

Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino

María Alejo Sánchez¹, Montserrat Sardá Roca¹, M. Angels Verdaguer Autonell¹,
Silvia de Sanjosé Llongueras², Josefina Autonell Reixach¹

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Vic. Barcelona. ² Departamento de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català D'Oncologia. Barcelona. malejo@hgv.es

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el índice de progresión de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) en un país de bajo riesgo para cáncer cervical. **Métodos:** Entre enero de 1992 y diciembre del 2000, 79854 citologías cervicovaginales, obtenidas mediante el cribado oportunista de cáncer cervical en la comarca de Osona (Catalunya), fueron examinadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Vic, Barcelona. El diagnóstico citológico se realizó de acuerdo a la nomenclatura de Bethesda. De todas las pacientes con LSIL, se revisaron los informes citológicos y las historias clínicas. El seguimiento fue como mínimo de 24 meses. **Resultados:** De todas las citologías, el 99.8% fueron satisfactorias para evaluación; de éstas el 98.8% eran negativas y el 1.2% tenían anomalías epiteliales. Trescientas ochenta y una mujeres tenían un diagnóstico de LSIL. Principalmente, el tratamiento había sido criocirugía. Cuarenta y seis (12.1%) tenían cambios citológicos de LSIL persistentes en citologías consecutivas (media de persistencia de 10.2 meses), el 12.8% progresaban a HSIL en un período de 14.2 meses y el 69% regresaban (media de regresión de 13 meses). En el 6.1% de los casos no se obtuvo información sobre el seguimiento citológico de la paciente. En 11 mujeres se identificó lesiones vulvovaginales (5 condilomas y 6 VIN I-III). **Conclusiones:** El 58% de la población femenina residente en la zona de estudio tienen algún registro citológico. La prevalencia de lesiones asociadas a HPV es inferior al 2%. Cerca del 70% de las mujeres con LSIL tienen un diagnóstico de normalidad a los 24 meses.

Palabras clave: Cérvix, LSIL, citología, evolución.

Progression of low grade squamous intraepithelial lesions of uterine cervix

SUMMARY

Objective: To evaluate the rate of progression of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in a low risk country for cervical cancer. **Methods:** Between January 1992 and December 2000, 79854 cervical smears obtained through opportunistic screening for cervical cancer were examined at the department of Pathology of Hospital General of Vic, Barcelona, Catalonia. Cytological diagnoses were reported according to the Bethesda system. Cytopathology reports and the hospital records were reviewed in each case of LSIL. All women were followed -up for a minimum of 24 months. **Results:** Of all smears, 99.8% were satisfactory for evaluation; of them

98.8% were negative and 1.2% had epithelial cell abnormalities. Three hundred eighty-one women with an average age of 34 years showed LSIL in the diagnosis. The most predominant treatment at that time was cryosurgery. Forty-six of 381 (12.1%) had persistent cytological changes of LSIL in consecutive smears with a mean time of persistence of 10.2 months, 12.8% progressed to HSIL with an average period of 14.2 months and 69% regressed (mean regression: 13 months). No adequate follow-up was available in 6.1% of the cases. Eleven women had associated vulvovaginal lesions (5 condylomata-6 VIN I-III). **Conclusions:** Our results confirm the low frequency of lesions associated with human papillomavirus infection in this area. About 70% of the women with LSIL will regress to normal in 24 months.

Key words: Cervix, LSIL, cytology, evolution.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del que disponemos sobre la historia natural de la infección por VPH muestra que la infección es muy prevalente en mujeres jóvenes (1,2) y que aproximadamente el 60% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresarán espontáneamente. En el periodo de 24 meses se estima que el 30% de las lesiones persisten, el 10% progresan a CIN III y de éstos un 1% se transforman en cánceres infiltrantes (3-7). El alto porcentaje de regresión de las lesiones de bajo grado indica la idoneidad de un seguimiento pasivo en la gran mayoría de los casos. En la actualidad se sabe que prácticamente sólo evolucionaran a lesiones de alto grado las infecciones por VPH persistentes y sólo en estos casos parece estar indicado el tratamiento intervencionista.

En este estudio retrospectivo, se evalúa la regresión, persistencia, y progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

MÉTODOS

Entre enero de 1992 y diciembre del 2000, se revisaron 79.854 citologías cérvico-vaginales en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Vic, Barcelona, obtenidas a partir del cribado oportunista de cáncer de cérvix realizado en la comarca de Osona, Barcelona, Catalunya. Basándonos en el censo 2000 realizado por la Generalitat de Catalunya, en la comarca de Osona la población de mujeres mayores de 13 años era de 55.037 (8). A partir del sistema operativo del servicio se identificaron las mujeres a

quienes correspondían las citologías examinadas. Esto nos permitió realizar una base de datos con el nombre, el número de historia clínica, la edad y la población de residencia así como incluir todas las citologías cervicovaginales, previas y posteriores, de todas las mujeres. Las muestras citológicas fueron teñidas mediante el método modificado de Papanicolaou y diagnosticadas de acuerdo a la nomenclatura de Bethesda. Todos los casos de ASCUS/AGUS, LSIL y HSIL fueron revisados por patólogos, y en cada caso de HSIL fueron revisados los diagnósticos negativos previos de 2 años.

De cada caso de LSIL, se revisaron todos los diagnósticos citológicos, previos y posteriores, e historias clínicas. Todas las mujeres fueron seguidas un período mínimo de 24 meses siendo la finalización el mes de diciembre del 2002. El tiempo de regresión era el tiempo entre la fecha del diagnóstico de LSIL y la primera citología posterior negativa, no existiendo ningún tratamiento en medio de este período. La progresión del LSIL era definido como el tiempo entre el diagnóstico de LSIL y la fecha del diagnóstico de HSIL o carcinoma. En todos estos casos existía confirmación histológica de progresión. La persistencia citológica era definida como cambios de LSIL en citologías cervicovaginales consecutivas, siendo el tiempo de persistencia el período entre dos citologías consecutivas positivas.

RESULTADOS

Las 79.854 citologías cervicovaginales incluidas en el estudio correspondían a 28.336 mujeres

atendidas en los programas de cribado oportunista para cáncer de cérvix entre 1992-2000. El porcentaje de mujeres con citologías cervicovaginales examinadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Vic, Osona, correspondía al 51,5% de la población femenina de Osona.

De todas las citologías examinadas, el 99,8% eran satisfactorias para evaluación, siendo el 98,8% negativas para cáncer o lesión intraepitelial y el 1,2% tenían anomalías epiteliales (tabla 1). De las citologías anómalas, el 14% eran ASCUS/AGUS, el 59% eran LSIL, el 22% eran HSIL, y el 5% Carcinomas infiltrantes (carcinoma escamoso o adenocarcinoma endocervical o endometrial).

Trescientas ochenta y una mujeres tenían diagnóstico de LSIL. La edad media era de 34 años (rango de 15-70 años). El rango del seguimiento era entre 24 y 120 meses. Principalmente, el tratamiento realizado era criocirugía y en algunos casos solamente seguimiento citológico. Cuarenta y seis de las 381 (12,1%) tenían cambios citológicos de LSIL persistentes en citologías consecutivas con un tiempo de persistencia de 10,2 meses (rango 1-62). Cuarenta y ocho mujeres (12,6%) progresaron a HSIL con un periodo medio de 14,2 meses (3-7) y una paciente progresa a carcinoma infiltrante en 19 meses. La regresión se produjo en un 69% (media de regresión de 13 meses) (rango 1-98 m) (tabla 2).

Dos mujeres con LSIL, portadoras de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana, murieron por causas no relacionadas con el cáncer cervical. El seguimiento se perdió en 23 mujeres con un diagnóstico inicial de LSIL (6%).

Once mujeres tenían lesiones vulvovaginales asociadas al LSIL, 5 condilomas y 6 neoplasias intraepiteliales (4 VIN I y 2 VIN III).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio vemos que aproximadamente un 52% de la población femenina de Osona, Catalunya, son cribadas mediante un cribado oportunista para cáncer cervical dentro del sistema de salud público. Es probable que una cierta proporción de mujeres realice el cribado de cáncer cervical dentro del sistema privado de salud.

Tabla 1. Descripción de las lesiones escamosas observadas en la población de estudio

Nº Total	ASCUS	LSIL	HSIL	Carcinomas
28.336	131	381	168	23

Sin embargo esta proporción podría ser relativamente pequeña si consideramos que en estudios sobre la población española, el 50% de las mujeres entre 40-70 años refieren a lo largo de su vida una citología cérvico-vaginal (9,10).

En España, el índice de cáncer cervical es uno de los más bajos del mundo (5,7/100.000) (11,12). Nosotros detectamos que el 1,2% de las mujeres examinadas tenían algún tipo de anomalía epitelial en la citología cérvico-vaginal. Este valor es inferior a los publicados de otros países (5% USA, 6,9% UK) (13,14), incluso si comparamos con otras regiones de España (5,4%) (15).

De todas las mujeres con anomalías epiteliales, trescientas ochenta y una mujeres tenían un diagnóstico de LSIL. Tras tratamiento con criocirugía, en la mayoría de los casos, se observa un diagnóstico de normalidad en cerca de un 69% de las mujeres. Estos resultados son similares a los de otros estudios, en los que el índice de regresión oscila entre un 30-70% en mujeres con displasia leve en las que no se realiza tratamiento (3,5-7). Reforzándose la actitud actual de no realizar tratamiento innecesario en estos casos.

Cuarenta y ocho mujeres (12,6%) sin tratamiento progresan a HSIL en un tiempo medio de 14,2 meses (3-71 m) y una paciente no tratada progresa a carcinoma infiltrante en 19 meses. Esta progresión era comprobada con estudio his-

Tabla 2. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado (LSIL) durante el período de seguimiento

Diagnóstico inicial	Seguimiento				
	LSIL Nº	Normal N(%)	LSIL N(%)	HSIL N(%)	Carcinoma N(%)
381*	263 (69)	46 (12,1)	48 (12,6)	1 (0,26)	

* El seguimiento se perdió en 23 pacientes.

tológico. Es posible que en algunas mujeres con sólo LSIL en la citología cérvico-vaginal y que presentan una progresión tan rápida sea debido al pequeño tamaño inicial de la lesión, o bien a que la toma no fue adecuada siendo la citología poco representativa. Se revisaron todas las citologías de los LSIL que progresaron y en ningún caso se observó que se habían infravalorado los diagnósticos previos.

El 12,1% de las mujeres con LSIL tenían cambios citológicos persistentes en citologías consecutivas con un tiempo de persistencia de 10,2 meses (rango 1-62), hasta la negativización citológica.

Sería interesante realizar la determinación de VPH en mujeres con lesiones epiteliales escamosas de bajo grado que han regresado, para comprobar si estas mujeres han resuelto su infección en el transcurso del seguimiento. De persistir la infección estas mujeres tienen un alto riesgo de recidivas y de progresión (16).

En un futuro próximo es probable que podamos instaurar de forma sistemática marcadores pronósticos de las lesiones de bajo grado. Recientemente, en varias publicaciones se ha descrito que la expresión de p16 en el epitelio cervical, estudiada, mediante técnicas de inmunohistoquímica está relacionada con la infección por VPH y específicamente se expresa en el epitelio que presenta progresión en la neoplasia intraepitelial (17,18). La intervención médica dirigida exclusivamente a las lesiones con un potencial real de progresión no sólo podría permitir reducir el coste sanitario sino que además reduciría la ansiedad en una parte importante de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 423-28.
2. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-36.
3. Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saarikoski S, Castren O. Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up. *Appl Pathol* 1987; 5: 121-35.
4. Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Koliopoulos G, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Agnantis Nj, Kitchen HC, Lolis DE. Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Anticancer Res* 1999; 19(4C): 3473-8.
5. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-83.
6. Teale GR, Moffitt DD, Mann CH, Luesley DM. Management guidelines for women with normal colposcopy after low grade cervical abnormalities: population study. *BMJ* 2000; 320: 1693-6.
7. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long-term follow-up. *Acta Cytol* 1998; 42: 625-30.
8. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya 1998 (2663): 7424
9. Luengo S, Muñoz A. Use of Pap Tests for cervical cancer screening and factors related with use in Spain. *Aten Primaria* 2004; 33: 229-34.
10. Borrás JM, Guillén M, Sánchez V, Junca S, Vicente R. Educational level, voluntary private health insurance and opportunistic cancer screening among women in Catalunya (Spain). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 427-34.
11. Fernández Calvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2250-4.
12. Oncins R, Fuente C, Najar M. Descriptive study of cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) cases in the area of the hospital of Barbastro. *Aten Primaria* 2001; 28: 457-62.
13. Walsh JM. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of abnormal Pap smear. *West J Med* 1998; 169: 304-10.
14. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet* 1995; 345: 1469-73.
15. Schmolling Y, Barquín JJ, Zapata A, Merino R, Rodríguez B, León E. Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes en un área sanitaria. *Aten Primaria* 2002; 29: 223-9.
16. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJLM. Relation of human papillo-

- mavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-5.
17. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman R, Schmidt D, Stoler M, Doeberitz M. p16INK4a Immunohistochemistry Improves Interobserver Agreement in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1389-99.
 18. Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16INK4a Expression Correlates with Degree of Cervical Neoplasia: A Comparison with ki-67 Expression and Detection of High-Risk HPV Types. *Mod Pathol* 2003; 16: 665-73.