



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Tratamiento observacional vs. ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estudio de cohorte pareado retrospectivo. Enero 2010-Enero 2014



J. Concepción, E. Álvarez* y O. Reyes

Servicio de Ginecología, Maternidad del Hospital Santo Tomás, República de Panamá, Panamá

Recibido el 16 de marzo de 2015; aceptado el 20 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado;
Colposcopia;
Crioterapia;
Cáncer cervical

KEYWORDS

Low grade squamous intraepithelial lesions;
Colposcopy;
Cryotherapy;
Cervical cancer

Resumen A nivel mundial, está claramente establecido el manejo excisional de las lesiones intraepiteliales de alto grado; en cambio, existen 2 tendencias en el manejo de la lesión intraepitelial de bajo grado: seguimiento sólo con observación y esperar la remisión de la lesión, lo cual está bien documentado versus el uso de tratamiento ablativo que algunos autores proponen. El propósito de nuestro estudio fue evaluar de forma retrospectiva los resultados de la Clínica de Colposcopia de la Maternidad del Hospital Santo Tomás, comparando las pacientes manejadas de forma expectante con aquellas manejadas mediante tratamientos ablativos. Después de evaluar 242 casos que cumplían los requisitos planteados en el protocolo, se pudo observar que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en cuanto a remisión, progresión o persistencia de las lesiones a los 6 meses y a los 12 meses.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Observational versus ablative treatment of low-grade squamous intraepithelial lesions. A retrospective paired cohort study. January 2010 January 2014

Abstract The indication for excisional management of high-grade intraepithelial lesions of the cervix is clearly established worldwide. However, low-grade lesions are managed in two different ways: follow-up with routine evaluation of the lesions, with expectation of complete remission, which is well documented in the literature, versus ablative treatment. The purpose of this study was to retrospectively evaluate the results of the Colposcopy Clinic of the Santo Tomás

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarez.durnov@gmail.com (E. Álvarez).

Hospital by comparing patients managed with follow-up and those receiving ablative treatment. After reviewing 242 clinical charts, we observed no statistically significant difference between the two groups in remission, progression or persistence of the lesions at 6 and 12 months. © 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En América se estima que se producen alrededor de 35.322 muertes por cáncer de cérvix al año, lo que representa una inversión económica de más o menos 3,3 millones de dólares. Las tasas de mortalidad por cáncer de cérvix son 7 veces mayores en América Latina y el Caribe que en Norteamérica¹.

El cáncer de cérvix es causado por la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo². El 70% de los casos de cáncer de cérvix en América se deben a los tipos 16 y 18. La infección por el VPH es común, con una incidencia máxima en la adolescencia, poco después del inicio de la actividad sexual. Sin embargo, la mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente en un plazo de 2 años. La prevalencia de esta infección en América es del 15,6%³. En Panamá es el segundo cáncer más frecuente⁴, con una incidencia de 28,2 por 100.000 y una tasa de mortalidad de 12,9 por 100.000, por lo que continúa siendo una problemática importante para el sistema de salud de Panamá.

La mayoría (90%) de las infecciones por VPH son transitorias⁵. La duración media de la infección varía entre 6-12 meses⁶ y 2 años⁷. Se ha establecido que la duración es mayor en los VPH de alto riesgo (duración media: 13,5 meses) que para los de bajo riesgo (8,2 meses)⁸.

El 25% de las mujeres con infecciones por el VPH presentan cambios citológicos propios de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) detectables en la citología (neoplasia intraepitelial cervical o NIC 1). Se ha observado que la lesión NIC 1 remite a los 12 meses en 61% de los casos (IC 95%: 53-70) y a los 36 meses en el 91% de los casos (IC 95%: 84-99), en especial en adolescentes y mujeres jóvenes⁹. La probabilidad de remisión es menor a edades más avanzadas. En mujeres con una edad promedio de 32 años (18-55), la remisión de la LIEBG a los 2 años de seguimiento es de 54,9% (IC 95%: 41,9-67,9) y la tasa de progresión del 19,8% (IC 95%: 9,5-30,1)¹⁰.

La literatura médica sugiere que las lesiones NIC 1 remiten espontáneamente en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a NIC 3 en el 10% y a invasión en el 1%¹¹. Esto va acorde con los resultados de otros estudios prospectivos donde, durante el seguimiento de lesiones NIC 1, el riesgo calculado para desarrollar NIC2-3 en estudios fue del 9-16%¹².

En cuanto al tratamiento, las tasas de remisión con crioterapia varían según el grado de lesión (las displasias leves pueden remitir entre un 90,9-100%, las displasias moderadas un 75,0-95,9% y las displasias severas, 71,0-91,7%)¹³.

Otros estudios indican que la efectividad de la crioterapia como tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial es buena, dando como resultado remisión de las lesiones leves y moderadas en un 92% y de las severas en un 70%¹⁴.

Sin embargo, la evidencia es conflictiva. Otros investigadores concluyen que la crioterapia no mejora el aclaramiento en las LIEBG, al comparar el procedimiento con solo ofertar seguimiento observacional (diferencia de 0,6%; IC 95%: 15,8-14,6%, $p=0,94$)¹⁵.

El estudio de Melnikow et al., cuyo objetivo era determinar el riesgo de progresión a LIEAG luego de tratamientos ablativos (crioterapia, cono con asa/bisturí, láser), encontró que el riesgo global de cáncer cervicouterino era mayor en las pacientes que recibían algún tipo de tratamiento ablativo (37 casos de cáncer invasivo; IC 95%: 30,6-42,5) que en aquellas que eran manejadas de forma conservadora (6 casos de cáncer; IC 95%: 4,3-77). El tratamiento con el riesgo más elevado de progresión era la crioterapia (OR ajustado para cáncer invasivo: 2,98; IC 95%: 2,09-4,6)¹⁶.

Considerando esta evidencia y para ampliar la información disponible, decidimos investigar de forma retrospectiva el riesgo de progresión a LIEAG y cáncer cervicouterino de pacientes referidas a nuestra institución por diagnóstico de LIEBG, comparando una cohorte manejada de forma expectante con otra que recibió tratamientos ablativos.

Materiales y métodos

Se incluyeron todas las mujeres atendidas en el Departamento de Ginecología–Clínica de Colposcopia del Hospital Santo Tomás (Panamá) para el manejo y tratamiento de LIEBG (diagnóstico confirmado por biopsia y reportado como infección por virus de papiloma humano [IVPH], NIC I/Displasia leve), desde enero 2010 hasta enero 2014; las cuales fueron reevaluadas a los 6 y 12 meses desde su captación mediante citología exfoliativa de cérvix.

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes asignadas al grupo de observación y al grupo de tratamiento; se anotó en la hoja de recolección de datos las características de la población, resultados de la biopsia inicial, resultados de la citología exfoliativa a los 6 y 12 meses, y si hubo persistencia, remisión o progresión de la lesión en cada evaluación.

La significación estadística de las variables cualitativas se determinó por el test de X². La significación estadística para variables cuantitativas se determinó por el test de U Mann Whitney-Wilcoxon. Se utilizó un intervalo de confianza (IC) del 95%. Cada una de las variables definidas se evaluó con el programa Epi Info (versión 3.5.3 de enero de 2011)

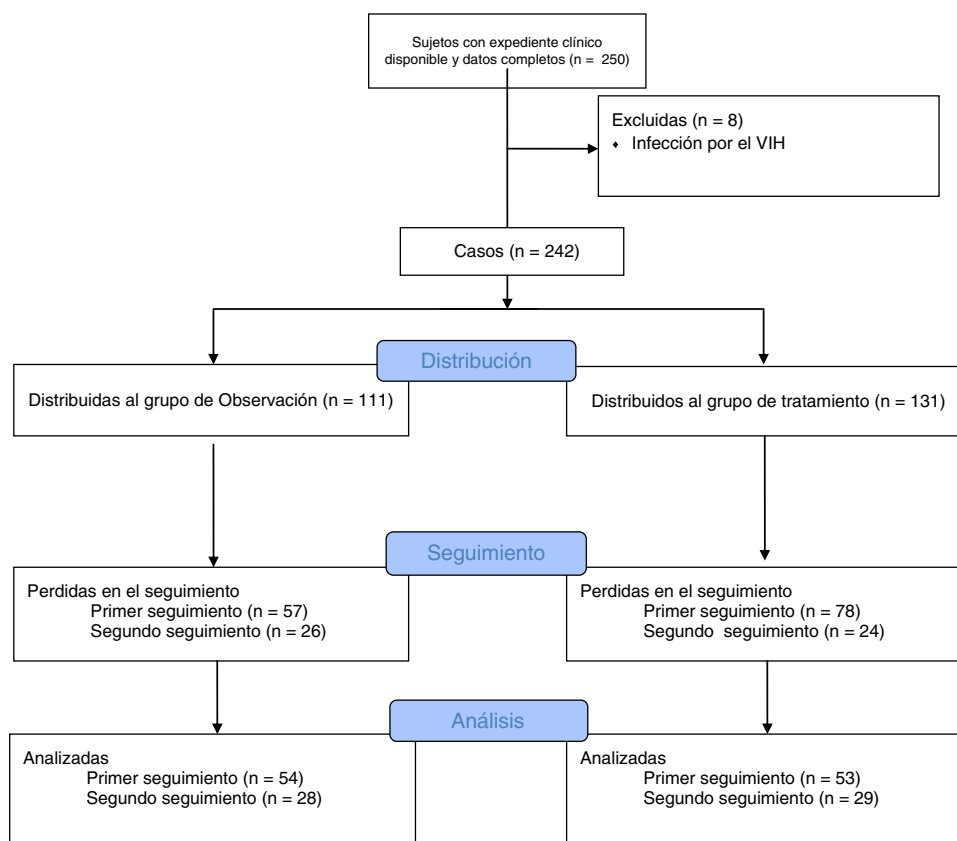


Figura 1 Perfil de reclutamiento de pacientes.

suministrado por el Centro para Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Santo Tomás y registrado en una base de datos pública (ClinicalTrials.gov - NCT02331550).

Resultados

Se evaluaron 250 expedientes de pacientes con diagnóstico por biopsia de LIEBG (fig. 1). Fueron excluidos 8 pacientes con diagnóstico adicional de ser portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana. El total de casos (242) se dividió en un grupo observación, con 111 sujetos y el grupo de tratamiento con 131. En la primera evaluación a los 6 meses acudieron 107 pacientes (grupo observación 54/grupo tratamiento 53), en la segunda evaluación solo acudieron 57 pacientes (grupo observación 28/grupo tratamiento 29). La edad media promedio fue de 33,97 años en el grupo control y de 33 años en el grupo de tratamiento ($p = 0,69$).

Entre los diagnósticos que se encasillan dentro de LIEBG, obtuvimos que el grupo de observación presentó: IVPH 76 casos y displasia leve 35 casos; y el grupo de tratamiento 72 casos de IVPH y 59 casos de displasia leve (tabla 1).

En la primera evaluación a los 6 meses de seguimiento solamente acudieron 54 pacientes del grupo de observación, y se encontró que la LIEBG persistió 20,37%, remitió 77,77% y progresó 1,85% de los casos evaluados. Los resultados obtenidos en el grupo de tratamiento durante el mismo período fueron los siguientes, persistió 7,54%, remitió 90,56% y progresó 1,85% de los casos evaluados que fueron 53 pacientes, comparando ambos grupos no se encontró diferencias ($p = 0,17$) (tabla 2).

Posteriormente, se realizó una segunda evaluación de ambos grupos de estudio a los 12 meses, encontramos que en el grupo observacional la LIEBG persistió 17,85%, remitió 82,14% y progresó 1,85%, para este momento se evaluaron 28 pacientes; en comparación el grupo de tratamiento persistió 13,79%, remitió 82,75% y progresó 3,44%, este grupo

Tabla 1 Características de la población

	Observación (n: 111)	Tratamiento (n: 131)	
Edad	33,97 (13,91)	33,00 (9,61)	p 0,69
IVPH	68,47% (n: 76)	54,96% (n: 72)	
D. leve	31,53% (n: 35)	45,04% (n: 59)	

Tabla 2 Resultados - seguimiento 6 meses

	Persistencia (%)	Remisión (%)	Progresión (%)	Total
Observación	11 (20,37)	42 (77,77)	1 (1,85)	54
Tratamiento	4 (7,54)	48 (90,56)	1 (1,88)	53

p 0,17.

Tabla 3 Resultados - seguimiento 12 meses

	Persistencia (%)	Remisión (%)	Progresión (%)	Total
Observación	5 (17,85)	23 (82,14)	0 (0,00)	28
Tratamiento	4 (13,79)	24 (82,75)	1 (3,44)	29

p 0,83.

Tabla 4 Resultados PAP - seguimiento 6 meses

	Negativo x células malignas (%)	Inflamatorio (%)	ASCUS (%)	IVPH (%)	D. leve (%)	D. Severa (%)
Observación (54)	13 (11,71)	14 (12,61)	12 (10,81)	14 (12,6)	0 (0,00)	1 (0,90)
Tratamiento (53)	11 (8,40)	21 (16,03)	8 (6,11)	12 (9,16)	1 (0,76)	0 (0,00)

p 0,40.

Tabla 5 Resultados PAP - seguimiento 12 meses

	Negativo x células malignas (%)	Inflamatorio (%)	ASCUS (%)	IVPH (%)	D. leve (%)	D. severa (%)
Observación (28)	8 (7,21)	7 (6,31)	5 (4,50)	8 (7,21)	0 (0,00)	0 (0,00)
Tratamiento (29)	3 (2,29)	12 (9,16)	7 (5,34)	6 (4,58)	0 (0,00)	1 (0,76)

p 0,47.

contaba con 29 pacientes; no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,83$) (tabla 3).

Entre los diagnósticos que se obtuvieron durante la evaluación a los 6 meses y 12 meses en ambos grupos, los resultados fueron similares (tablas 4 y 5).

Discusión

Revisando la literatura sobre el manejo observacional y el ablativo, específicamente la crioterapia, de la LIEBG; en cuanto a la persistencia, remisión y progresión de la enfermedad, encontramos resultados ligeramente diferentes. Nobbenhuis et al. en su estudio de regresión y aclaramiento de VPH de alto riesgo en mujeres con citologías alteradas (LIEBG) encontraron remisión en 54,9% y progresión 19,8% en 2 años; en nuestro estudio los resultados de seguimiento en un año fueron remisión 82,1% y progresión 1,85%. En un estudio anterior (1993), Östor realizó una revisión de la historia natural de la lesión intraepitelial del cérvix. En su artículo reportó una persistencia del 30%, remisión del 60% y progresión del 10%; en nuestro estudio la persistencia fue de 17,85% al año.

Elfgren et al. realizaron la evaluación de la tasa de aclaramiento de VPH luego de tratamientos ablativos (crioterapia/conización) en displasia leve/moderada. Según sus

resultados, la mayoría de las pacientes estaban libres del virus a los 3 meses, con solo un 9% de casos positivos de VPH al año. Sin embargo, este estudio no comparó con un grupo control, por lo que no hay forma de saber si fue el tratamiento o la historia natural la que llevó a estos resultados¹⁷. Melkinow et al. evaluaron la progresión de la displasia leve a moderada luego de tratamiento ablativo obteniendo 5,6%, nuestro hallazgo fue de 3,4%.

Se pueden observar varias diferencias entre nuestros resultados y los reportados en la literatura. Esto se debe a las diferentes metodologías usadas y a las variantes en los tipos de estudios (prospectivos, retrospectivos, con o sin grupo control). Sin embargo, es nuestra opinión que los estudios comparativos son indispensables para establecer una diferencia entre los tratamientos sugeridos en las pacientes con VPH. Nuestros resultados sugieren, al igual que ha ocurrido con otros autores, que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante. Aun cuando no observamos diferencias significativas al año de evaluación, tuvimos problemas con el seguimiento de las pacientes, lo cual es una de las debilidades de muchos estudios de este tipo. Esto debe ser tomado en cuenta e impulsa la necesidad de estudios similares para establecer una conducta basada en evidencia científica por el beneficio de las pacientes con VPH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin P. Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, JARC CancerBase N° 5 version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Sociedad Española de Ginecología Documento de Consenso: La infección por Papilomavirus. 2002.
3. Estrategia y Plan de Acción Regional para la Prevención y el Control del Cáncer Cervicouterino en América Latina y El Caribe. Organización Panamericana de la Salud 2008.
4. Martínez L, Ruiloba AM. Principales causas de tumores malignos en la República de Panamá. Dirección Nacional de Planificación de Salud, Registro Nacional de Cáncer, 2007.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16.
6. Ho GY, 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.
7. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infection in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:485–90.
8. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999 Nov;180:1415–23.
9. 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.
10. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358:1782–3.
11. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186–92.
12. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1986;67:665–9.
13. Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, Sellors J, Sherris J et al. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCCP). Cervical Cancer Prevention Issue in Depth #1. Effectiveness, Safety and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review. January 2003:1–62.
14. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:172–7.
15. Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, Thinkhamrop B, Pientong C, Ekalaksananan T. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Feb;108:119–22.
16. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101:721–8.
17. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2002;100 5 Pt 1:965–71.