias que salvan vidas, Ministerio de Protección Social.
- Docente universitario , medicina
- Docente universitario área de investigación.
- Miembro del Tribunal de Ética Médica.
- Asociado Federación Nacional de ginecólogos FECOLSOG.
- Asociado Sociedad Colombiana de menopausia.
- Miembro activo Sociedad Colombiana de Perinatología
- Docente facultad de Medicina Fundación Universitaria San Martin.
- Academia Nacional de Medicina.

Conflictos de interés

- Ninguno a declarar.

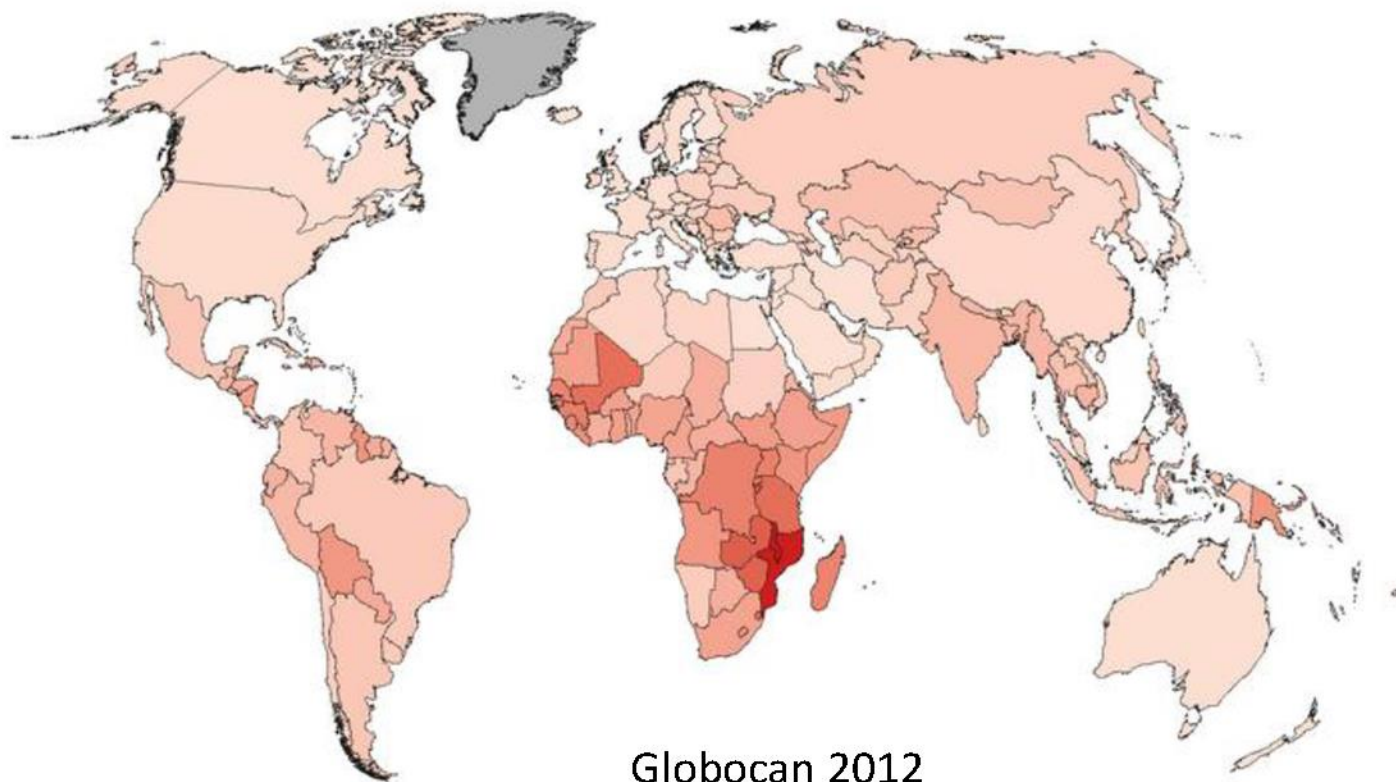
Plan Decenal para el control del cáncer

Línea estratégica No 2 Detección Temprana

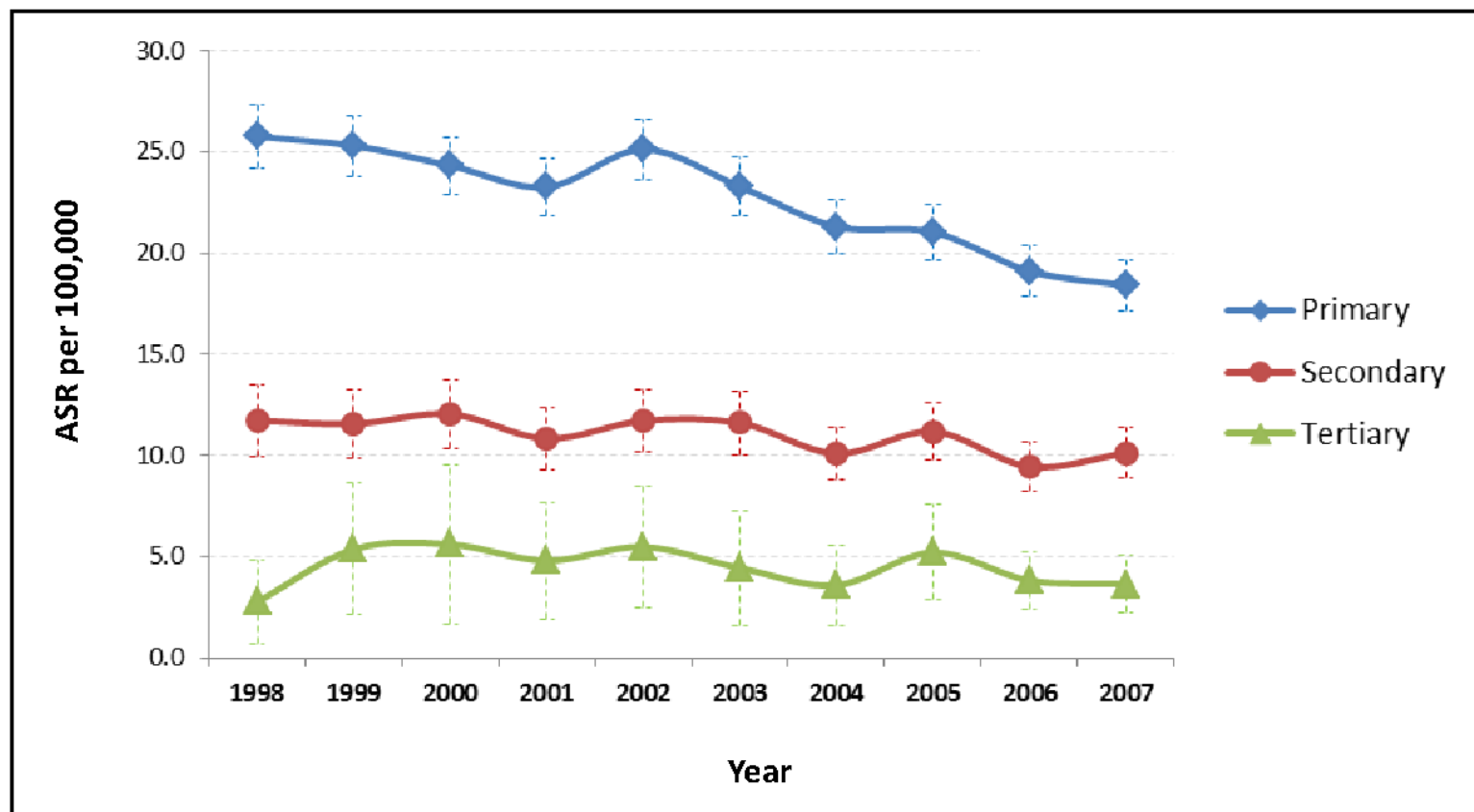


- Iniciar en 2013, la tamización para cáncer de cuello uterino, con pruebas de VPH, con intervalo cada 5 años.
 - » Lograr cobertura del 80% de la población objeto (mujeres de 30-65 años) en el 2021.
- Implementar “Estrategia Ver y Tratar” en el 100% de los municipios de departamentos con difícil acceso a los servicios de salud. 2021
 - » Línea de base: 5 departamentos a 2012.

Mortalidad por cáncer de cuello uterino (TAE por 100.000)

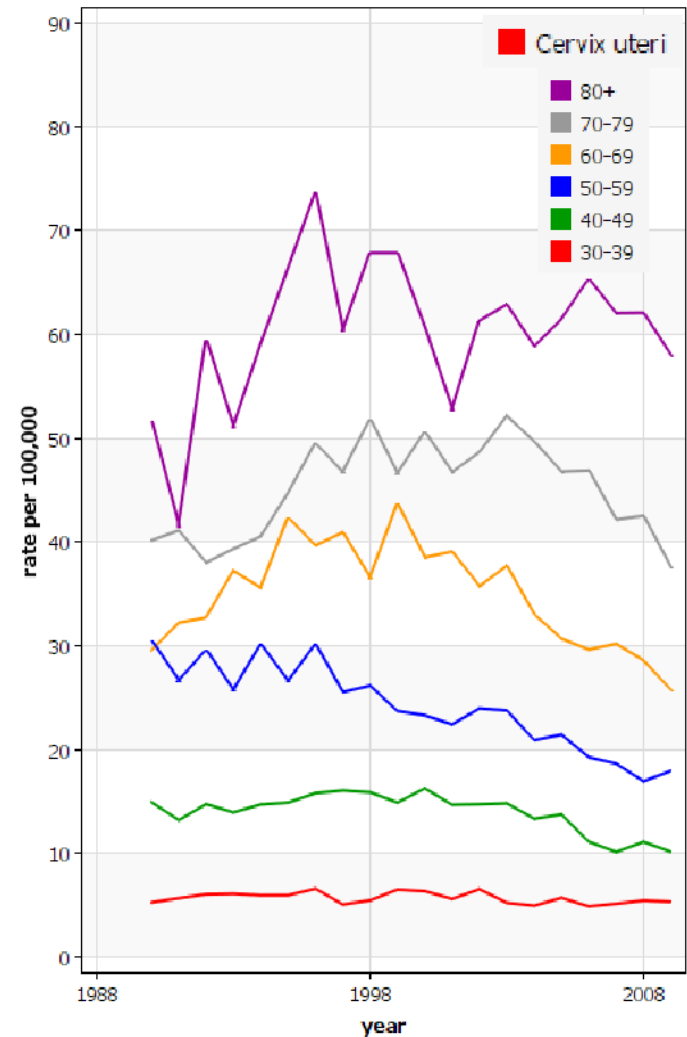
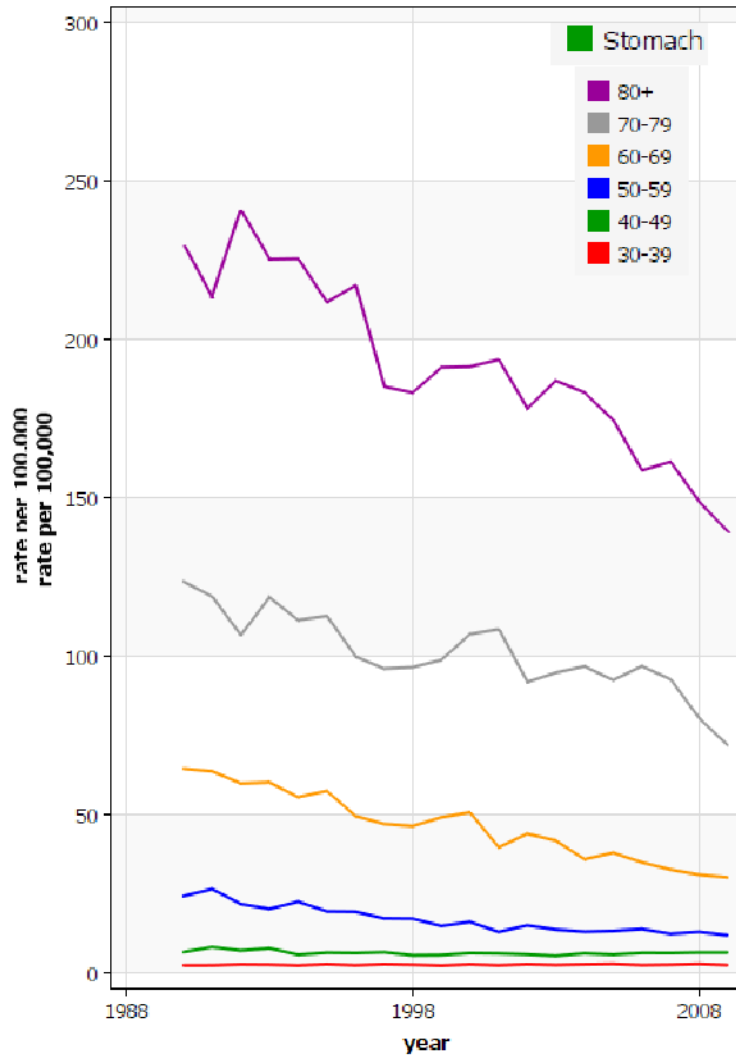


Nivel educativo y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia

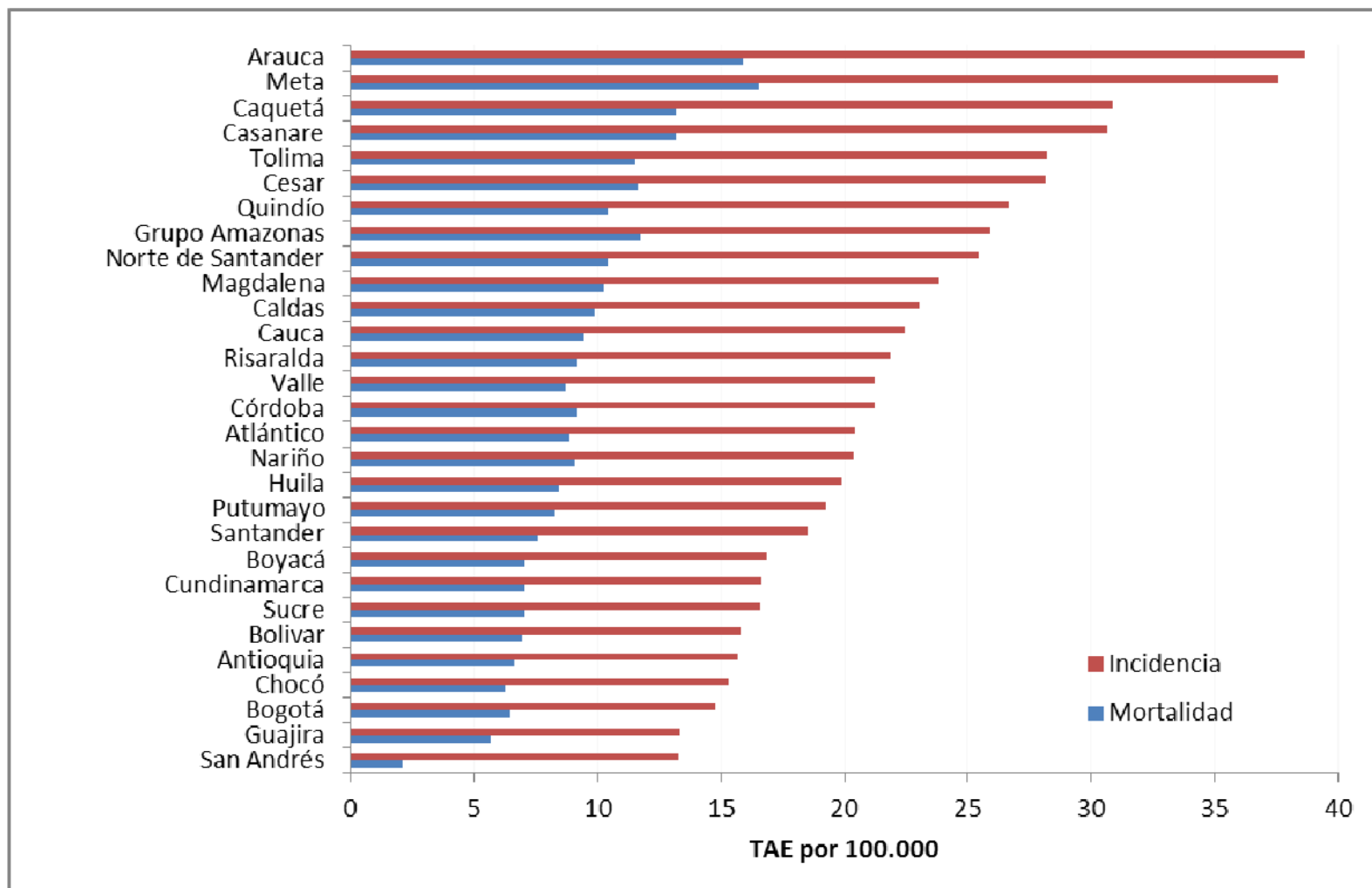


De Vries E et al. Int J Epid Com Health; in press

Tendencia de la mortalidad (Colombia): cáncer de cuello uterino y cáncer gástrico

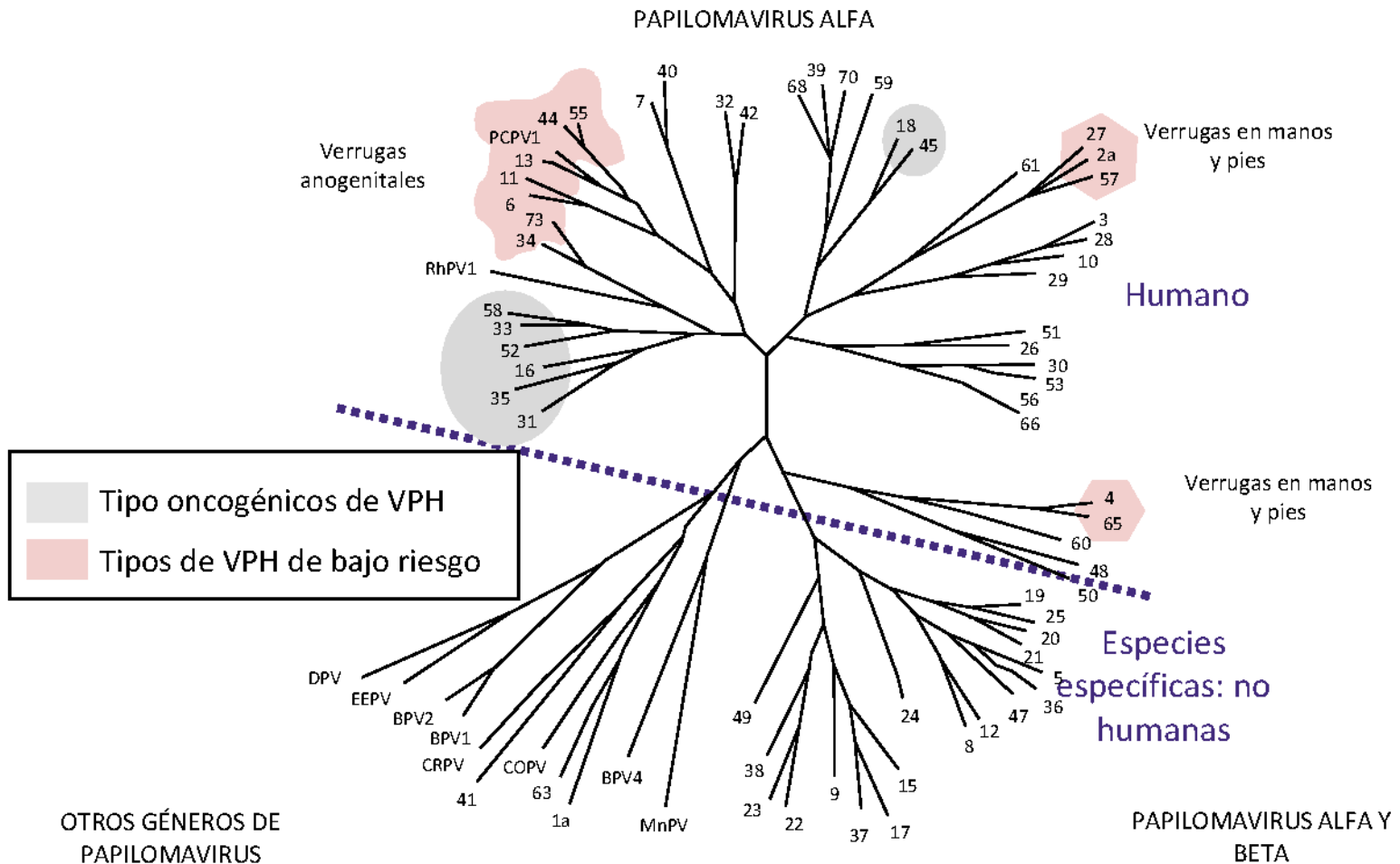


Incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino según departamento (2007-2011)



Funete: Pardo C et al. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2007-2011. INC; 2014

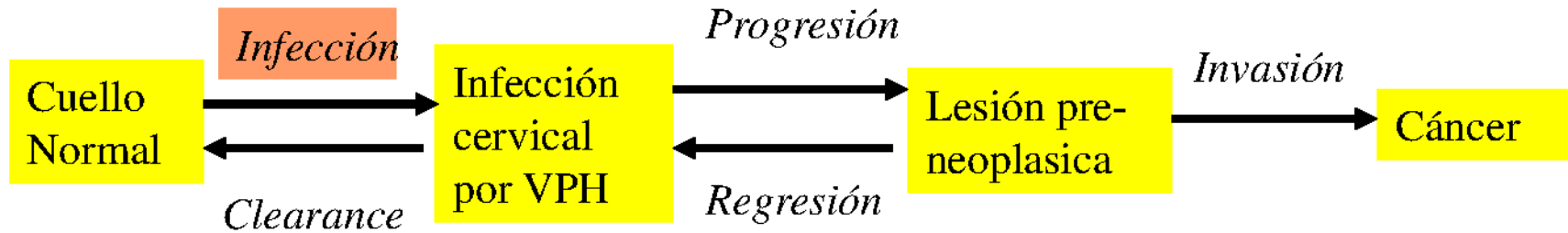
Papilomavirus - Filogenética



Árbol filogenético del papilomavirus

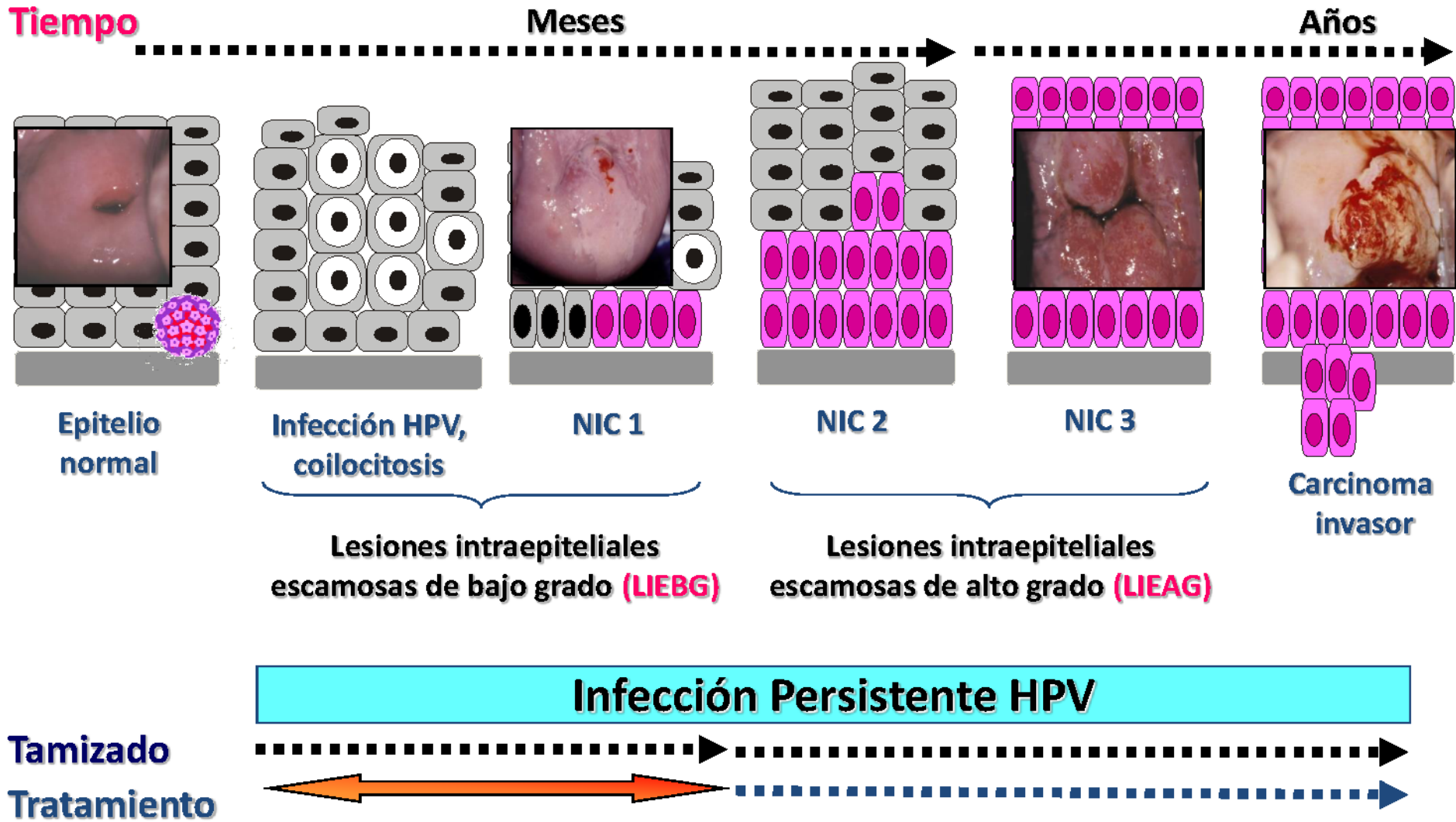
Figure adapted from de Villiers EM, *et al. Virology* 2004; 324:17–27.

Historia Natural del Cáncer de Cuello Uterino



Modelo Epidemiológico de carcinogénesis en cuello uterino

Evolución de la Enfermedad por HPV



Historia Natural del Cáncer de Cuello Uterino

- Transmisión y adquisición
- Prevalencia de la infección por VPH
- Persistencia y desaparición (clearance)
- Anormalidades a la citología
- Progresión
- Cáncer Cervical Invasivo

CLASIFICACION EPIDEMIOLOGICA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Group	HPV types
Established high-risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably high-risk	26, 53, 66, 68, 73, 82
Established low-risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Muñoz N et al. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27.

Adapted from [13]. *Established high-risk or oncogenic types*: HPV types whose high odds ratios (ORs) were based on 10 or more cervical cancer cases positive for the type being analyzed. *Probably high-risk or oncogenic types*: HPV types whose high ORs were based on nine or less cervical cancer cases positive for the type being analyzed. *Established low-risk types*: HPV types with moderately increased ORs but with the lower bound of their 95% confidence intervals lower than 1, or those HPV types that were only detected among the control women and not among women with cervical cancer.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: El Carcinógeno Humano número 2



→ 5% DEL CÁNCER EN HUMANOS

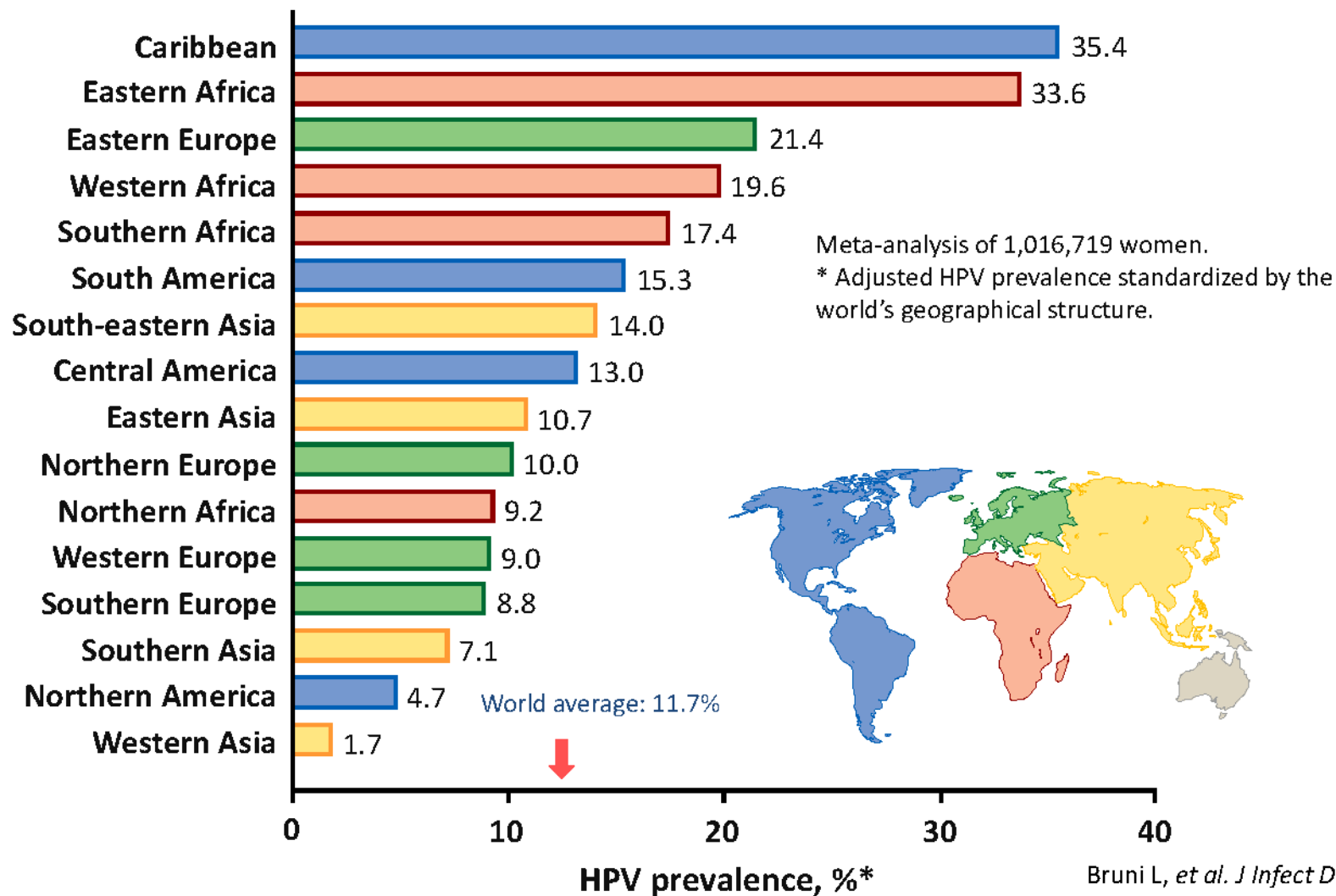


→ 10% DEL CÁNCER EN MUJERES



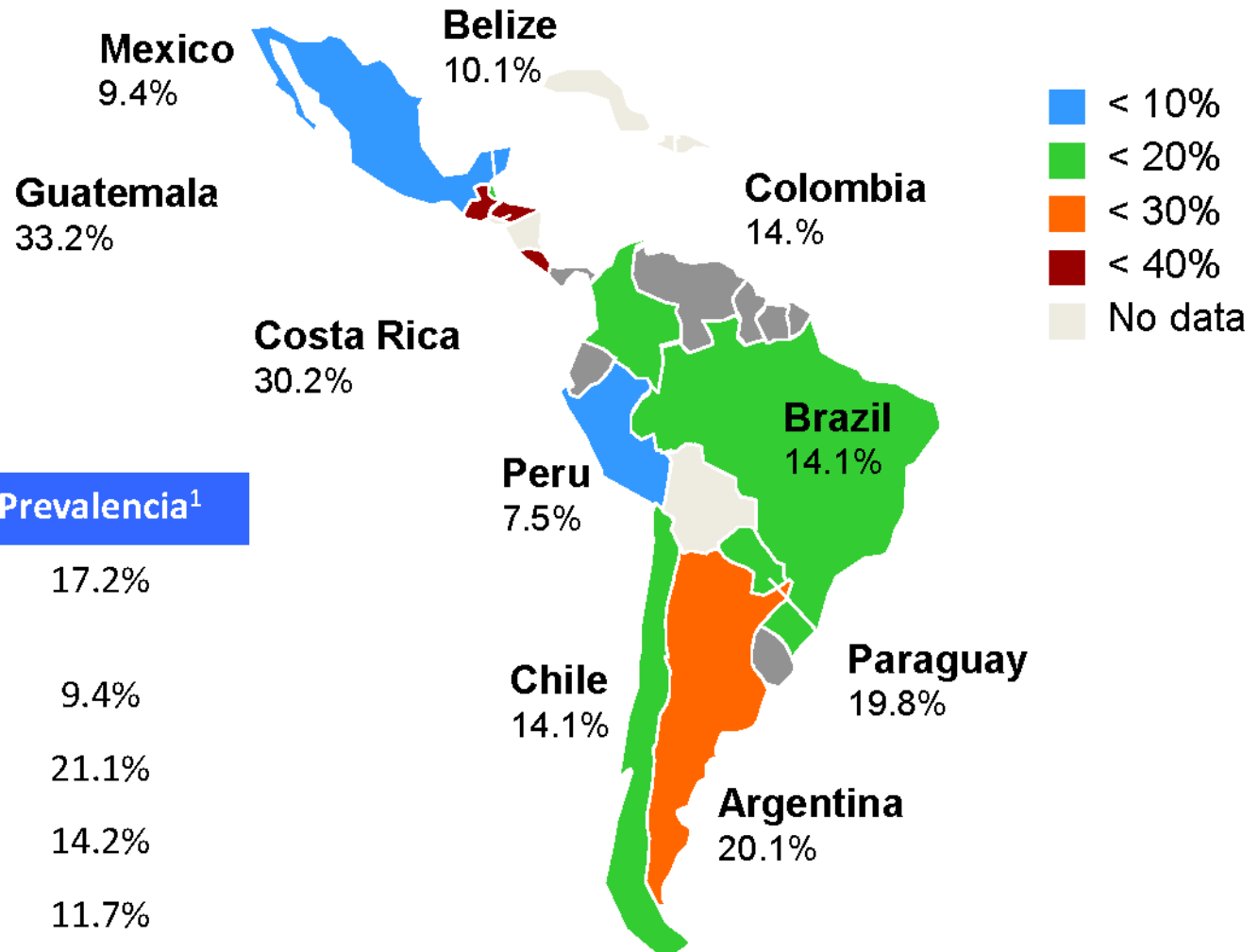
→ 15% DEL CÁNCER EN MUJERES
en PAISES EN VÍAS DE
DESARROLLO

Prevalencia del ADN de VPH en 1 millón de mujeres con citología normal : modelo* ajustado, 1995–2009



Bruni L, et al. *J Infect Dis* 2010; 202:1789–1799.

Prevalencia de hpv en mujeres con citologia normal.



Region	Prevalencia ¹
LATAM and the Caribbean	17.2%
Asia	9.4%
Africa	21.1%
Europe	14.2%
World	11.7%

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Americas Continent Summary Report Update on Human Papillomavirus and Related Cancers. 2010 Available from www.who.int/hpvcentre [Accessed 01/21/13]. 2. De Sanjosé S, et al. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459. 3. Bruni L, et al. *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202:1789-1799.

Cancer Cervical y Tipos de VPH: Los 5 principales tipos VPH por región

Mundo (N=8,785)		Africa (N=712)		Asia (N=1,207)		EU/NA ¹ (N=3,000)		L.America ² (N=3,689)		Oceania (N=177)	
HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%
HPV 16	60.3	HPV 16	44.8	HPV 16	65.2	HPV 16	63.1	HPV 16	59.1	HPV 16	58.0
HPV 18	10.3	HPV 18	22.4	HPV 18	9.1	HPV 18	8.7	HPV 18	9.1	HPV 18	20.1
HPV 45	5.9	HPV 45	10.3	HPV 58	4.5	HPV 45	5.2	HPV 45	6.5	HPV 45	6.0
HPV 31	4.2	HPV 35	5.2	HPV 33	4.4	HPV 33	5.2	HPV 31	5.5	HPV 68/73	2.9
HPV 33	4.0	HPV 51	4.0	HPV 45	3.1	HPV 31	3.7	HPV 33	3.5	HPV 33	2.6

1 Europe + North America

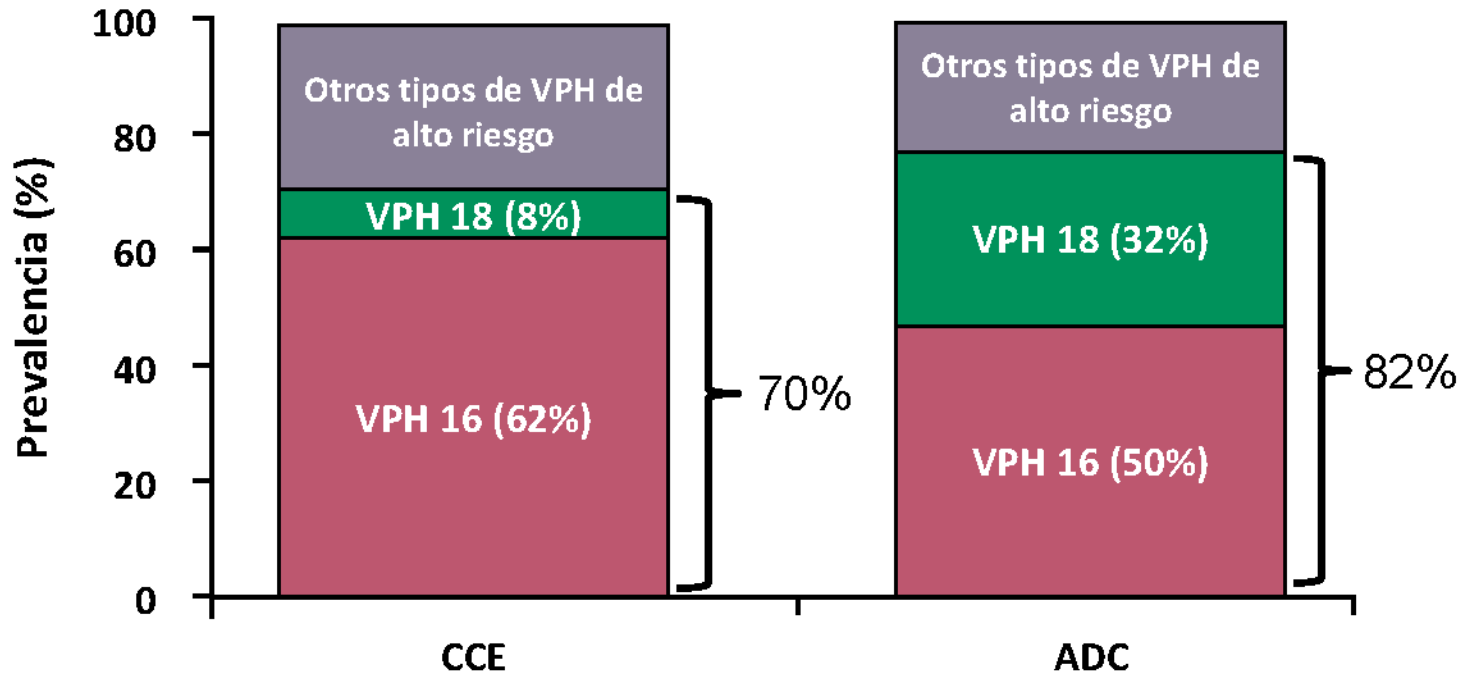
2 Latin America: Central and South America

83.7

Courtesia Prof. X. Bosch

Multiple infections are proportionally distributed by the number of types infected

Prevalencia de VPH 16 y 18 en CCE y ADC



El VPH 18 se asocia principalmente con la forma más agresiva de cáncer de cuello de útero: el adenocarcinoma

- CCE: carcinoma de células escamosas; ADC: adenocarcinoma.

Papel de los co-factores

- La mayoría de las infecciones VPH son transitorias
- Sólo una pequeña fracción de las mujeres infectadas desarrollan cáncer cervical
- VPH es una causa necesaria pero no suficiente de cáncer cervical
- Los co-factores pueden tener un papel en la progresión de la infección VPH a las lesiones cervicales
- Los factores asociados con el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con VPH oncogénico incluyen:
 - Iniciación sexual en edad temprana
 - Alto número de embarazos
 - Tabaquismo (actual)
 - Uso prolongado de contraceptivos orales
 - Infecciones de transmisión sexual

Historia Natural del Cáncer de Cuello Uterino

	Regresión(%)	Progresión(%)
VPH-NIC 1	56.7	14.2
VPH-NIC 2	50.4	22.4
VPH-NIC3	12.2	64

Fernandes S. Sao Paulo Med J 2003; 121(13)128-132

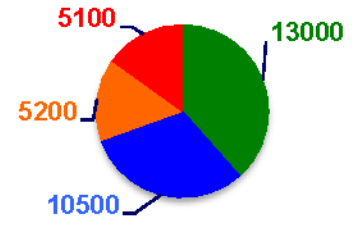
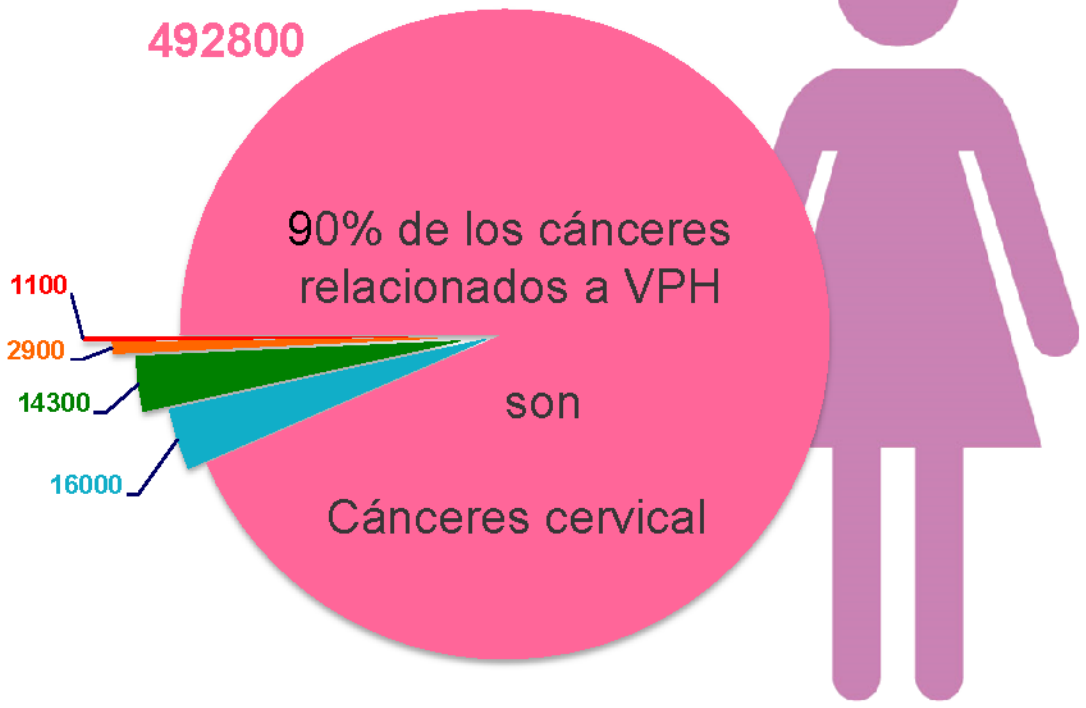
Syrjänen K. AnnMed 1999; 31(3): 175-87

Cáncer por VPH

La carga más grande es cáncer cervical

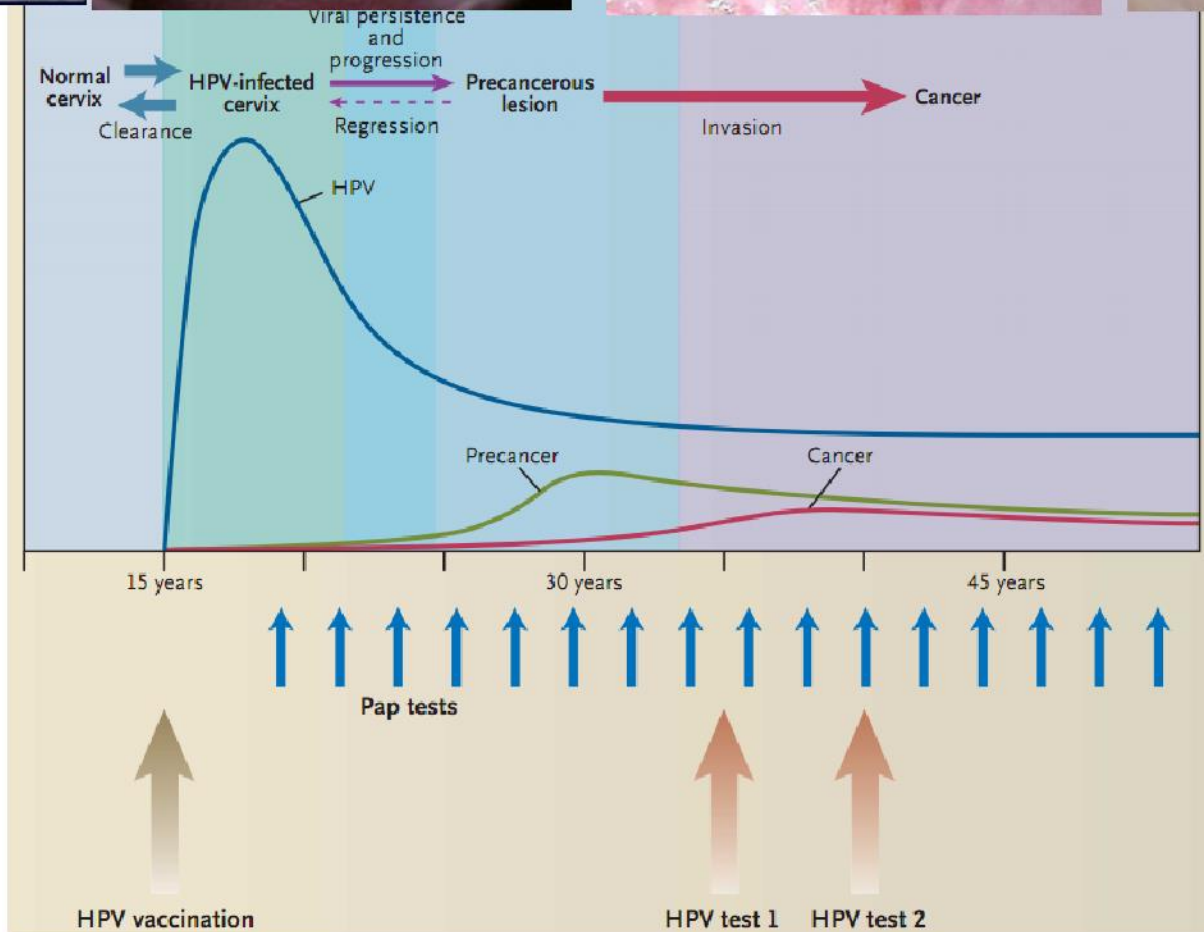
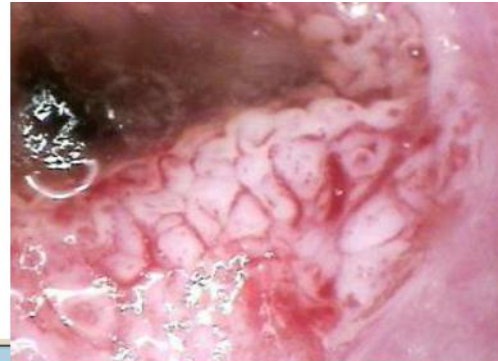
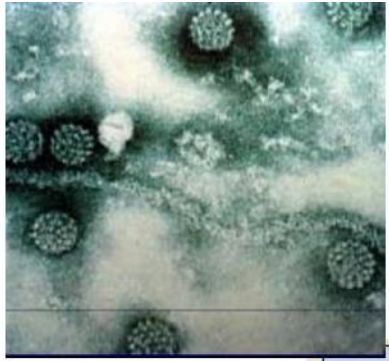
VPH relacionados a cáncer en mujeres
527,100 casos/año

VPH relacionados a cáncer en hombres
33,800 casos/año



- Cervical Cancer
- Vulva/Vagina
- Anus
- Oral
- Oropharynx
- Penis

Adapted from Parkin DM, Bray F. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S11-25



Tamización en cáncer: Ideal

- Alta sensibilidad: Pocos falsos negativos

No omite casos

- Alta especificidad: Pocos falsos positivos

Evita tratamientos procedimientos diagnósticos innecesarios

Detección temprana y tamización

Test de VPH

- Reduce la mortalidad por cancer de cervix.
- Mayor sensibilidad que CCV pero menor especificidad.
- Edad 30-65 años.
- Cada 5 años.

Citologia cervicovaginal

- Reduce la mortalidad por cancer de cervix.
- Edad 21-69 años.
- Esquema 1-1-3

Inspeccion visual

- Reduce la mortalidad por cancer de cervix.
- Mayor sensibilidad y menor especificidad.
- Edad 30-50 años intervalo 5-10 años.

PERFORMANCE AND CHARACTERISTICS OF DIFFERENT SCREENING METHODS

SCREENING TEST	SENSITIVITY	SPECIFICITY	CHARACTERISTICS
Conventional cytology ^a	Moderate (44–78%)	High (91–96%)	Requires adequate health care infrastructure; Laboratory based; Stringent training and quality control
HPV-DNA testing ^a	High (66–100%)	Moderate (61–96%)	Laboratory based; High throughput; Objective, reproducible and robust; Currently expensive
Visual Inspection Methods ^a			Low technology; low cost
VIA	Moderate (67–79%)	Low (49–86%)	Linkage to immediate treatment possible; Suitable for low-resource settings
VIAM	Moderate (62–73%)	Low (86–87%)	
VILI	Moderate to high (78–98%)	Low (73–93%)	
Colposcopy	Low (44–77%)	Low (85–90%)	Expensive; Inappropriate for low-resource settings
Polar Probe	Moderate (67–74%)	Low (65–72%)	High technology but gives immediate result and could be linked to immediate treatment

^a Ranges of sensitivity and specificity adapted from reference Sankaranarayanan R, *et al.* Int J Gynaecol Obstet 2005; 89(Suppl. 2):S4–S12.

VIA: Visual inspection with acetic acid; VIAM: VIA with magnification; VILI: Visual inspection with Lugol's iodine

PAISES LATINOAMERICANOS CON PROGRAMAS DE INSPECCION VISUAL

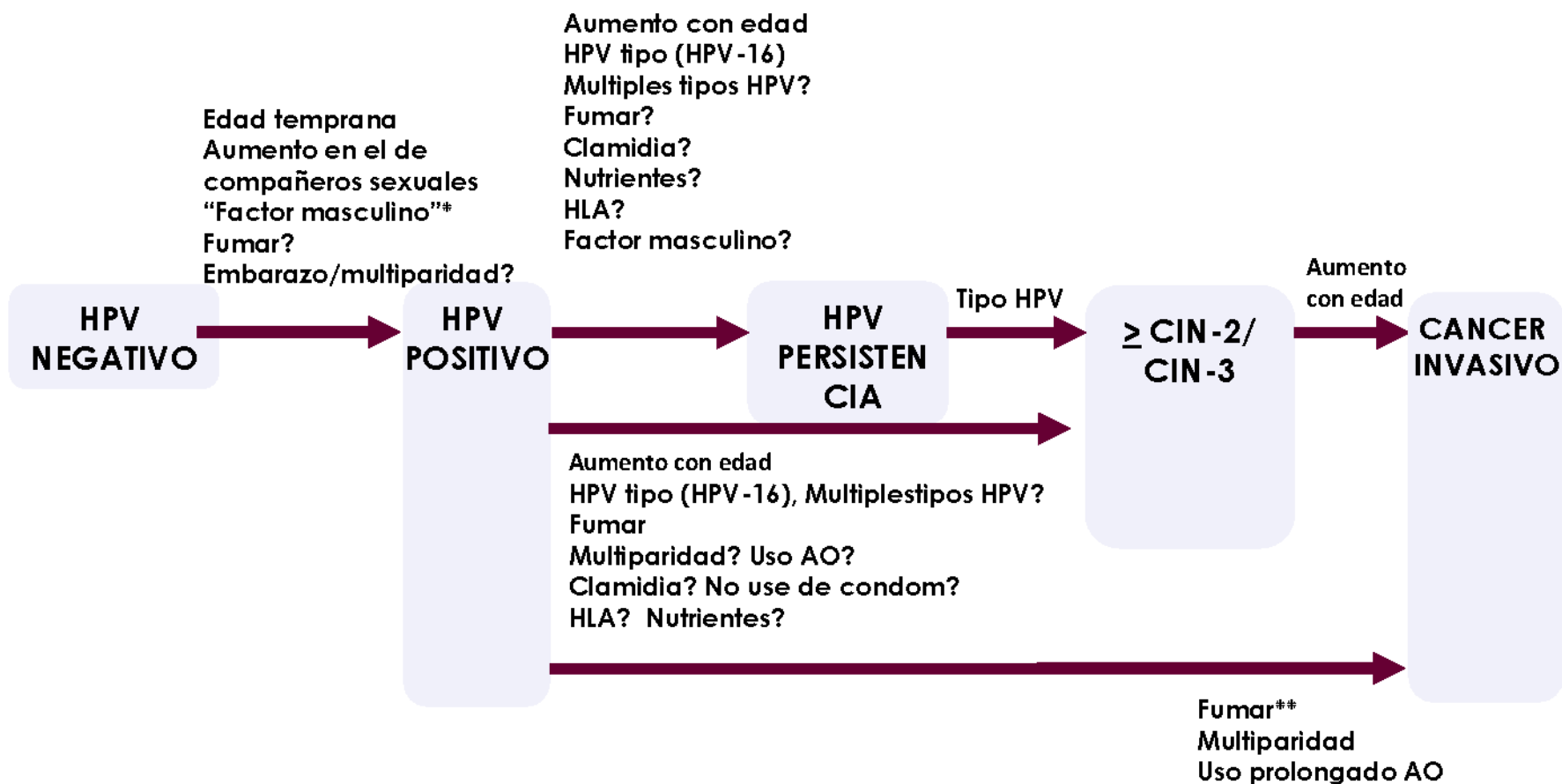


Please note: The information represented here has been collected through interviews with individuals and organizations involved with the countries represented and has not been verified with individual Ministries of Health. Any oversights or inaccuracies are unintentional.

*Visual inspection in the national screening norms and available on a limited or universal basis through the public sector

†Visual inspection available through pilot or demonstration projects organized by the Ministry of Health or NGO partners

FACTORES RELACIONADOS CON LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VPH Y CANCER DE CUELLO UTERINO



*no circuncisión, aumento en el número de compañeras sexuales, visitas a prostitutas, no uso de condom

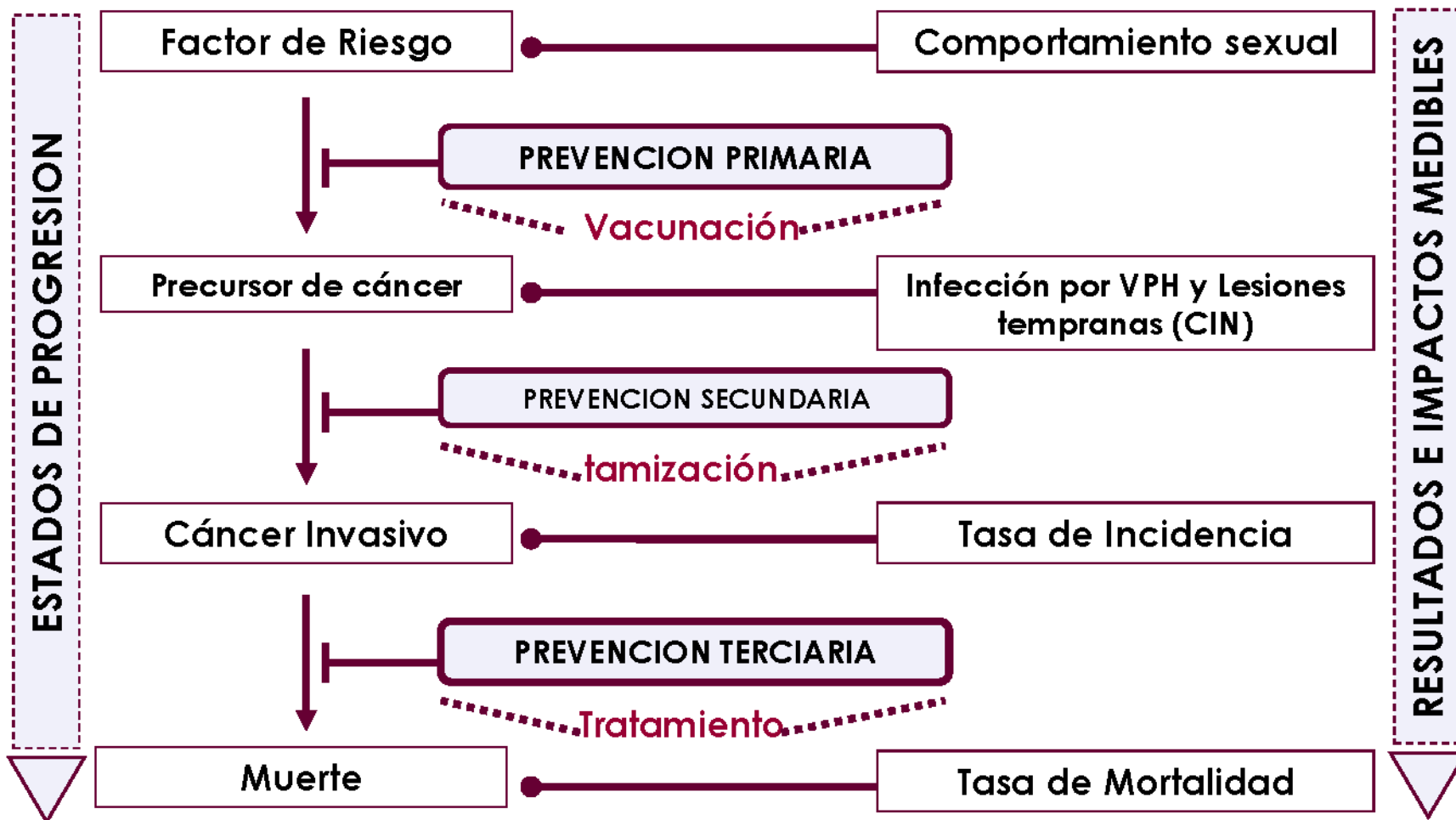
**datos de estudios caso-controll

AO: Anticonceptivos orales

HLA: Human leukocyte antigen

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

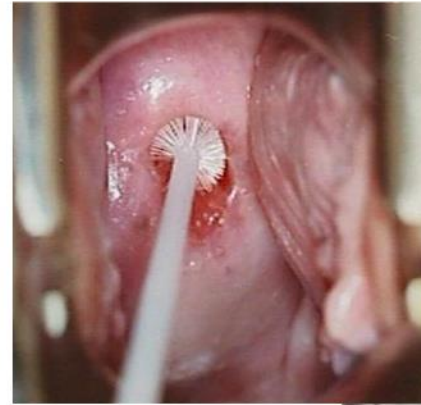
INTERVENCIONES EN EL CONTROL DE CANCER DE CUELLO UTERINO



Estrategias combinadas de tamización y vacunación dentro de programas de salud.

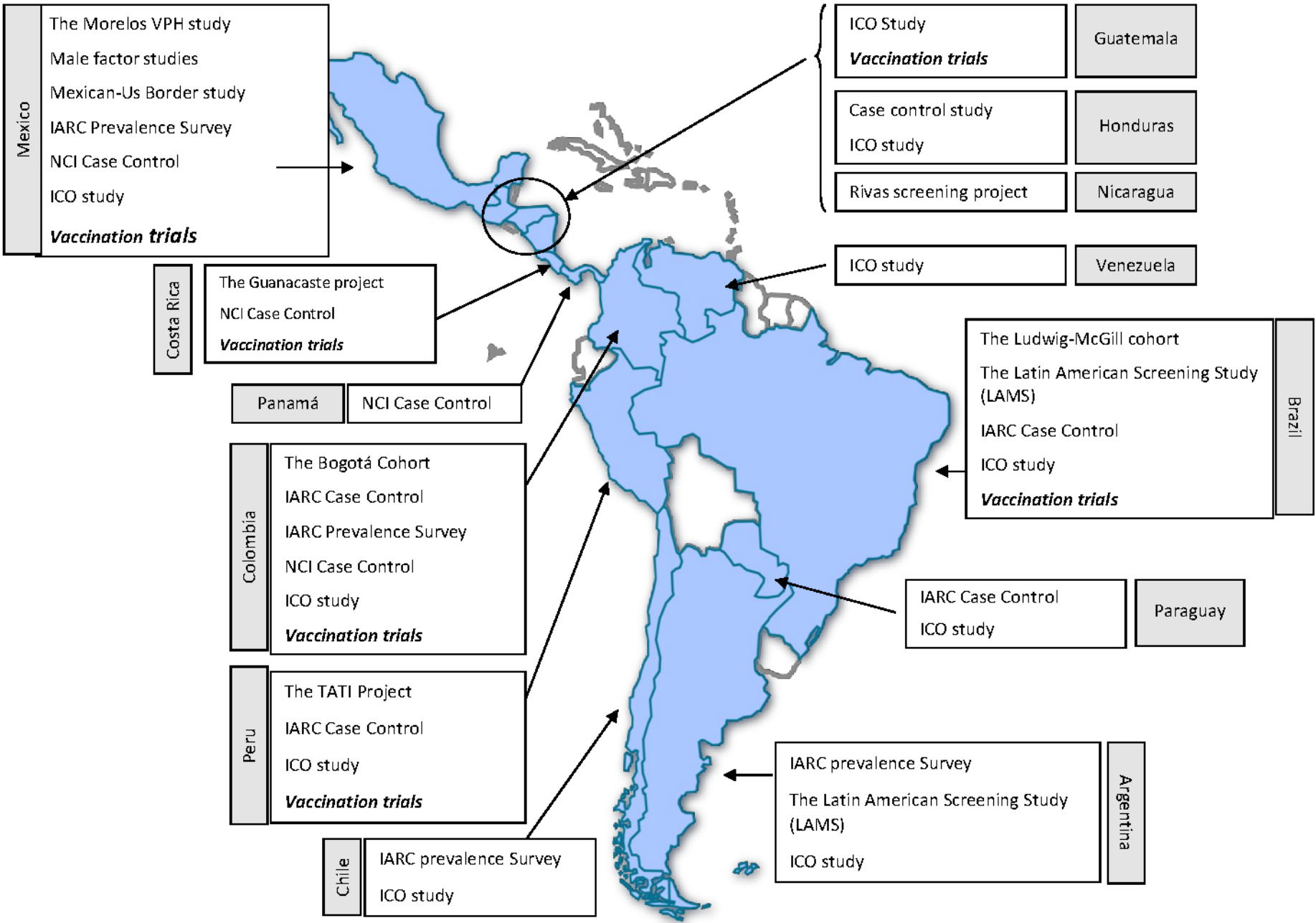


Vacunación



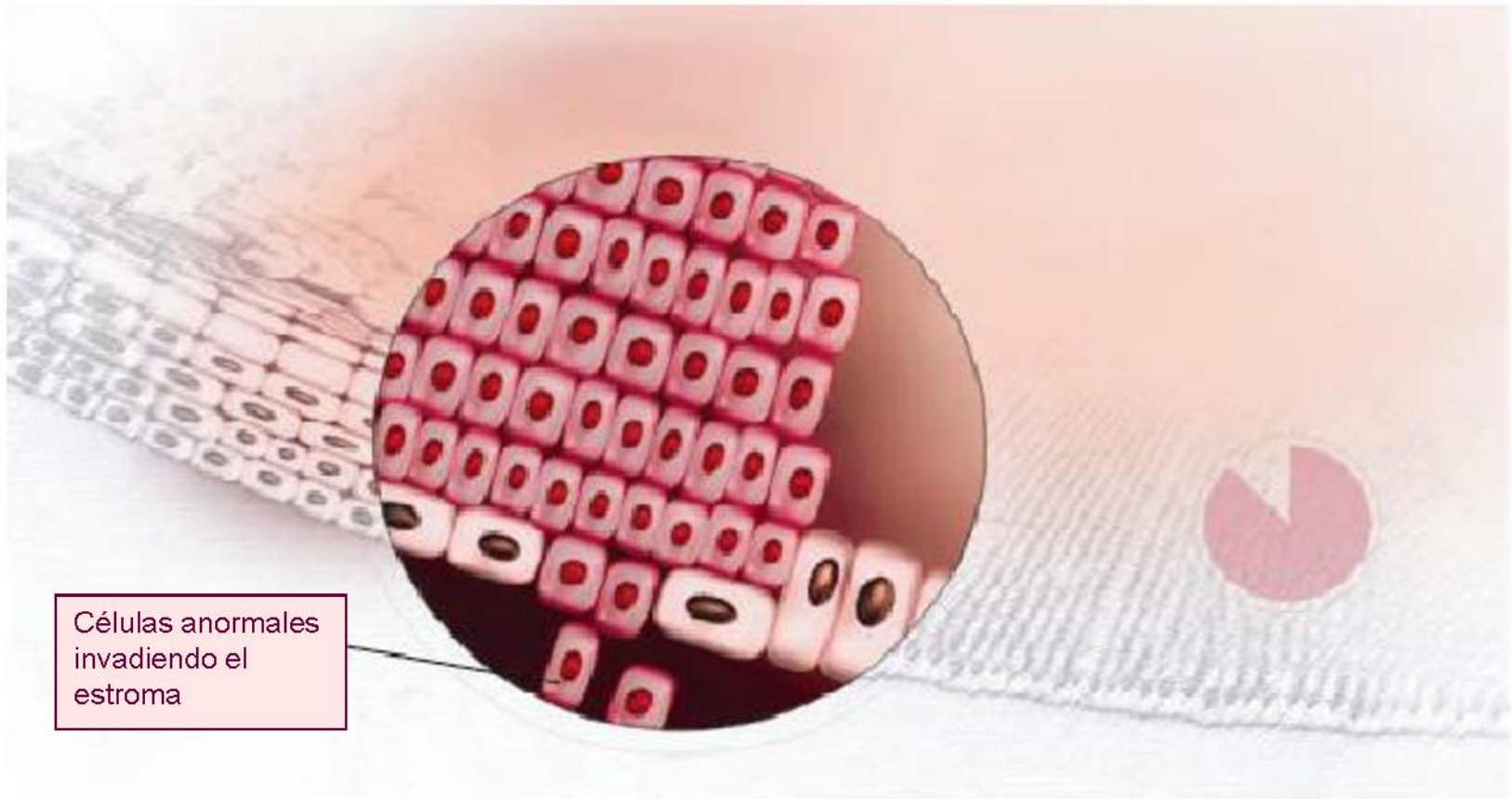
tamización

La **vacunación**, combinada con la **detección oportuna**, reducirá de forma significativa la incidencia del cáncer cérvico-uterino y las necesidades de seguimiento o tratamiento de citologías anormales.



Grandes investigaciones en cancer cervical

Cáncer de cérvix invasivo

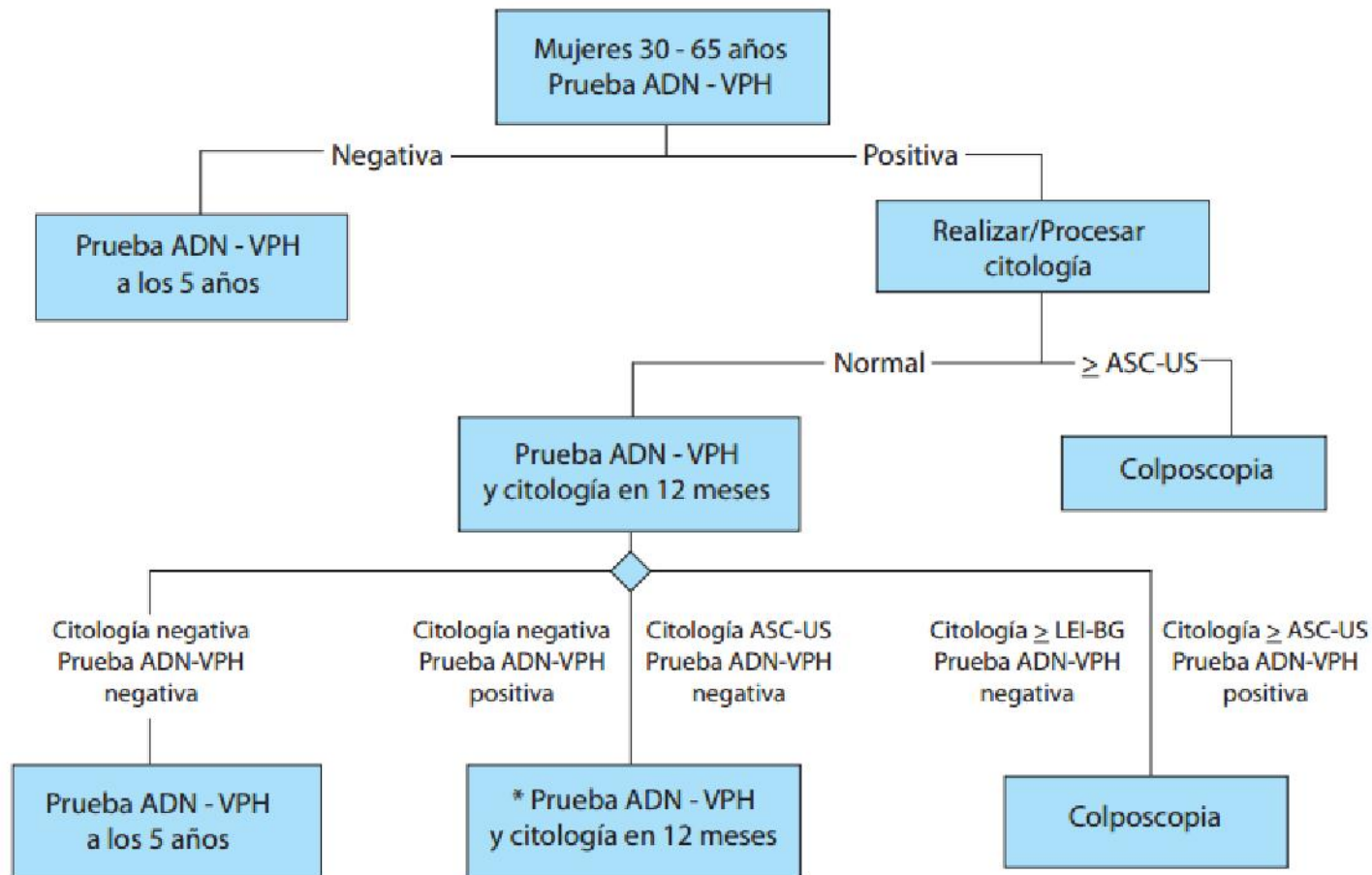


Células anormales
invadiendo el
estroma



Clasificación de mujeres VPH positivas para la adecuada remisión a colposcopia

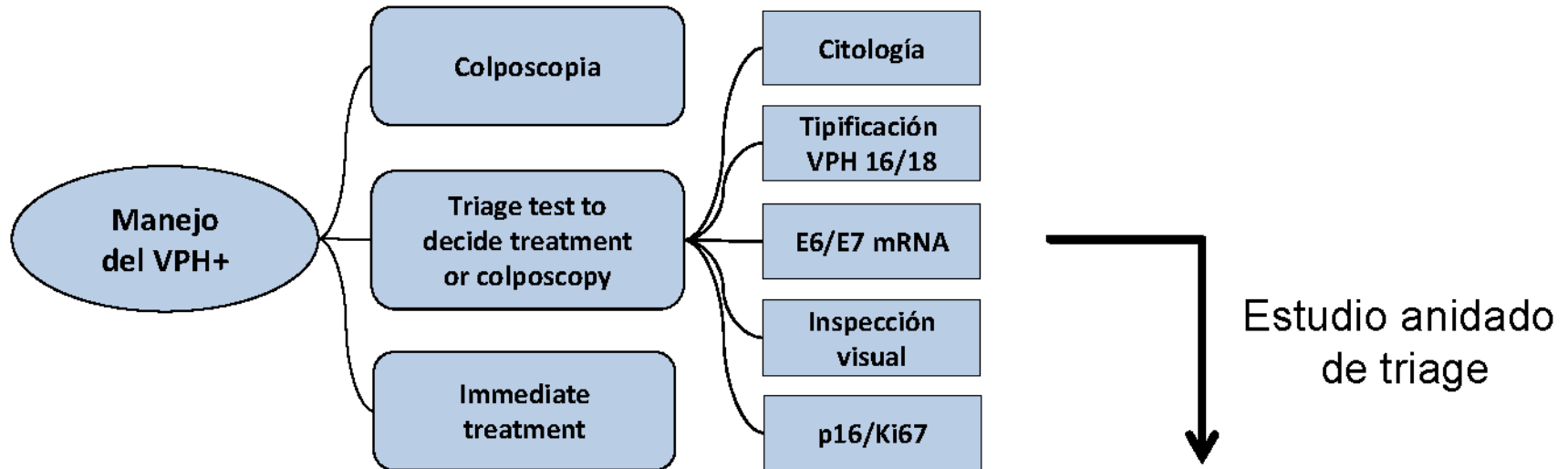
Algoritmo para tamización con prueba ADN-VPH (2007)



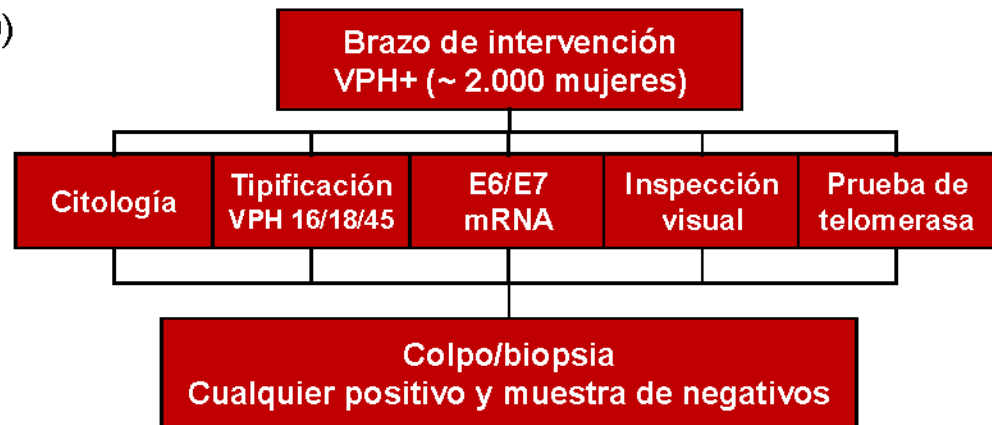
* Si en este resultado (24 meses) persiste la prueba ADN-VPH positiva ó las anomalías citológicas (\geq ASC-US) se remitirá a colposcopia.

Clasificación de mujeres VPH positivas

¿Cual es la mejor opción?



Adapted from:
Gage J et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102(20)



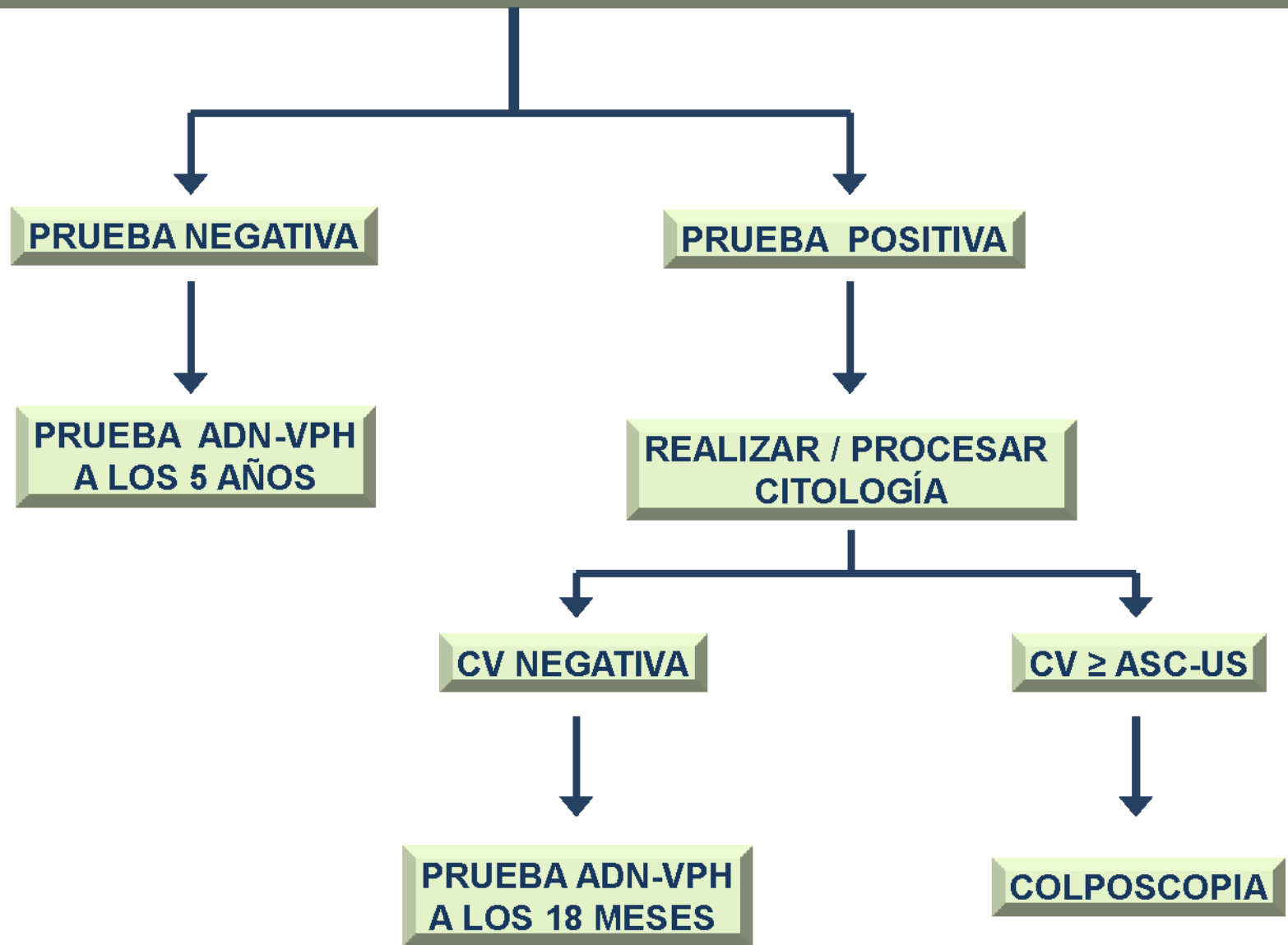
Tópico de las recomendaciones

- TAMIZACIÓN
- INMUNOHISTOQUÍMICA
- TRATAMIENTO DE LESIONES INTRAEPITELIALES
- TRATAMIENTO DE ADENOCARCINOMA IN SITU
- TRATAMIENTO EN POBLACIONES ESPECIALES..

Tamización

- Tamización con **Pruebas ADN-VPH** entre los **30 y 65 años**
- Ante resultado negativo **repetir a los 5 años**
- Ante resultado positivo hacer el **triage** con citología
- En **poblaciones de difícil acceso** a los servicios de salud tamizar con pruebas rápidas ADN-VPH y/o inspección visual (VIA-VILI) y tratamiento inmediato

MUJERES DE 30-65 AÑOS PRUEBA ADN-VPH



Tamización

- En mujeres entre 25-30 años, tamizar con citología cada 3 años para pruebas negativas
- Mujeres con histerectomía total por patología benigna no deben continuar esquemas de tamización

Inmuno histoquímica

- No se recomienda el uso de P16 y Ki67 como pruebas de rutina en la detección de lesiones de alto grado

Nota: se restringe su uso a la disponibilidad de las pruebas y sólo en casos difícil clasificación entre lesiones de bajo grado v.s. alto grado

Tratamiento de lesiones intra-epiteliales

- No se recomienda el tratamiento de las lesiones de Bajo Grado (LSIL, NIC I), excepto cuando se trate de lesiones persistentes (métodos ablativos)
- En Lesiones Escamosas de Alto Grado (HSIL, LEI-AG, NIC II-III): Se recomienda utilizar métodos de escisión con radiofrecuencia para su tratamiento

Tratamiento de lesiones intra-epiteliales

- Se recomienda la conización con bisturí cuando no se disponga de equipos de radiofrecuencia
- No se recomienda la histerectomía total como método de elección para el tratamiento de LEI-AG
- Se recomienda las pruebas ADN-VPH al año, para el seguimiento post-tratamiento, o si no se dispone de ellas, CV c/6 meses

Tratamiento del adenocarcinoma In Situ

- Se recomienda que el **diagnóstico** se haga mediante **conización con bisturí**
- **El tratamiento** de elección sugerido en mujeres con paridad satisfecha es la **histerectomía total**
- En **mujeres sin paridad satisfecha** el tratamiento sugerido es la **conización con bisturí**, asegurando que los bordes de sección y legrado endocervical sean negativos. Seguimiento estricto (pruebas ADN-VPH, colposcopia, biopsia de endocervix)
- La braquiterapia se recomienda cuando hay **contraindicación por causas médicas de la cirugía**

Poblaciones especiales

- En mujeres **embarazadas** que requieran colposcopia hacerla después del primer trimestre. Sólo realizar biopsia con sospecha de lesiones de alto grado o infiltración
- **No realizar tratamiento** en lesiones intraepiteliales, reevaluar 6 semanas después del parto
- Conización sólo en sospecha de infiltración o por biopsia de lesión micro infiltrante.

Poblaciones especiales

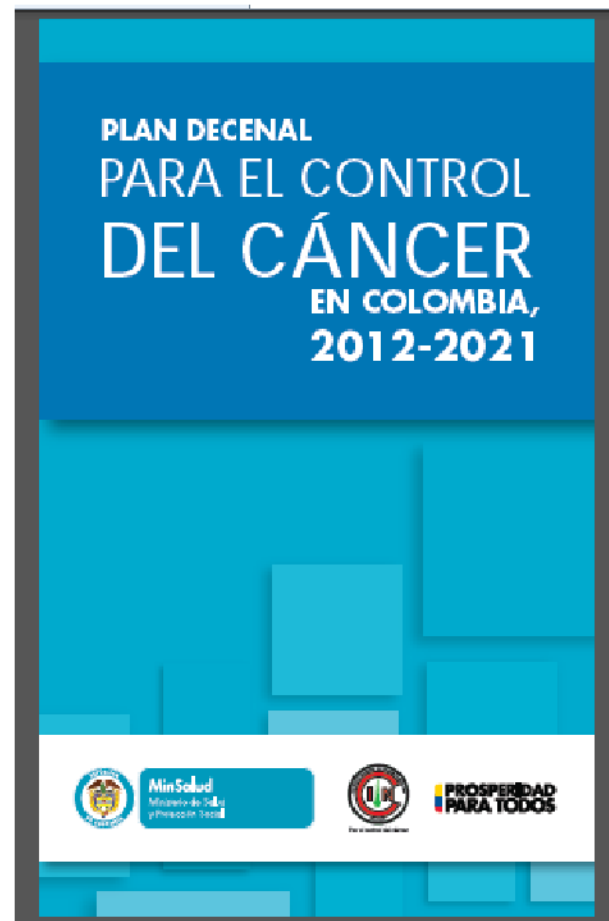
- En mujeres **menores de 25 años embarazadas** y con CV compatible con ASC-US, lesión de bajo o alto grado, no remitir a colposcopia. Sólo se remitirá si la sospecha es de carcinoma infiltrante
- En **mujeres post-menopáusicas** tamizadas con citología y resultado de ASC-US o LSIL, realizar prueba de ADN-VPV antes de remitir a colposcopia
- Mujeres con resultado de patología de **lesión infiltrante**, deben ser remitidas a un servicio de **ginecología oncológica** para su manejo

PLAN DECENAL PARA EL CONTROL DEL CÁNCER

1. **Iniciar en 2013, la tamización para cáncer de cuello uterino, con pruebas de VPH, con intervalo cada 5 años.**

Lograr cobertura del 80% de la población objeto (mujeres de 30-65 años) en el 2021.

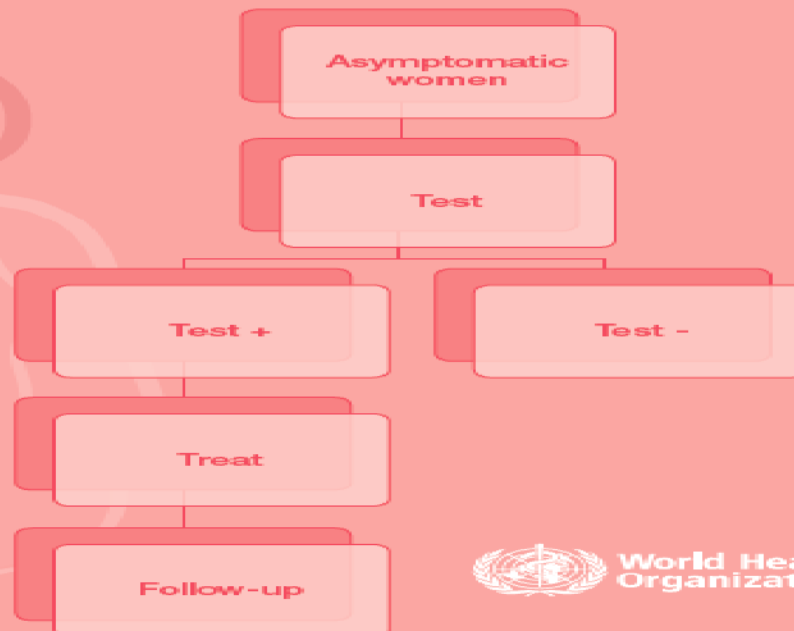
2. **Implementar “Estrategia Ver y Tratar” en el 100% de los municipios de departamentos con difícil acceso a los servicios de salud. 2021 .**



VER Y TRATAR RECOMENDACIÓN DE LA OMS

WHO guidelines

WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention



VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DE TAMIZACION EN DETECCION DE NIC 2 +

Prueba	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
VIA	59,7 (45,8 – 72,4)	88,4 (87,4 – 89,4)	7,0	99,3
VIAM	64,9 (51,1 – 77,1)	86,3 (85,2 – 87,4)	6,5	99,4
VILI	75,4 (62,2 – 85,9)	84,3 (83,1 – 85,4)	6,5	99,6
Citología	57,4 (43,2 – 70,8)	98,6 (98,2 – 99,0)	37,8	99,4
HPV DNA	62,0 (47,2 – 75,4)	93,5 (92,6 – 94,3)	12,1	99,4

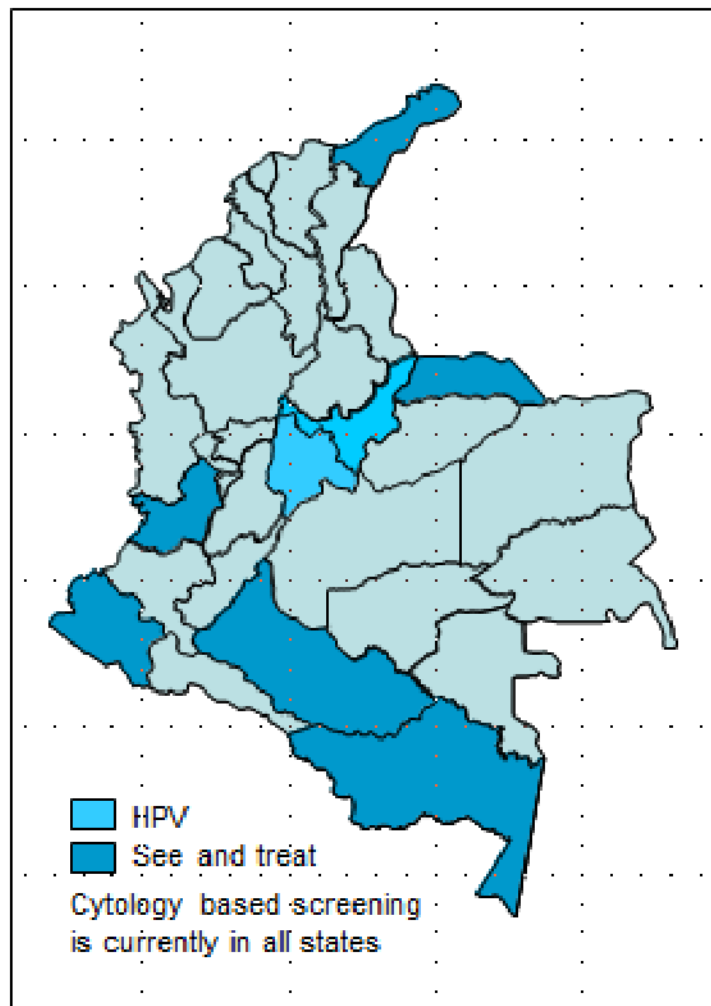
INSPECCIÓN VISUAL DEL CUELLO UTERINO CON ÁCIDO ACÉTICO (IVAA)

RESEÑA CRÍTICA Y
ARTÍCULOS SELECCIONADOS



Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

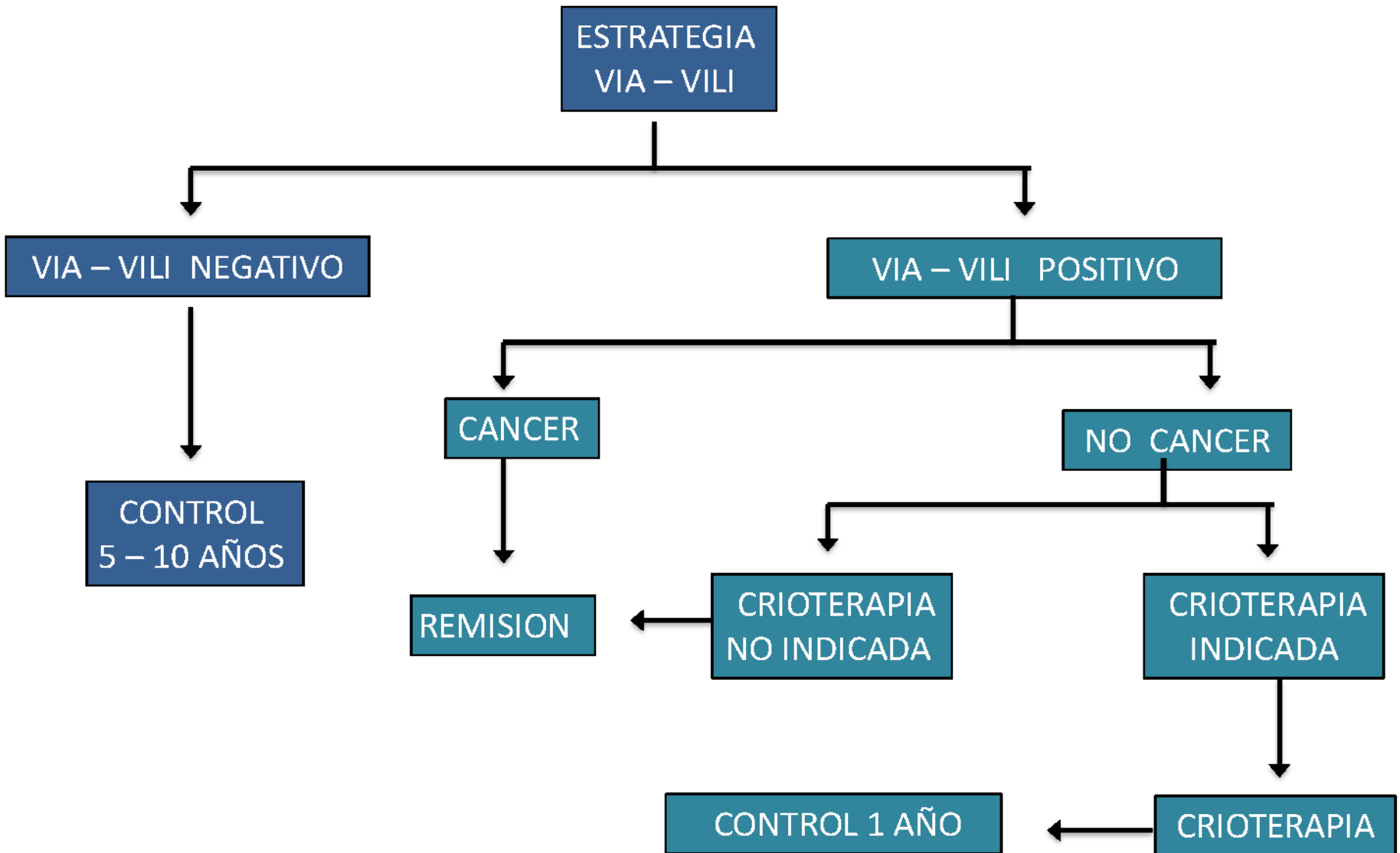
ZONAS CON ESQUEMA DE VER Y TRATAR



- Procedencia, edad y antecedente de citología, entre mujeres tamizadas con VIA-VILI,
- Colombia 2011-2012

Región	N	%
Amazonas	1151	14,8
Buenaventura	2423	31,1
Caqueta	2269	29,1
Guajira	705	9,0
Tumaco	1244	16,0
Total	7792	100,0
Grupo de Edad	N	%
a) Menor de 30 años	1527	19,6
b) 30 a 40 años	3848	49,4
c) 41 a 50 años	1889	24,2
d) Mayor de 50 años	470	6,0
e) Sin dato	58	0,7
Total	7792	100,0
Citología Previa	N	%
No	1312	16,8
Si en los últimos 3 años	5936	76,2
Si hace más de tres años	357	4,6
Sin información	187	2,4
Total	7792	100,0

ALGORITMO DE MANEJO ESTRATEGIA VIA VILI 30 – 50 AÑOS



NUMERO DE VISITAS

1. Solicitud de la cita
2. Toma de citología
3. Reporte de citología
4. Cita al ginecólogo
5. Colposcopia-biopsia
6. Entrega de resultado
7. Inicio del tratamiento



ESTRATEGIAS DE CRIBADO PARA ZONAS DE DIFICIL ACCESO

REQUISITOS

- CRIBAR, DIAGNOSTICAR Y TRATAR EN EL MISMO LUGAR.
- PRUEBAS DE BAJO COSTO Y TECNOLOGIA.
- AMPLIAR COBERTURA A MUJERES DE RIESGO.
- PROGRAMAS EDUCATIVOS APROPIADOS.
- EVALUACION DEL PROGRAMA DE CRIBADO.

TECNICA DE INSPECCION VISUAL

PROCEDIMIENTO

- Exposición del cuello uterino
 - Aplicación de ácido acético 3-6% por un minuto.
 - Observación con una buena fuente de luz.
 - Ver imágenes acetoblancas.
 - Aplicación de lugol
 - Ver imágenes amarillas.
 - Registrar
- Evaluar las indicaciones de



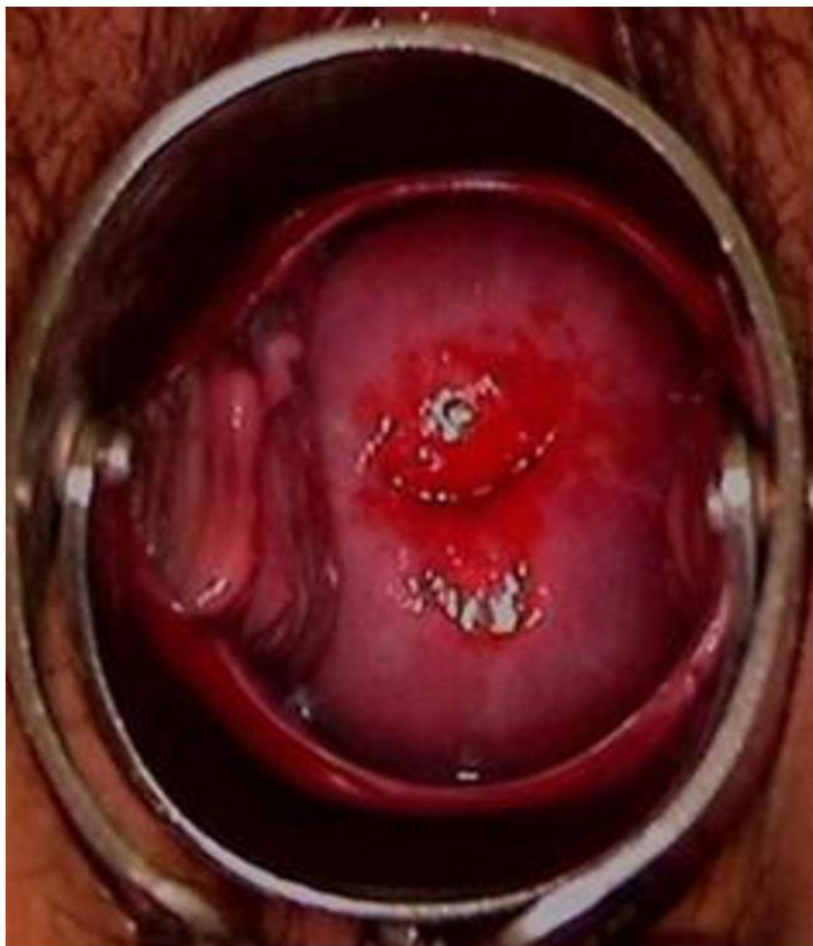
CONDUCTA

Crioterapia Remision Control

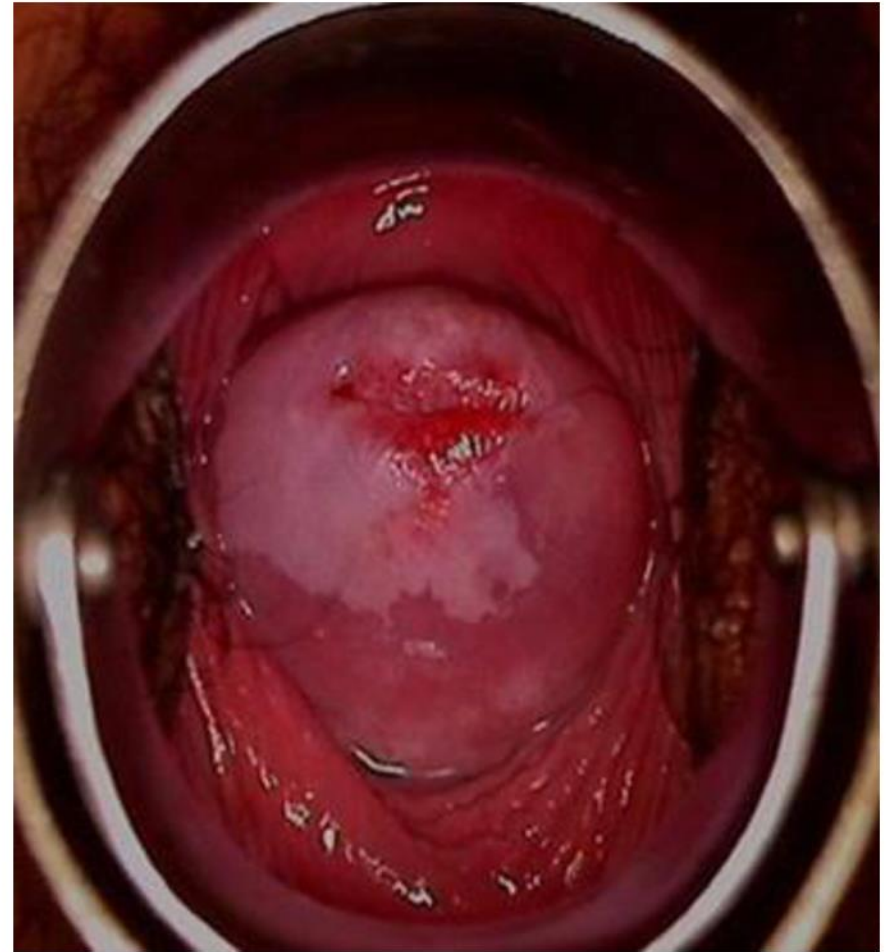
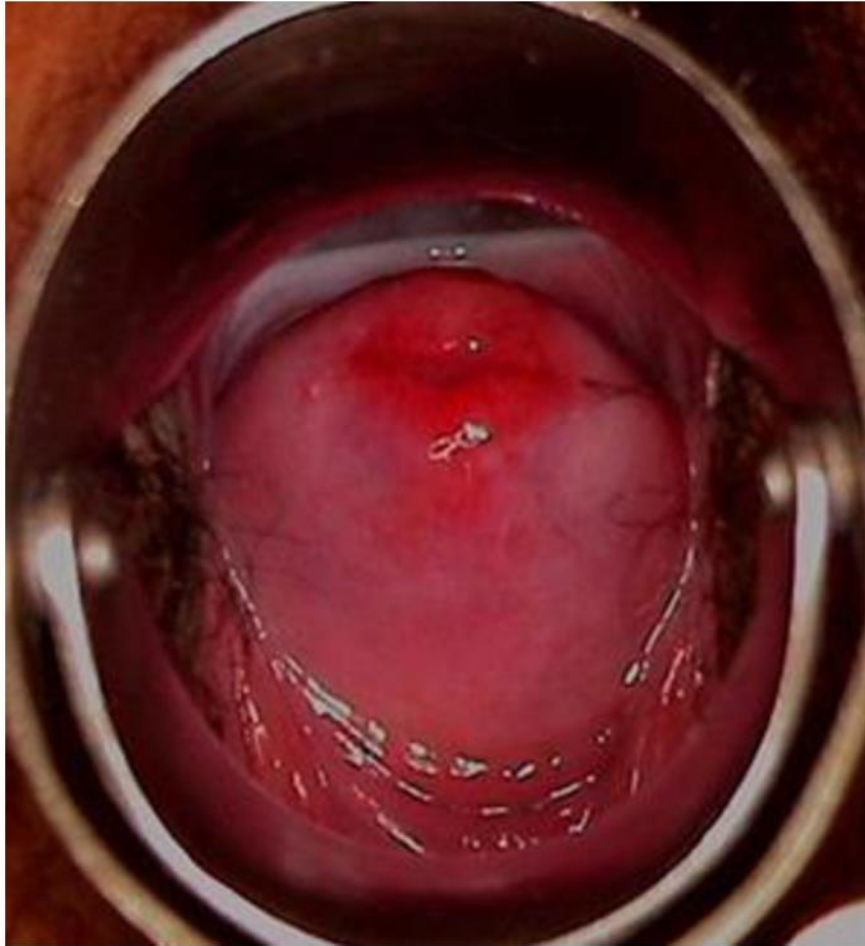
VIA - RESULTADOS

RESULTADO VIA	HALLAZGOS
POSITIVO	Epitelio acetoblanco denso, bien definido, en la zona de transformación
NEGATIVO	No hay lesiones blancas o son tenues, o pólipos, cervicitis, inflamación, quistes de Naboth
SOPECHA DE CANCER	Lesión proliferativa tipo coliflor, destructiva, ulcerada, con sangrado, necrosis, infección

EXAMEN VIA NEGATIVO



EXAMEN VIA POSITIVO



SOSPECHA DE CANCER



VILI - RESULTADOS

RESULTADO VILI	HALLAZGOS
Prueba: negativa	El epitelio escamoso capta el lugol. No hay cambio de color en el epitelio columnar. Zonas mal definidas que no captan yodo
Prueba: positiva	Zonas yodo-negativas densas, espesas, brillantes de color amarillo mostaza, cercanas a la unión escamo-columnar, o cercanas al orificio externo
Sospecha de cáncer	Se observan zonas de color amarillo mostaza, densa, espesa y extendida de superficie irregular que afecta todos los cuadrantes de l cuello. El orificio externo esta obliterado.

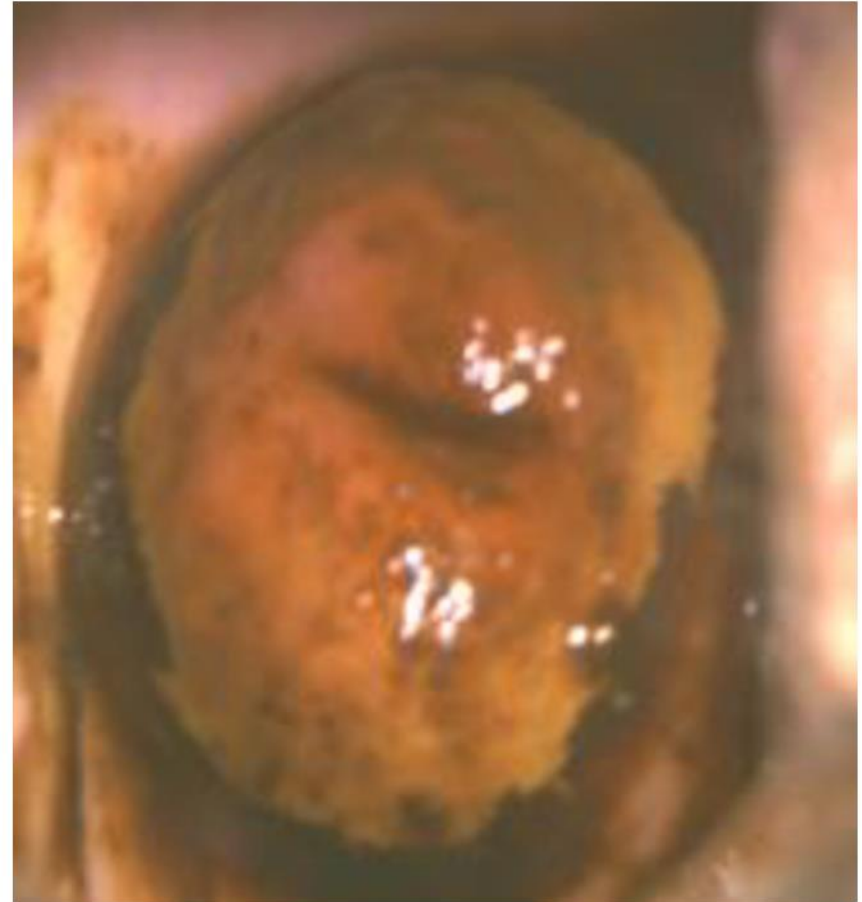
EXAMEN VILI NEGATIVO



EXAMEN VILI NEGATIVO



EXAMEN VILI POSITIVO



TRATAMIENTO DE LAS LIE

I. OBSERVACION

II. METODOS DESTRUCTIVOS

Electrocauterización

Criocauterío

Ablación con laser

III. METODOS EXCICIONALES

Conización (Laser, radiofrecuencia, frio)

Histerectomía



PRINCIPIOS BIOLÓGICOS

- **Daño Celular:**
 - **Función de la temperatura letal final y la duración del congelamiento**
- **Cito destrucción:**
 - **Deshidratación intracelular y/o la formación de cristales de hielo**
 - **Perforación de la membrana celular y pérdida del contenido intracelular**
- **MUERTE CELULAR**

METODOS DE TRATAMIENTO DEL LIE

Tratamiento	Ambulatorio	Anestesia	Electricidad	Personal No médicos	Costo
Crioterapia	Si	No	No	Si	Bajo
Electrocauterización	Si	Si (Local)	Si	Si	Bajo
LEEP ¹	Si	Si (Local)	Si	No	Alto
Vaporización con Láser	Si	Si (Local)	Si	No	Alto
Cono Frío	No	Si (General o regional)	Si ²	No	Alto
Histerectomía	No	Si (General o regional)	Si ²	No	Alto

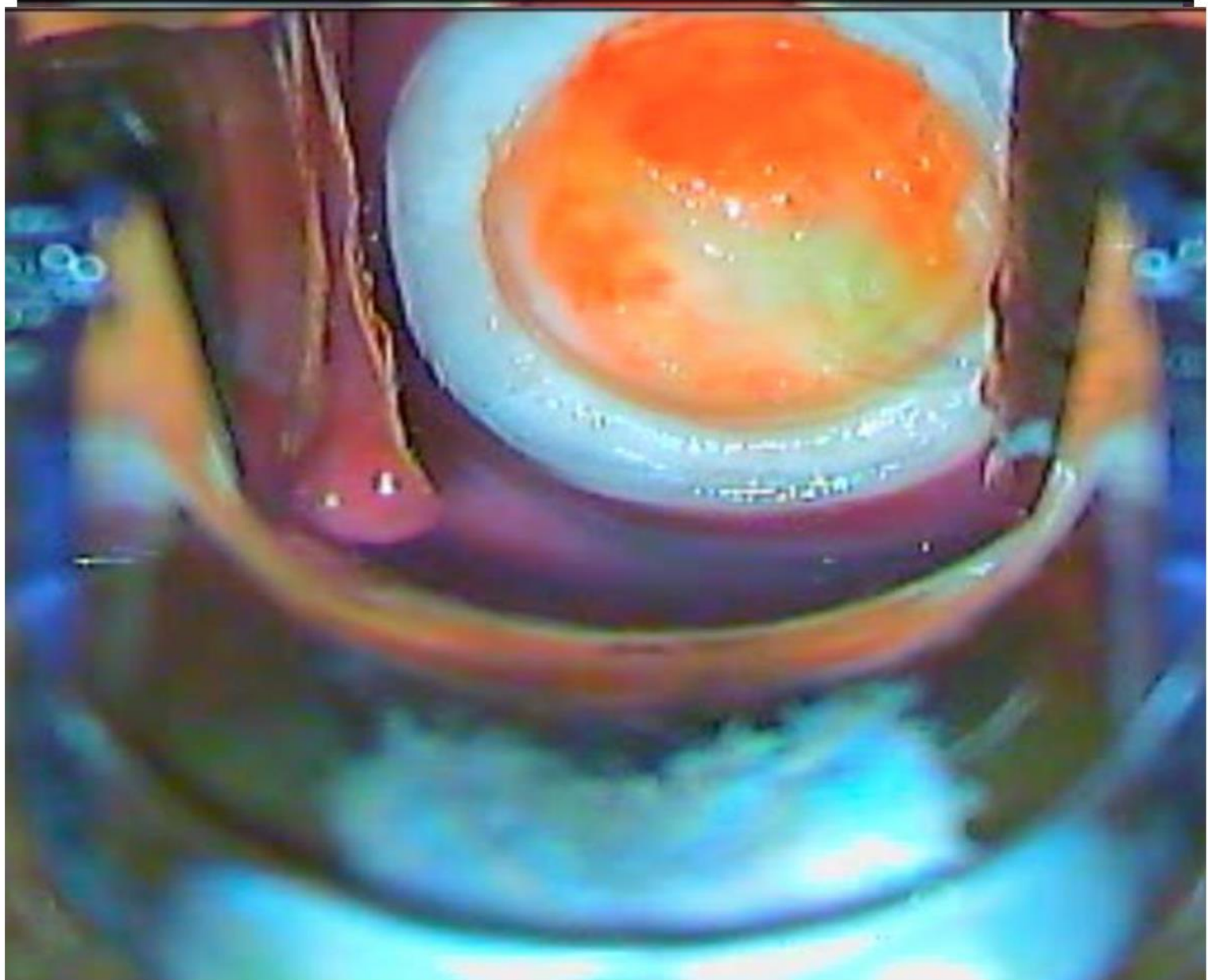
Bajo = < \$500; Moderado = \$500-\$1500; Alto = > \$1500

² Requiere uso del salón de operación

TRATAMIENTOS AMBULATORIOS DE LIE

	Crioterapia (n=139)	Vaporización Laser (n=121)	LEEP (n=130)
Efectividad	76%	83%	83%
• Persistencia	7%	4%	4%
• Recurrencia	19%	13%	13%
Complicaciones	2%	4%	8%
Sangrado	0%	1%	3%

CRIOTERAPIA



INDICACIONES DE CRIOTERAPIA

➤ PACIENTES VIA / VILI POSITIVAS

- No exista sospecha de cáncer
- Lesión menor al 75 % del cérvix
- No se extiende a la pared vaginal o endocervix
- Se extienda menos de 2 mm de la punta de la criosonda

➤ CONDICIONES DE LA PACIENTE

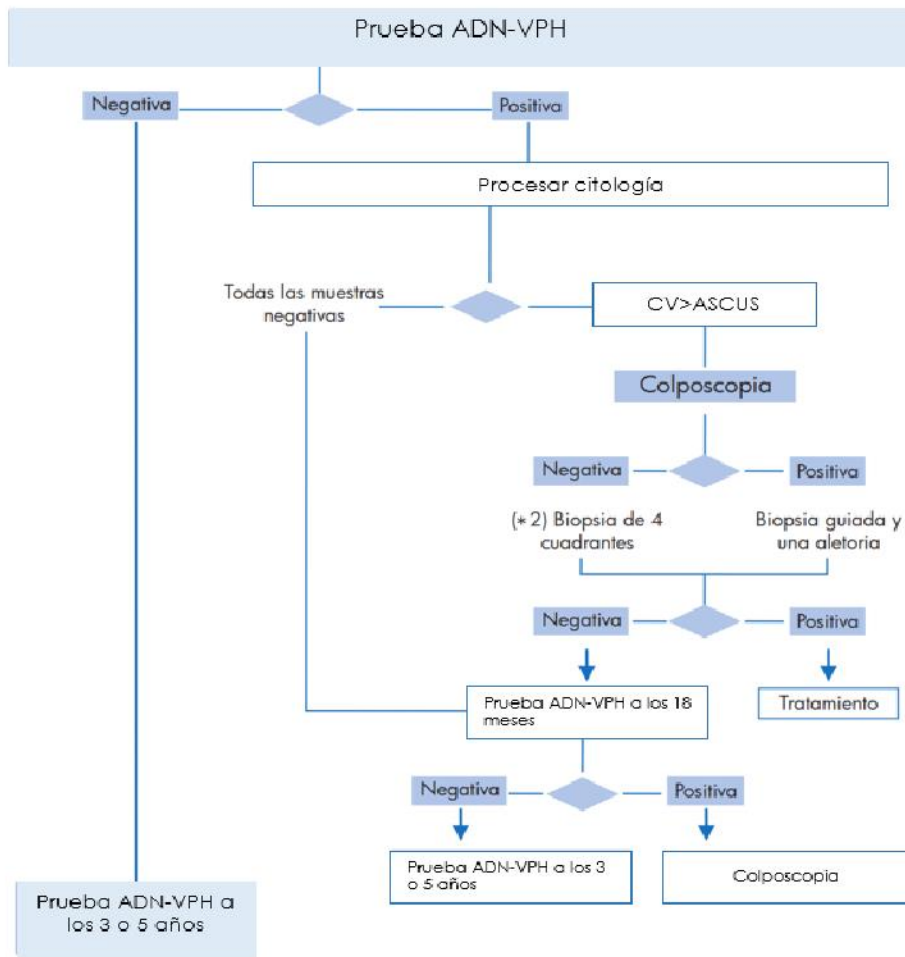
- No sangrado
- Firma del consentimiento informado

DESVENTAJAS DE LA CRIOTERAPIA

- Menor eficacia en lesiones grandes.
- No se obtiene tejido para estudio histológico.
- Requiere suministro de gas congelante.



Algoritmo triage





- La tamización con prueba ADN-VPH y triage con citología convencional cada 5 años iniciando a los 25 años sería la alternativa más costo-efectiva para Colombia.
- Las estrategias de tamización con citología convencional o en base líquida son dominadas (más costosas y menos efectivas) por las estrategias de prueba ADN-VPH con triage con citología.
- Las estrategias tamización que inician con citología a los 25 años y continúan con prueba ADN-VPH a los 30 años, son dominadas por las estrategia con prueba y triage desde los 25 años.