

## **Rendimiento de la prueba del ADN del VPH en el seguimiento post-tratamiento de lesiones cervicales de alto grado, adenocarcinoma in situ (AIS) y carcinoma microinvasivo**

Silvano Costa<sup>1\*</sup>, Simona Venturoli<sup>2</sup>, Massimo Origoni<sup>3\*</sup>, Mario Preti<sup>4\*</sup>, Luciano Mariani<sup>5+</sup>, Paolo Cristoforoni<sup>6\*</sup>, Maria Teresa Sandri<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Obstetricia y Ginecología, Policlinico S. Orsola-Malpighi” University Hospital, Bologna, Italia Dirección actual: M. F. Toniolo Hospital, via Toscana, 42, Bologna, Italia

<sup>2</sup> Unidad de Microbiología, Departamento de Medicina Diagnóstica y Preventiva, S. Orsola-Malpighi Hospital, Universidad de Bologna, Bologna, Italia;

<sup>3</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Vita-Salute San Raffaele University, Milán, Italia,

<sup>4</sup>Unidad de Prevención Ginecológica, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia

<sup>5</sup> VPH-Unidad de Oncología Ginecológica, Instituto Nacional del Cáncer Regina Elena de Roma, Italia

<sup>6</sup>Instituto Nacional de Investigación del Cáncer (IST), Génova, Italia

\*El grupo italiano de VPH (IHSG)

Dirigir correspondencia a: Silvano Costa, The Italian HPV Study Group (IHSG)  
Email: [costa.silvano@libero.it](mailto:costa.silvano@libero.it)

Palabras clave: recurrencia de NIC, prueba del VPH, genotipificación, lesión NIC2+, adenocarcinoma in situ, carcinoma escamoso microinvasivo, seguimiento

## Resumen

*Antecedentes:* En las dos últimas décadas hemos aprendido que los distintos tipos de virus del papiloma humano (VPH), los tipos denominados de alto riesgo (VPHar), son la principal causa de cáncer cervical. La prueba del ADN del VPHar ha mostrado un excelente rendimiento en diferentes aplicaciones clínicas, desde pruebas de detección hasta el seguimiento de pacientes que recibieron tratamiento conservador.

*Métodos:* Llevamos a cabo un análisis sistemático de la literatura reciente sobre el rendimiento de la prueba del ADN del VPH en seguimientos post- tratamiento de lesiones cervicales de alto grado, adenocarcinoma in situ y carcinoma microinvasivo en comparación con la citología cervical.

*Resultados:* Los estudios observacionales demostraron que la prueba del ADN del VPH de alto riesgo (ar) es significativamente más sensible (95%) cuando se la compara con la citología de seguimiento (70%) en la detección de lesiones escamosas de alto grado post tratamiento. Lo que es más, en pacientes que recibieron tratamiento conservador para el adenocarcinoma in situ, la prueba del ADN-VPHar es el indicador independiente más significativo de enfermedad recurrente o progresión hacia el cáncer invasivo, y la combinación de la prueba de ADN viral y la citología alcanzan una sensibilidad del 90% para la detección de lesiones persistentes en la primera visita de seguimiento y 100% en la segunda visita de seguimiento. La causa del carcinoma cervical escamoso microinvasivo se trata cada vez más con terapias conservadoras con el fin de preservar la fertilidad, una estrategia efectiva que permite la detección precoz de la enfermedad residual o progresiva que ha pasado a ser cada vez más importante en el seguimiento post-tratamiento. Los resultados principales parecen indicar que el tiempo promedio para la desaparición del virus es relativamente más prolongado cuando se lo compara con pacientes tratadas por NIC y sugiere un monitoreo prolongado en estas pacientes. Sin embargo, el posible valor clínico de la prueba del ADN del VPH en este escenario clínico necesita ser confirmada mediante observaciones más extensivas.

*Conclusiones:* La excelente sensibilidad, el valor predictivo negativo y la óptima reproductibilidad representan actualmente una herramienta poderosa en manos de los clínicos para poder manejar mejor el seguimiento post-tratamiento en lesiones escamosas cervicales o adenocarcinoma in situ.

**Introducción.**

Se utilizan varios tipos de procedimientos quirúrgicos cervicales para tratar la neoplasia intraepitelial escamosa cervical (NIC2-3) y ciertos casos de adenocarcinoma in situ (AIS), como el procedimiento de escisión electroquirúrgica en asa (LEEP) o la conización mediante el uso láser o cuchillo frío [1]. Sin embargo, el riesgo de la persistencia/recurrencia de la NIC a largo plazo o del carcinoma invasivo sigue siendo alto en mujeres a quienes se les hace tratamiento conservador y requieren de monitoreo y seguimiento continuo. En especial, entre el 5% y el 20 % de los casos desarrollarán enfermedad recurrente dentro de los 3 años y el riesgo de cáncer cervical invasivo es todavía 5 veces mayor que para la población general [2-7]. Un artículo reciente estimó que en el Reino Unido 16% de los cánceres cervicales diagnosticados habían sido tratados anteriormente por neoplasia intraepitelial [6,7]. Las principales razones incluyen enfermedad residual debido a una remoción incompleta de la lesión primaria e infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPHar) post-tratamiento [8]. En la actualidad, a pesar de su baja sensibilidad [1,2], el test del Papanicolaou (Pap) es ampliamente utilizado en el seguimiento de pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial y las directrices europeas para las políticas de detección de cáncer cervical recomiendan citologías a los 6, 12 y 24 meses luego del tratamiento de la NIC [9].

**Prueba de ADN del VPH.**

Se ha publicado bastante información en las últimas décadas sobre la prueba del ADN del virus del papiloma humano (VPH) por métodos basados en grupos o específicos por tipo que han demostrado que la persistente positividad de la infección viral es considerada un índice pronóstico de enfermedad persistente/recurrente en pacientes tratadas por NIC2-3/AIS. Estudios observacionales han demostrado que las pruebas ADN-VPH positivas post-tratamiento predicen NIC residual/recurrente con una sensibilidad mucho más alta y una especificidad no mucho más baja que la de la citología convencional de seguimiento, 95% contra 70% y 75% contra 78% respectivamente. En general, cuando se combinan las pruebas de VPHar y la citología se obtuvo el mejor desempeño. La combinación de la prueba del ADN-VPHar y la citología demostraron una sensibilidad del 96%, especificidad del 81% (Tabla 1) con un valor predictivo negativo (VPN) de 99% [1-3,7,10,13,15,19]. Basándose en estas consideraciones, la ASCCP recomienda el uso de la prueba del VPH junto con la citología (co-evaluación) a los 12 y 24 meses luego del tratamiento de la

NIC2/3 [11].

Es más, se ha observado que durante el seguimiento post-tratamiento la positividad de la ADN-VPHar se reduce de 90% a 20% ( $p < 0,01$ ) a los 6 meses y un margen endocervical positivo del cono, lesión de grado en la muestra quirúrgica y una edad mayor de 35 años han sido indicados como factores independientes significativos que predicen la persistencia del VPH [3,10]. Además se ha observado que en el período de seguimiento de tres años, la persistencia de ADN del VPH se relaciona fuertemente con NIC residual/recurrente y que ninguna mujer con VPH negativo del tipo específico tuvo enfermedad recurrente. Al contrario, las recurrencias son persistentemente positivas con el mismo genotipo. Asimismo se ha reportado que 90% de los casos de recurrencia de NIC2-3 están infectados por el mismo tipo de VPHar que antes del tratamiento inicial. Por el contrario, no se ha encontrado enfermedad recurrente en los casos VPH negativos. Observaciones recientes subrayan que la enfermedad residual o recurrente en las mujeres con VPH 16 y/o VPH 18 persistente es mayor (82%) que en mujeres con persistencia de otros tipos de VPHar como VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58 (66,7%) o HPV 39, 51, 56, 59, 68, 26, 53, 66, 73 y 82 (14,3%) [12,13]. Estos datos sugieren distintos niveles de riesgo para la progresión de la NIC.

### **Genotipificación del VPH y estratificación del riesgo.**

A pesar de la alta sensibilidad, las pruebas de VPHar muestran menor especificidad que la citología (proporción 0,96, 95% IC: 0,91-1,01) [1,2] en la identificación de enfermedad persistente o recidiva ya que la extirpación de la lesión clínica no necesariamente significa extirpación de todo el tejido infectado. Por lo tanto, las mujeres tratadas todavía pueden continuar siendo positivas para el virus ya que la prueba del VPHar no distingue entre infección persistente y una infección nueva y temporal [7,10].

Como mencionamos anteriormente, entre las mujeres VPH positivas durante el seguimiento, ciertos genotipos confieren un mayor riesgo de recurrencia post-tratamiento, [12,14] y por ello la persistencia de algunos tipos de VPHar durante el seguimiento se asocian con mayor riesgo de recurrencia y justifican una detección específica. Estas observaciones parecen estar confirmadas por un reporte reciente en el cual no se encontró enfermedad recurrente o residual entre las mujeres con positividad para el VPH fluctuante o con cambios de tipo, lo que pone énfasis en la importancia de la determinación del genotipo por tipo específico luego del tratamiento [13]. Sin embargo,

información de un análisis sistemático reciente [15] resaltó que nuevas infecciones por VPH son una fuente potencial de enfermedad futura post-tratamiento. Por lo tanto, la pregunta que nos hacemos es si la persistencia se relaciona con el mismo genotipo original o si pertenece a una nueva infección.

A medida que los ensayos de genotipificación del VPH se usan cada vez más en la práctica clínica, será necesario investigar más para aclarar este tema controversial para determinar las pruebas de ADN del VPH por tipo específico que pueden definir mejor la estratificación de riesgo de la persistencia o recurrencia de la enfermedad y el período de seguimiento en mujeres que tienen un genotipo de VPHar específico [10].

Además estudios recientes sugieren que la actividad oncogénica de las transcripciones de ARNm del VPHar [16] pueden ser un mejor indicador de mujeres en riesgo de enfermedad persistente o recidiva mostrando una mayor especificidad y VPN que el ensayo basado en el ADN [17], mientras que otros reportes señalan que el ARN de la E6/E7 del VPH no es útil en la detección de recidiva [18]. Por lo tanto se necesita información más consistente para delinear la utilidad del ARNm de VPHar en la práctica clínica.

En conclusión, el rol de la prueba del VPHar ha sido confirmado como un índice preciso de la remisión de la enfermedad y aceptada, junto con el test del Papanicolaou, en los exámenes de rutina post-tratamiento para pacientes tratadas por NIC. Sin embargo, es fundamental hacer la distinción entre personas portadoras del virus y personas con una lesión clínica persistente por VPH. Las primeras son mujeres en las cuales la única evidencia de la persistencia del virus puede obtenerse mediante herramientas diagnósticas moleculares, que no tienen lesiones por VPH clínicamente detectables, mientras que en el último grupo tienen una lesión detectable en la prueba del Papanicolaou, colposcopia o biopsia. Estos son los casos que hacen que el test del Papanicolaou sea más específico y tenga VPP más alto en la detección de patologías comparado con las pruebas moleculares [10].

Por lo tanto resulta claro que el seguimiento post-tratamiento basado en evidencia debería incluir tanto la citología convencional como la prueba del ADN-VPHar para identificar pacientes en mayor riesgo de recurrencia de enfermedad.

### **La prueba del ADN del VPH luego del tratamiento conservador para lesiones de adenocarcinoma in situ (AIS).**

En los últimos 50 años la incidencia de las lesiones glandulares invasivas y pre-invasivas

del cuello uterino ha aumentado en los países occidentales. Antes de 1970 los adenocarcinomas constituían aproximadamente el 5% de todos los casos de cánceres cervicales, mientras que para los años 80 habían aumentado a 20-25% de todos los carcinomas cervicales [20]. La cirugía conservadora es el tratamiento propuesto para estos tumores en mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad. Sin embargo, el manejo del adenocarcinoma in situ (AIS) continúa siendo un tema controversial [21,22]. En un análisis de 14 casos que involucraban 157 pacientes con AIS con márgenes de conización negativos, 26% tenían AIS residual y en un 2% se descubrió cáncer invasivo no sospechado, lo que implica la histerectomía como el tratamiento definitivo [23]. La alternativa conservadora a la histerectomía es la conización con monitoreo de cerca, empleando la repetición convencional de citología, colposcopia y eventualmente la biopsia por punción y el curetaje endocervical. Desafortunadamente, estos métodos tienen una tasa importante de falsos negativos para las lesiones glandulares tanto para diagnósticos primarios como en el seguimiento de pacientes tratadas [24]. Datos más recientes indican que las pruebas de ADN-VPHar predicen el AIS residual/recurrente o el adenocarcinoma invasivo (AdCA) durante el seguimiento de mujeres que recibieron tratamiento conservador para el AIS significativamente mejor que la citología, cuyo poder de predicción no alcanzó importancia estadística en ninguna de las visitas de seguimiento. Tal como se muestra en la Tabla 2, la ADN-VPHar mostró mejor sensibilidad que la citología (90% contra 60% respectivamente en la primera visita de seguimiento), VPN (88% contra 73% en la primera visita de seguimiento y 91% contra 87% en la segunda visita de seguimiento respectivamente), mientras que la citología fue más específica en la detección de AIS residual (69% contra 58% en la primer visita de seguimiento y 73% contra 59% en la segunda visita de seguimiento respectivamente); la combinación de prueba de ADN y citología alcanzó un 90% de sensibilidad en la detección de lesiones persistentes en la primera visita de seguimiento y 100% de sensibilidad en la segunda visita de seguimiento [24,25].

Además, el tener un resultado positivo en la prueba del VPHar en cualquier momento del seguimiento es el indicador independiente más significativo de enfermedad recurrente. Finalmente, la detección de VPHar fue el indicador individual más poderoso de la progresión a cáncer invasivo. El estado de los márgenes del cono también es un buen indicador y los márgenes de cono libres tienen un efecto protector significativo contra la enfermedad progresiva [25].

Estos resultados sugieren que los exámenes positivos de VPHar en cualquier momento durante el seguimiento son el indicador independiente más significativo de enfermedad progresiva, mientras que el cono que muestra márgenes libres tiene un efecto protector significativo contra la progresión del AdCa invasivo. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes con AIS tratadas de manera conservadora con enfermedad persistente, recurrente o progresiva, experimentaron un diagnóstico tardío (5ta o 6ta visita de seguimiento) de AdCa in situ o microinvasivo. Estas mujeres deberían observarse de cerca por lo menos durante los tres primeros años post- tratamiento.

### **Cáncer escamoso microinvasivo.**

El carcinoma cervical escamoso microinvasivo (MIC), que ocurre más comúnmente en mujeres jóvenes en edad reproductiva se trata cada vez más con terapias conservadoras para preservar la fertilidad. En consecuencia, una estrategia efectiva para permitir la detección precoz de enfermedad residual o progresiva es cada vez más importante en el seguimiento post-tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha, no existen directrices estándar de prácticas sobre los mejores métodos para el monitoreo de las pacientes. Los estudios en los seguimientos a largo plazo luego del primer tratamiento conservador han demostrado que cerca del 20% de las pacientes experimentaron diagnóstico temprano o tardío de enfermedad recurrente; la mayoría (15%) de los casos tuvo una lesión intraepitelial mientras que en el 5% se identificó un carcinoma intraepitelial microinvasivo o carcinoma invasivo [26-28].

Los protocolos de seguimiento hasta ahora han consistido de citologías repetidas y posiblemente, colposcopías. El test del Papanicolaou tiene algunas fallas inherentes, en especial con relación a la tasa de falsos negativos y se ha mostrado que la colposcopia no sube mucho el índice de detección de NIC residual /recurrente [29]. A pesar del creciente interés en los usos clínicos de las pruebas de VPH, se han llevado a cabo muy pocos estudios de seguimiento en pacientes que recibieron tratamiento conservador para IA, lo que respalda la tesis de que el tratamiento local con éxito se acompaña de la desaparición del VPH [30, 31]. Sin embargo la escasa información disponible ha proporcionado muy poco progreso en el conocimiento de los mecanismos de la desaparición del VPH luego del tratamiento conservador de cáncer escamoso etapa IA. En nuestras instituciones, estamos llevando a cabo un estudio del seguimiento de pacientes jóvenes tratadas por conización usando la prueba de ADN-VPHar y la citología para aportar más información en este campo nuevo e interesante. Los resultados principales parecen indicar que el tiempo



medio para la desaparición del virus es relativamente más prolongado cuando se lo compara con pacientes tratadas por NIC y sugiere un monitoreo prolongado en estas pacientes. Sin embargo, el posible valor clínico de la prueba del ADN del VPH en este escenario clínico necesita ser confirmada mediante observaciones más extensivas.

### **Conclusiones**

Una gran cantidad de estudios han demostrado definitivamente el excelente rendimiento de la prueba del ADN de VPHar en el seguimiento de pacientes que recibieron tratamiento conservador por NIC 2-3/AIS. Las posibles opciones de manejo de pacientes se indican en la Tabla 3. Debido a su sensibilidad, el valor predictivo negativo y la óptima reproductibilidad, en la actualidad representa una herramienta poderosa en manos de los clínicos para poder manejar mejor el seguimiento de pacientes post-tratamiento por lesiones escamosas cervicales o adenocarcinoma in situ.

### **Reconocimientos**

Este trabajo está dedicado a nuestro amigo y colega Mario Sideri. Mario estuvo profundamente involucrado en el mejoramiento del procedimiento clínico en el diagnóstico precoz y la prevención de malignidades ginecológicas, y sentimos su pérdida profundamente.

### **Referencias**

1. Paraskeva E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. (2001) The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews* 30:205–211,
2. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C et al. (2006) .Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 24 S3/78–S3/89, 2006
3. Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos SH (2004) Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop

- excision of the transformation zone (LLETZ) *J Clin Virol* 31 270–4
4. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ et al (2004) HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis *Obstet Gynecol Surv* 59 543–53
  5. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A (2009) Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst* 101 721–8
  6. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE et al. (2002) Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization *Gynecol Oncol* 85 119–24
  7. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, et al. (2011) Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncology* 12: 441–50,
  8. Soutter W P , Sasieni P, Paraskevaidis E. (2006) Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*; 118:2048-55.
  9. J. Jordan, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, et al..(2009). European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 20:5–16.
  10. Costa S, De Simone P, Venturoli S et al (2003) Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization *Gynecol Oncol* 90:358–65
  11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, et al. (2013) Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 121:829-46.
  12. Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, Leo E, Costa S, Musiani M, et al. (2008) Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. *J Med Virol*;80:1434-40.
  13. Origoni M, Cristoforoni P, Costa S, Mariani L, Scirpa P, Lorincz A, Sideri M. (2012) HPV-DNA testing for cervical cancer precursors: from evidence to clinical practice. *Ecancermedicalscience.*;6:258
  14. Soderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. (2014) Human Papillomavirus Type-Specific Persistence and Recurrence After Treatment for Cervical Dysplasia. *Journal of Medical Virology* 86:634–64
  15. Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, Wheeler BS, et al. (2014) The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 132:767-79.
  16. M Cricca, AM Morselli-Labate, S Venturoli et al. (2007) Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. *Gynecol Oncol.*;106:549-57.

17. Frega A, Sesti F, Lombardi D, Votano S, et al. 2014 Assessment of HPV-mRNA test to predict recurrent disease in patients previously treated for CIN 2/3. *J Clin Virol.*;60:39-43.
18. EA Burger, H Kornør, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. 2011 HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol.* ;120:430-8.
19. Arbyn M, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, et al. (2005) Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence *Gynecol Oncol* 99:7–11
20. Smith HO, Tiffany MF, Qualis CR, Key CR (2000) The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the US. A 24-year population based study *Gynecol Oncol* 78 97–105
21. Bryson P, Stulberg R, Shepherd L, McLelland K, Jeffrey J (2004) Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 93 465–8
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99 (2008): management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.*112:1419-44
23. Cohn DE, Morrison CD, Zanagnolo VL, Goist M, Copeland LJ (2005) Invasive cervical adenocarcinoma immediately following a cone biopsy for adenocarcinoma in situ with negative margins *Gynecol Oncol* 98: 158–60
24. Costa S, Negri G, Sideri M *et al* (2007) Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix *Gynecol Oncol* 106: 170–6
25. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, et al. (2012) Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol.* 124:490-5.
26. Kolstad P. Follow up study of 232 patients with stage 1A1 and 411 patients with stage 1A2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynaecol Oncol* 1989; 33: 265-272.
27. Costa S, Marra E, Martinelli G, Santini D, et al. (2009) Outcome of Conservatively Treated Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix During a 10-Year Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*19: 33-38
28. Tseng C, Liang C, Lin C. (1999) A study of diagnostic failure of loop conization in microinvasive carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.*;73: 91–95
29. Orlandi C, Costa S, Terzano P. et al. (1995) Presurgical assessment and therapy of microinvasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*; 59: 255-260.
30. Cairns M, Cuschieri KS, Cubie HA, Cruickshank ME. (2010) High-risk HPV genotyping in the follow-up of women treated conservatively for microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*;20:154-7.

31. Korolenkova LI. (2011) Value of HPV (hybrid capture 2) testing for assessing the effectiveness of conservative surgical treatment in CIN2-3/carcinoma in situ and microinvasive cervical cancer. *Vopr Onkol* 57:322-6.

Tabla 1 Desempeño del ADN-VPHar de alto riesgo, citología y co-evaluación para citología y ADN VPHar en la predicción de enfermedad residual/recurrente luego de terapia conservadora para NIC 2-3.

---

	Sensibilidad	Especificidad
ADN-VPHar	95%	75%
Citología	70%	78%
Co-evaluación	96%	81%

---

Tabla 2. Desempeño de la prueba de ADN-VPHar, citología y co-evaluación de acuerdo a las visitas de seguimiento de pacientes que recibieron tratamiento conservador para AIS.

	ADN-VPHar(%)	Citología (%)	Co-evaluación (%)
Primera visita de seguimiento			
Sensibilidad	90	60	90
Especificidad	58	69	50
VPP	64	55	52
VPN	88	73	89

Segunda visita de seguimiento			
Sensibilidad	84	66	100
Especificidad	59	73	52
VPP	42	44	40
VPN	91	87	100
<i>AIS</i> Adenocarcinoma in situ, VPP valor predictivo positivo VPN valor predictivo negativo			

Fig. 1. Diagrama de flujo del posible manejo usando la co-evaluación para citología y ADN-VPHar en el seguimiento luego de tratamiento conservador de lesiones cervicales escamosas de alto grado y adenocarcinoma in situ (AIS).



