

## GINECOLOGÍA

## Curso clínico de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2: un estudio de cohorte poblacional



Kathrine D. Lycke, MD; Johnny Kahlert, doctorado; Rikke K. Damgaard, MSch; Dina O. Eriksen, MD; María H. Bennetsen, MD; Patti E. Gravitt, PhD; Lone K. Petersen, DMSci; Anne Hammer, doctora

**FONDO:** Históricamente, la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 ha sido el umbral para la escisión quirúrgica, pero debido a las altas tasas de regresión, muchos países están haciendo la transición a la vigilancia activa. Sin embargo, las estimaciones de las tasas de regresión se basan en estudios pequeños con definiciones heterogéneas de regresión y progresión.

**OBJETIVO:** Este estudio tuvo como objetivo describir las tasas de regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 utilizando datos de registros sanitarios a nivel nacional.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Este fue un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional sobre mujeres de 18 a 40 años que se habían sometido a vigilancia activa para detectar neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 en Dinamarca entre 1998 y 2020. Este estudio excluyó a las mujeres con antecedentes previos de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor, o escisión quirúrgica. Se utilizaron funciones de incidencia acumulada para estimar las tasas de regresión y progresión a los 6, 12, 18 y 24 meses después del diagnóstico. Además, se utilizó una regresión de Poisson modificada para estimar los riesgos relativos crudos y ajustados de progresión dentro de los 24 meses estratificados por índice de citología y edad.

**RESULTADOS:** Durante el período de estudio, 11.056 mujeres se sometieron a vigilancia activa, 6.767 de las cuales retrocedieron y 3.580 progresaron en 24 meses. Esto correspondió a tasas de regresión del 62,9% (intervalo de confianza del 95%, 61,9mi63,8) y tasas de progresión del 33,3% (intervalo de confianza del 95%, 32,4mi34,2) a los 24 meses de seguimiento. La mayoría de las mujeres retrocedieron (90%) o progresaron (90%) dentro de los primeros 12 meses. Las mujeres con citología de índice de alto grado tuvieron un mayor riesgo de progresión que las mujeres con citología de índice normal (relativo ajustado, 1,58; intervalo de confianza del 95 %, 1,43).mi1,76), mientras que no hubo diferencias en el riesgo de progresión entre mujeres de 30 y 40 años y mujeres de 23 a 29 años (riesgo relativo ajustado, 0,98; intervalo de confianza del 95%, 0,88mi1.10). **CONCLUSIÓN:** Las altas tasas de regresión observadas de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 respaldaron la transición en el manejo clínico de la escisión quirúrgica a la vigilancia activa, particularmente entre mujeres con citología de índice normal o de bajo grado.

**Palabras clave:** neoplasia intraepitelial cervical grado 2, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, progresión, regresión

## Introducción

El cribado del cáncer de cuello uterino permite la detección y el tratamiento posterior de lesiones precursoras, es decir, la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), previniendo así la progresión a cáncer de cuello uterino. Históricamente, la NIC se ha clasificado según la gravedad de la lesión en NIC1 (neoplasia intraepitelial cervical 1; leve), NIC2 (neoplasia intraepitelial cervical 2; moderada) y NIC3 (neoplasia intraepitelial cervical 3; grave).<sup>1</sup> La NIC1 representa una infección por el virus del papiloma humano (VPH) activa y transitoria con un riesgo bajo de progresión y se trata con pruebas repetidas después de 1 año.<sup>3,4</sup> CIN2 y CIN3

tienen un mayor riesgo de progresión a cáncer y se clasifican como lesiones de alto grado. En consecuencia, a las mujeres diagnosticadas con NIC2 o peor se les ha recomendado el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa inmediata (LEEP).<sup>3,4</sup>

El tratamiento de CIN2 con LEEP inmediato ha sido debatido en los últimos años ya que los estudios han demostrado altas tasas de regresión espontánea de CIN2.<sup>2,5</sup> Es de destacar que dos revisiones sistemáticas han demostrado tasas de regresión de NIC2 del 50 % al 57 % en 2 años.<sup>2,5</sup> La alta tasa de regresión indica que la LEEP inmediata de CIN2 probablemente dará lugar a un tratamiento excesivo, lo que conlleva un mayor riesgo de parto prematuro en embarazos posteriores.<sup>6</sup> En consecuencia, los países han pasado de la LEEP inmediata a la vigilancia activa.<sup>7</sup> Sin embargo, la mayoría de los estudios de las revisiones sistemáticas incluyen a <100 mujeres. Además, la definición de resultado es heterogénea, lo que genera un alto riesgo de sesgo. En este contexto, vale la pena explorar los datos de los registros a nivel nacional, ya que esto permite una población de estudio más grande. En

Dinamarca, las recomendaciones para la vigilancia activa se implementaron a nivel nacional en 2013, pero la Región Central de Dinamarca (compuesta por el 20% de la población danesa) comenzó la vigilancia activa en 1995.<sup>8,9</sup> Por lo tanto, los registros daneses a nivel individual se componen de datos que permiten estimar la regresión y la progresión en un entorno nacional amplio. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo describir las tasas de regresión y progresión en mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2 en Dinamarca.

## Materiales y métodos

## Población de estudio

En este estudio de cohorte poblacional a nivel nacional, incluimos mujeres de 18 a 40 años con un diagnóstico por primera vez de NIC2 en biopsias cervicales desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2020. Mujeres con un registro previo de NIC2<sup>b</sup>, Se excluyeron LEEP, cáncer de vulva o vagina. Restringimos los análisis a mujeres que se sometieron a vigilancia activa, que definimos como tener un registro posterior de una biopsia cervical.

Cite este artículo como: Lycke KD, Kahlert J, Damgaard RK y col. Curso clínico de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2: un estudio de cohorte poblacional. *Am J Obstet Gynecol* 2023;229:656.e1-15.

0002-9378

©2023 El autor(es). Publicado por Elsevier Inc. Este es un artículo de acceso abierto bajo licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.08.008>

## AJOG de un vistazo

## ¿Por qué se realizó este estudio?

La neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2) ha sido el umbral para el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), pero debido a las tasas de regresión del 50 % al 57 % en 24 meses y a la asociación de LEEP y parto prematuro, muchos países han implementado medidas activas de vigilancia para CIN2. Sin embargo, la mayoría de los estudios anteriores están limitados por el tamaño de la muestra.

## Resultados clave

Este estudio proporcionó resultados sobre la cohorte más grande de mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2 (N=11.056); El 63% retrocedió y el 33% progresó en 24 meses. Aunque la edad de la mujer tuvo un efecto limitado sobre el riesgo de progresión, una citología de índice alto se asoció con un riesgo 58% mayor.

## ¿Qué aporta esto a lo que se sabe?

Nuestros resultados respaldan la vigilancia activa de CIN2 en mujeres que planean un embarazo futuro, particularmente en mujeres con citología de índice normal o de bajo grado.

dentro de los 10 meses posteriores al diagnóstico de NIC2 ([Figura complementaria 1](#)). Como no teníamos acceso a revistas médicas, tuvimos que clasificar a las mujeres como sometidas a vigilancia activa según su registro posterior en el Registro Danés de Patología. Elegimos una ventana de 10 meses ya que esto permitía un retraso diagnóstico desde el diagnóstico de NIC2 hasta el primer registro de una bicefalía cervical. Se excluyeron las mujeres a las que se siguió únicamente con citología o sometido a LEEP inmediato. Además, excluimos a las mujeres sin registro de biopsia cervical dentro de los 10 meses ya que se consideraron Dinamarca, incumplimiento.

## Configuración

En Dinamarca, el sistema sanitario se financia con impuestos e incluye acceso gratuito e igualitario. acceso a la detección del cáncer de cuello uterino. número único de registro civil (progresión de RCP, utilizamos comenzaron en la década de 1960 para las mujeres entre 23 y 59 años, y en 2007, el cribado se amplió a mujeres entre 60 y 64 años.<sup>9,10</sup> En caso de resultados anormales en el examen, se puede derivar a la mujer a una colposcopia. En la colposcopia, se identifican áreas anormales y se realizan biopsias específicas.

se recogen. Desde 2013 es domicilio, emigración y muerte.<sup>11</sup> Aquí, vinculamos datos de la regresión registro normal, el sistema danés Na- Registro Nacional de Patología, el Registro Danés de Cáncer y el Registro Danés de Pacientes.

Se recomienda tomar 4 biopsias, independientemente de los hallazgos colposcópicos.<sup>9</sup> El resultado de las biopsias y la citología asociada determina la recomendación de manejo posterior.<sup>9</sup>

A las mujeres con CIN2 en Dinamarca se les ofrece vigilancia activa si están planeando un embarazo futuro.<sup>8,9</sup> Por tanto, la vigilancia activa se ofrece independientemente de la edad, pero con frecuencia a mujeres menores de 40 años.<sup>8</sup> Además, es independiente de la citología y el tamaño de la lesión. La vigilancia activa consiste en visitas de seguimiento semestrales por hasta 2 años. En el caso de regresión a NIC1 o normal, cervical

repetió la citología después de 1 año Décima Revisión, DC53\*).<sup>14</sup> Por último, obtuvimos información sobre la fecha de la histerectomía del Registro de Pacientes Danés. El Registro Danés de Pacientes se creó en 1977. Procedimiento realizado en todos los hospitales públicos y privados.<sup>15</sup>

## Fuentes de datos

A todos los residentes en Dinamarca se les asigna un (número de registro) en el momento del nacimiento o la inmigración, lo que permite vincular a nivel individual todos los registros nacionales.<sup>11</sup> El número CPR queda registrado en el Sistema de Registro Civil, el cual se actualiza diariamente, tiene un seguimiento prácticamente completo y almacena información sobre la fecha de nacimiento.

El Registro Nacional de Patología de Dinamarca contiene información sobre todas las muestras de patología, compuestas por todas las muestras citológicas e histológicas del cuello uterino, incluidas citología, biopsias cervicales, legrado endocervical, LEEP e histerectomías.<sup>12</sup> Este registro se considera muy completo desde 1998. A todas las muestras se les asigna un código topográfico y morfológico según la Nomenclatura Sistematizada de Medicina.<sup>12</sup> Las muestras histológicas se clasifican según la clasificación CIN, mientras que las muestras citológicas se clasifican según el sistema de clasificación Bethesda.<sup>13</sup> Obtuvimos información de todas las mujeres diagnosticadas con NIC2 en biopsias cervicales y todas sus muestras citológicas e histológicas cervicales posteriores. Además, recopilamos información sobre citología índice, definida como la citología más reciente dentro de los 6 meses anteriores o 7 días después del diagnóstico de NIC2. Los resultados de la citología índice se clasificaron como normales, de bajo grado, de alto grado, otros y faltantes.

Identificamos casos de cáncer de cuello uterino a través del Registro Nacional de Patología de Dinamarca y el Registro de Cáncer de Dinamarca (Clasificación Internacional de Enfermedades, DC53\*).<sup>14</sup> Por último, obtuvimos información sobre la fecha de la histerectomía del Registro de Pacientes Danés. El Registro Danés de Pacientes se creó en 1977. Procedimiento realizado en todos los hospitales públicos y privados.<sup>15</sup>

## Resultado

Para estimar las tasas de regresión y el diagnóstico en todas las pruebas de detección de muestras histológicas cervicales posteriores. En caso de que una muestra tuviera más de 1 código morfológico, utilizamos el peor diagnóstico. Los diagnósticos histológicos se clasificaron como normales, NIC1, NIC2, NIC3 (incluido carcinoma in situ, adenocarcinoma in situ y NIC no clasificable) o malignidad. Nosotros definimos

civil como CIN1 histológico o sistema de y progresión como NIC3 histológica. Nuestro resultado secundario fue LEEP, que se obtuvo del Registro Nacional de Patología de Dinamarca.

Además, realizamos 2 análisis de sensibilidad en los que estimamos (1) regresión a NIC1 histológica y la población se diagnosticó después de 2013 meses normales por separado y (2) regresión a NIC1 histológica o normal combinada con citología normal o de bajo grado.

### Análisis estadístico

Utilizamos la función de incidencia acumulada para estimar las tasas de regresión y progresión a los 6, 12, 18 y 24 años. meses después del diagnóstico de NIC2 y respondieron al 62,9%. Aproximadamente el 90,0% progresaron durante el período de vigilancia, considerándose la regresión y la progresión como eventos en competencia. Las mujeres fueron seguidas desde el diagnóstico de NIC2 hasta la fecha de regresión, progresión, histerectomía, emigración, muerte o la última muestra histológica dentro de los 24 meses, lo que ocurrió primero.

Utilizamos la regresión de Poisson modificada con varianzas robustas para estimar el riesgo relativo bruto (RR) y el RR ajustado (aRR) de CIN3.py LEEP dentro de los 24 meses. <sup>dieciséis</sup> Estratificamos las estimaciones por grupo de edad, citología índice y año calendario. Para las estimaciones del grupo de edad, utilizamos mujeres de 23 a 29 años como referencia, ya que la detección comienza a la edad de 23 años en Dinamarca. Ajustamos por edad, citología índice y año calendario.

Realizamos gestión de datos en SAS (versión 9.4; SAS Institute Inc, Cary, NC) y análisis estadísticos en Stata (versión 17.0; StataCorp, College Station, TX).

### Aprobación de ética

De acuerdo a <sup>a</sup> danés legislación, No se requiere la aprobación del comité de ética para la investigación basada en registros. El estudio se informó a la Agencia Danesa de Protección de Datos mediante el registro en la Universidad de Aarhus ( 2016-051-000001 ; número secuencial 1648), la Región Central de Dinamarca ( 1-16-02-367-21 ) y la Autoridad Danesa de Datos Sanitarios ( FSEID-00005496).

### Resultados

Identificamos 11.056 mujeres con NIC2 incidente que habían sido sometidas a vigilancia activa entre 1998 y 2020 (tabla 1). La mayoría de las mujeres tenían <30 años (71%) y tenían una citología índice anormal (82%), predominando la citología de alto grado. Debido a la situación a nivel nacional

recomendación de vigilancia activa en 2013, la mitad de las mujeres de nuestro estudio se diagnosticó después de 2013 meses

En cuanto a la regresión, 3070 mujeres tuvieron regresión histológica dentro de los 6 meses, lo que corresponde al 27,9% (Tabla 2y Cifra). Las tasas de regresión se duplicaron después de 12 meses de seguimiento (55,4%). A los 24 meses de seguimiento, 6767 habían regresado a la normalidad o NIC1, correspondientemente.

Aproximadamente el 90,0% progresaron durante el período de vigilancia, de las mujeres que experimentaron regresión lo hicieron dentro de los primeros 12 meses. De las mujeres que retrocedieron, 3647 (54,0%)

regresó a la normalidad, mientras que 3120 en 24 meses, correspondientes a (46,0%) regresaron a CIN1 (Tabla complementaria 1yHecho suplementario figura 3). Al definir la regresión como

NIC1 histológica o citología normal y normal o de bajo grado, tasas de regresión a 24 disminuido a 48,7% (Tablas complementarias 2y3y Figura complementaria 4).

En cuanto a la progresión, 1658 mujeres tuvieron progresión histológicamente verificada dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de NIC2 (15,1%). En 24 meses, 3.580 mujeres (33,3%) habían progresado. La mayoría de las mujeres (n.º2804 [90,0%]), quienes pro-

gresó dentro de los primeros 12 meses (Tabla 2yCifra). En total, 33 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino. correspondieron a mujeres de 30 a 40 años. Información de la Internacional

**TABLA 1**  
Características iniciales de mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2

| Características de línea base | norte  | %     |
|-------------------------------|--------|-------|
| Total                         | 11.056 | 100.0 |
| Grupo de edad (años)          |        |       |
| 18mi22                        | 1161   | 10.5  |
| 23mi29                        | 6723   | 60,8  |
| 30mi40                        | 3172   | 28,7  |
| Citología índice              |        |       |
| Normal                        | 1258   | 11.4  |
| Grado bajo <sup>a</sup>       | 3932   | 35,6  |
| Alto grado <sup>b</sup>       | 5125   | 46,4  |
| Otro                          | 137    | 1.2   |
| Desaparecido                  | 604    | 5.5   |
| Año de diagnóstico            |        |       |
| 1998mi2006                    | 1849   | 16.7  |
| 2007mi2012                    | 3290   | 29,8  |
| 2013mi2020                    | 5917   | 53,5  |
| Región, residencia            |        |       |
| Región Capital                | 3142   | 28.4  |
| Región central                | 4503   | 40,7  |
| Region del norte              | 1081   | 9.8   |
| Región de Zelanda             | 604    | 5.5   |
| Región del sur                | 1726   | 15.6  |

CIN2,Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

<sup>a</sup>Incluye células escamosas atípicas de significado indeterminado y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado;<sup>b</sup>Incluye células escamosas atípicas, células glandulares atípicas, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, adenocarcinoma in situ y carcinoma.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLA 2**

Tasas de regresión y progresión de CIN2

| Meses desde el diagnóstico de NIC2 | En riesgo | Regresión |                   | Progresión |                   |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                    |           | Eventos   | CIF, % (IC 95%)   | Eventos    | CIF, % (IC 95%)   |
| 6 meses                            | 11.056    | 3070      | 27,9 (27,0mi28.7) | 1658       | 15,1 (14,4mi15.7) |
| 12 meses                           | 6269      | 2994      | 55,4 (54,5mi56.3) | 1546       | 29,3 (28,4mi30.1) |
| 18 meses                           | 1617      | 558       | 60,9 (60,0mi61.9) | 281        | 32,1 (31,2mi33.0) |
| 24 meses                           | 614       | 145       | 62,9 (61,9mi63.8) | 95         | 33,3 (32,4mi34.2) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

El estadio de la Federación de Ginecología y Obstetricia estuvo disponible en 21 casos (64%). Ninguno de estos casos fue peor que la etapa 2, y casi el 60% de los casos fueron la etapa 1a (12 de 21).

El riesgo de progresión dentro de los 24 meses fue similar en mujeres de 30 a 40 años en comparación con mujeres de 23 a 29 años (aRR, 0,98; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,88mi1.10), mientras que las mujeres de 18 a 22 años tuvieron menos meses de seguimiento, 4109 mujeres con riesgo de progresión que las mujeres de 23 años. a 29 años (RRa, 0,80; IC del 95 %, 0,71mi 0,90) (Tabla 3 y Hecho suplementario

Tabla 4). Por el contrario, las mujeres con citología índice anormal tuvieron un mayor riesgo de progresión que las mujeres con citología normal, siendo los riesgos más altos en mujeres con índice de alto grado En general, las mujeres con una citología de índice anormal (aRR, 1,58; IC del 95 %, 1,43mi1,76) (Tabla 5 y Hecho suplementario 6 para estimaciones estratificadas por edad y grado de citología anormal).

Respecto al riesgo de LEEP dentro de 24 meses (37,6%) se sometió a LEEP (Tabla 4). A la mayoría de las mujeres se les realizó el procedimiento dentro del primer año, donde se realizaron 3132 LEEP.

(75,0%). Las mujeres de 18 a 22 años en el momento del diagnóstico de NIC2 tenían un riesgo 11 % menor de LEEP que las mujeres de 23 a 29 años (aRR, 0,89; IC del 95 %, 0,80mi0,99). En general, las mujeres con una citología de índice anormal tenían un mayor riesgo de LEEP en comparación con las mujeres con citología normal, y el riesgo era mayor en mujeres con un índice de citología de alto grado (aRR, 1,48; IC 95%, 1,35mi1.63).

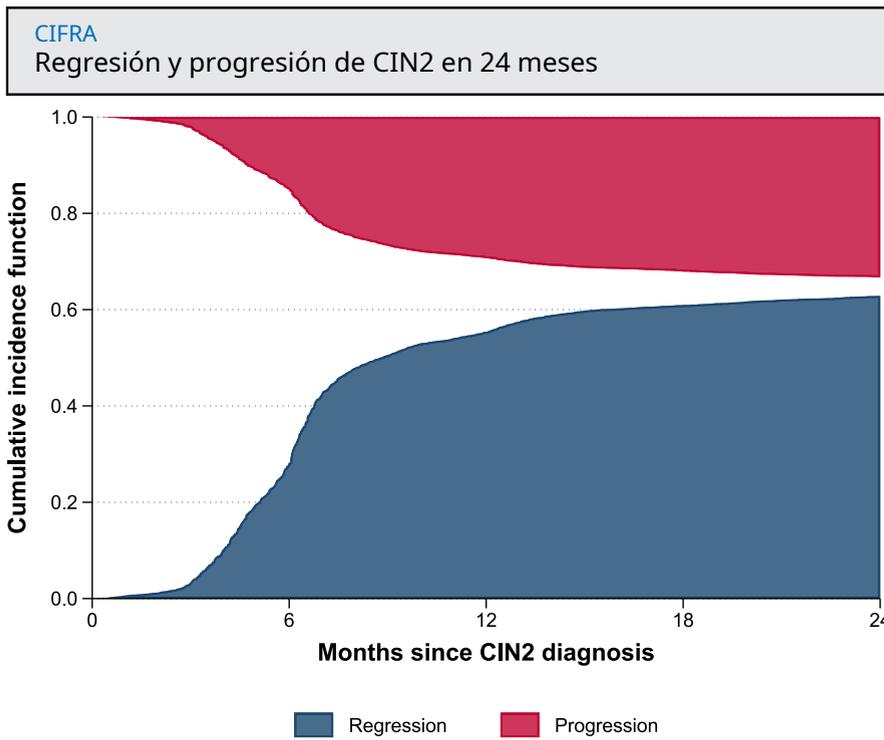
**Comentario**

**Hallazgos principales**

Hasta donde sabemos, este es el estudio más grande sobre mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2. En 24 meses, observamos tasas de regresión y progresión del 63% y 33%. Es de destacar que el 90% de los casos con regresión o progresión ocurrieron dentro de los primeros 12 meses. Además, nuestros resultados mostraron que la citología de índice alto se asoció con un mayor riesgo de progresión, mientras que la edad tuvo un efecto limitado.

**Resultados en el contexto de lo que se sabe.**

Encontramos una tasa de regresión del 63% a los 24 meses de seguimiento, que es más alta que las tasas de regresión informadas anteriormente en las revisiones sistemáticas, es decir, del 50% al 57%.<sup>2,5</sup> Sin embargo, algunos de los estudios incluidos utilizaron una definición más estricta de regresión, es decir, NIC1 histológica o normal combinada con citología de grado normal o bajo. Por lo tanto, hicimos un análisis de sensibilidad en el que utilizamos esta definición más estricta. Esto resultó en una reducción de las tasas de regresión al 48,7% (IC del 95%, 47,7mi49.6) dentro de los 24 meses (Figura complementaria 4)



CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLA 3**

Riesgo de CIN3D dentro de los 24 meses en mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2

| Riesgo de CIN3p                                   | Total  | NIC3p dentro de los 24 meses, n (%) | CIF, % (IC 95%)   | RR bruto (IC del 95 %) | RR ajustado (IC del 95 %) <sup>a</sup> |
|---|--------|-------------------------------------|-------------------|------------------------|--|
| Total   | 11.056 | 3583 (32,4)                         | —                 | —                      | —                                      |
| Edad en el momento del diagnóstico de NIC2 (años) |        |                                     |                   |                        |  |
| 18mi22  | 1161   | 285 (24,6)                          | 25,1 (22,6mi27.6) | 0,74 (0,67mi0,83)      | 0,80 (0,71mi0,90)                      |
| 23mi29  | 6723   | 2224 (33,1)                         | 33,9 (32,8mi35.1) | 1,0 (árbitro)          | 1,0 (árbitro)                          |
| 30mi40  | 3172   | 1074 (33,9)                         | 35,2 (33,4mi36.9) | 1,02 (0,96mi1.09)      | 0,98 (0,88mi1.10)                      |
| Citología índice                                  |        |                                     |                   |                        |  |
| Normal  | 1258   | 304 (24,2)                          | 24,9 (22,5mi27.3) | 1,0 (árbitro)          | 1,0 (árbitro)                          |
| Bajomicalificación <sup>b</sup>                   | 3932   | 1086 (27,6)                         | 28,4 (27,0mi29.8) | 1,14 (1,02mi1.28)      | 1,13 (1,01mi1.26)                      |
| Alto grado <sup>c</sup>                           | 5125   | 1990 (38,8)                         | 39,9 (38,6mi41.3) | 1,61 (1,45mi1.78)      | 1,58 (1,43mi1.76)                      |
| Desaparecido u otro                               | 741    | 203 (27,4)                          | 28,3 (25,1mi31.7) | 1,13 (0,97mi1.32)      | 1,11 (0,95mi1.29)                      |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, neoplasia intraepitelial cervical grado 2; NIC3p, neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor; árbitro, referencia; RR, riesgo relativo.

<sup>a</sup>Ajustado por edad (continua), citología índice (normal, de bajo grado, de alto grado y faltante u otra) y año calendario (1998mi2006, 2007mi2012 y 2013mi2020); <sup>b</sup>Incluye escamoso atípico.

<sup>c</sup>células de significado indeterminado y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; <sup>d</sup>Incluye células escamosas atípicas, células glandulares atípicas, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, adenocarcinoma in situ y carcinoma.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

Tabla complementaria 3). Por lo tanto, las tasas de regresión más altas en nuestros análisis principales pueden explicarse por diferencias en la definición de resultados. Además, nuestras tasas de regresión son más altas que las informadas en estudios anteriores basados en registros daneses. Sin embargo, los resultados de su estudio se basaron en los resultados histológicos de la primera visita de seguimiento dentro de los 10 meses.<sup>5</sup> Finalmente, nuestro

La definición de regresión también puede explicar la baja tasa de NIC2 persistente (4%) en nuestro análisis primario; sin embargo, cuando utilizamos la definición estricta, la tasa de persistencia (18%) fue comparable con los metanálisis.<sup>2,5</sup> Encontramos las tasas de regresión más altas en mujeres de 18 a 22 años (70%), mientras que las mujeres de 23 a 29 y 30 a 40 años tuvieron tasas de regresión comparables.

tasas de regresión, es decir, 62% y 61% (Tabla 3 y Tabla complementaria 4). La combinación de los resultados para mujeres de 18 a 22 y de 23 a 29 años dio como resultado tasas de regresión ligeramente más altas para mujeres <30 años (63,5%; IC del 95 %, 62,4mi64,6) que las mujeres de 30 a 40 años (61,3%; IC 95%, 59,5mi63,0), como se informó en otros estudios.<sup>5,17mi20</sup>

**TABLA 4**

Riesgo de LEEP dentro de los 24 meses en mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2

| Riesgo de LEEP                                    | Total  | LEEP dentro de los 24 meses, n (%) | CIF, % (IC 95%)   | RR bruto (IC del 95 %) | RR ajustado (IC del 95 %) <sup>a</sup> |
|---|--------|------------------------------------|-------------------|------------------------|--|
| Total   | 11.056 | 4109 (37,2)                        | 37,6 (36,6mi38.5) | —                      | —                                      |
| Edad en el momento del diagnóstico de NIC2 (años) |        |                                    |                   |                        |  |
| 18mi22  | 1161   | 317 (27,3)                         | 27,6 (25,0mi30.2) | 0,75 (0,68mi0,83)      | 0,89 (0,80mi0,99)                      |
| 23mi29  | 6723   | 2455 (36,5)                        | 37,0 (35,8mi38.1) | 1,0 (árbitro)          | 1,0 (árbitro)                          |
| 30mi40  | 3172   | 1337 (42,2)                        | 42,5 (40,7mi44.2) | 1,23 (1,17mi1.30)      | 0,95 (0,86mi1.04)                      |
| Citología índice                                  |        |                                    |                   |                        |  |
| Normal  | 1258   | 360 (28,6)                         | 28,9 (26,4mi31.5) | 1,0 (árbitro)          | 1,0 (árbitro)                          |
| Grado bajo <sup>b</sup>                           | 3932   | 1267 (32,2)                        | 32,5 (31,1mi34.0) | 1,13 (1,03mi1.25)      | 1,11 (1,00mi1.22)                      |
| Alto grado <sup>c</sup>                           | 5125   | 2238 (43,7)                        | 44,1 (42,8mi45.5) | 1,55 (1,41mi1,70)      | 1,48 (1,35mi1.63)                      |
| Desaparecido u otro                               | 741    | 244 (32,9)                         | 33,3 (29,9mi36.8) | 1,19 (1,04mi1.36)      | 1,12 (0,98mi1.28)                      |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, neoplasia intraepitelial cervical grado 2; RIQ, rango intercuartil; LEEP, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa; árbitro, referencia; RR, riesgo relativo.

<sup>a</sup>Ajustado por edad (continua), citología asociada (normal, de bajo grado, de alto grado y faltante u otra) y año calendario (1998mi2006, 2007mi2012 y 2013mi2020); <sup>b</sup>Incluye atípico

<sup>c</sup>células escamosas de significado indeterminado y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; <sup>d</sup>Incluye células escamosas atípicas, células glandulares atípicas, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y carcinoma.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

## En comparación con la re-genotipificación sistemática del VPH, pero actualmente solo elFortalezas y limitaciones

Desde su punto de vista, nuestras estimaciones de progresión son las directrices suecas y noruegas. Una de las principales fortalezas de este gran tamaño en 24 meses es mayor (33% vs. 18%mi22%). Esto puede deberse a criterios de inclusión más estrictos en los estudios incluidos. A diferencia de nuestro estudio, muchos estudios previos se limitan a mujeres de <25 o 30 años, lesiones pequeñas (<50% del cuello uterino) o zonas de transformación totalmente visualizables, es decir, zonas de transformación tipo 1 o 2.<sup>17mi21</sup>

### Implicaciones clínicas

Las altas regresiones espontáneas observadas La tasa de cin2 (63%) de CIN2 respalda el uso con vigilancia activa durante hasta 24 meses.<sup>7</sup> Sin embargo, como el 90% de la regresión y progresión se produjo durante el primer año, puede valer la pena considerar reducir el período de vigilancia activa a 12 meses. Es importante destacar que se debe informar a las mujeres sobre este hallazgo en el momento del diagnóstico de NIC2, ya que puede usarse para la toma de decisiones compartida. Aunque el riesgo de cáncer de cuello uterino dentro de los 24 meses fue bajo en nuestro estudio (0,3%), las mujeres deben ser informadas sobre este riesgo en el momento del diagnóstico de NIC2 y puede sugerir la necesidad de incluir marcadores de riesgo en el asesoramiento clínico. Uno de esos marcadores podría ser la citología, ya que encontramos que las mujeres con un índice de citología de alto grado tienen un 60% más de riesgo de progresión y un 50% más de riesgo de LEEP dentro de los 24 meses que las mujeres con un índice de citología normal (Tabla 3). Por lo tanto, nuestros hallazgos respaldan la restricción de la vigilancia activa a mujeres con citología de grado inferior al diagnóstico de NIC2.<sup>7</sup>

Además, la mayoría de los países restringen la vigilancia activa a mujeres <25 o <30 años.<sup>7</sup> Comparativamente, encontramos tasas de regresión similares entre mujeres de 23 a 29 años y mujeres de 30 a 40 años. Sin embargo, es importante considerar que la prevalencia de transfección extirpada quirúrgicamente y NIC2 persistente formación tipo 3 (TZ3) es mayor en Mujeres mayores de 30 años. En mujeres con TZ3, la zona de transformación se retrae hacia el canal cervical, lo que aumenta el riesgo de pasar por alto la enfermedad prevalente. Es de destacar que casi el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino en nuestro estudio ocurrieron entre mujeres de entre 30 y 40 años.

Otra perspectiva sobre la estratificación del riesgo y la toma de decisiones compartida es

considerar el genotipo del VPH; las mujeres con VPH tipo 16 (VPH16) no son elegibles para la vigilancia activa.<sup>22,23</sup> La importancia del genotipado del VPH para la estratificación del riesgo es evidente ya que los estudios han demostrado que el VPH 16 y el VPH tipo 18 se asocian con un mayor riesgo de progresión de NIC2.<sup>5,19,21</sup> En este contexto, y dado que una proporción cada vez mayor recibirá la vacuna contra el VPH, sería interesante explorar si se puede utilizar el estado de vacunación contra el VPH en el momento del diagnóstico de NIC2.

para la estratificación del riesgo, puede tener pabellón.<sup>24,25</sup> Aquí, las mujeres vacunadas contra el VPH comenzaron a realizarse pruebas de detección en 2016. De ahí las tasas de regresión aún más altas en el último período de estudio, 2013.mi2020, puede deberse a un efecto de la vacuna contra el VPH (Tabla complementaria 3). Desafortunadamente, no teníamos información sobre el genotipo del VPH y el estado de vacunación contra el VPH.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio y de estudios previos indican que la información sobre la citología índice, la visibilidad de la zona de transformación, el genotipo del VPH y la vacunación contra el VPH se pueden utilizar para estratificar el riesgo de las mujeres, fortaleciendo así la toma de decisiones compartida.

### Implicaciones de la investigación

Nuestro estudio y estudios anteriores demuestran altas tasas de regresión de CIN2 en 24 meses, pero no se sabe mucho sobre el riesgo a largo plazo de cáncer de cuello uterino en mujeres sometidas a vigilancia activa de CIN2. Varios estudios han demostrado que las mujeres a las que se les ha realizado una LEEP debido a NIC3 tienen un mayor riesgo duradero de cáncer de cuello uterino en comparación con las mujeres sin lesiones precursoras del cuello uterino.<sup>26,27</sup>

Dado que las mujeres sometidas a una LEEP tienen la lesión y el VPH subyacente

Debido a que varios estudios han demostrado que el VPH puede establecer latencia, los estudios futuros deberían explorar si las mujeres sometidas a vigilancia activa tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino a largo plazo, incluso a pesar de la regresión inicial. Esta información será importante en el asesoramiento clínico de las mujeres diagnosticadas con NIC2 en el futuro.

El estudio es el uso de datos a nivel individual a nivel nacional de registros sanitarios daneses de alta calidad.<sup>11,12,14,15</sup> Esto permitió la inclusión de todas las mujeres sometidas a vigilancia activa de CIN2 en Dinamarca. Por lo tanto, nuestra población de estudio no fue seleccionada en función de la edad o la citología a diferencia de la mayoría de los estudios anteriores sobre CIN2, por lo que esperábamos un sesgo de selección limitado.<sup>2,5</sup> Sin embargo, no podemos descartar completamente el sesgo de selección ya que las mujeres sometidas a vigilancia activa lesiones más pequeñas que las mujeres CIN2 tratado con LEEP inmediato.

Además, este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, el diagnóstico de NIC2 es equivoco y tiene grandes variaciones intra e interobservador.<sup>28</sup> Por lo tanto, la regresión y la progresión pueden reflejar una clasificación histológica errónea más que el curso natural. No obstante, nuestros resultados son clínicamente relevantes ya que utilizamos información de diagnóstico disponible para las decisiones de manejo de CIN2 en un entorno clínico del mundo real. En segundo lugar, nuestra definición de vigilancia activa puede haber introducido un sesgo de selección, ya que tuvimos que confiar en los registros del Registro Danés de Patología. Por lo tanto, algunas mujeres en el grupo que no cumplió pueden haber tenido una visita de seguimiento con colposcopia sin recolección de biopsias. Sin embargo, como la recolección de biopsias aleatorias se implementó en todo el país en 2013, esperábamos un efecto limitado, particularmente para las mujeres incluidas en el período de estudio más reciente (2013).mi2020).<sup>9,29</sup> En tercer lugar, no podemos descartar factores de confusión residuales ya que no teníamos información sobre los hallazgos colposcópicos, el número de biopsias, el genotipo del VPH, el estado de vacunación contra el VPH o factores del estilo de vida, como el tabaquismo. Cuarto, esperamos cierto sesgo de verificación a medida que las mujeres que progresan se someten a LEEP, mientras que las mujeres con

o regresión se ofrecen en la zona de colposcopia repetida con biopsias o citología, respectivamente. Además, esperamos que este sesgo sea limitado en el período de estudio más reciente debido a la recomendación de 4 biopsias.

### Conclusiones

Nuestros resultados en 11.056 mujeres sometidas a vigilancia activa para CIN2 mostraron que el 63% de las mujeres retrocedieron espontáneamente.

dentro de los 24 meses y que el 33% de las mujeres progresaron a CIN3b. La progresión se asoció con una citología de alto grado, mientras que la edad tuvo un efecto limitado. Nuestros resultados respaldan el uso de vigilancia activa para CIN2 en mujeres que planean un embarazo futuro, pero se necesita información sobre las consecuencias a largo plazo de la vigilancia activa para informar mejor a las mujeres sobre los pros y los contras de la vigilancia activa.

## Referencias

- Östör AG. Historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical: una revisión crítica. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186–92.
- Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, Int'Hout J, Bekkers RLM, Bentley JR. La historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical grados 1, 2 y 3: una revisión sistemática y un metaanálisis. *J Enfermedad del tracto genital* bajo 2021;25: 221–31.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. Pautas de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019 para pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores de cáncer. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2020;24:102–31.
- Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. El proyecto de estandarización de la terminología escamosa anogenital inferior para las lesiones asociadas al VPH: antecedentes y recomendaciones de consenso del Colegio de Patólogos Estadounidenses y la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:76–115.
- Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Curso clínico de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 no tratada bajo vigilancia activa: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ* 2018;360:k499.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Resultados obstétricos después del tratamiento conservador para lesiones intraepiteliales cervicales y enfermedad invasiva temprana. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2017;11:CD012847.
- Lycke KD, Petersen LK, Gravitt PE, Hammer A. Beneficios conocidos y riesgos desconocidos de la vigilancia activa de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. *Obstet Gynecol* 2022;139: 680–6.
- Skorstengaard M, Lynge E, Suhr J, Napolitano G. Manejo conservador de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical grado 2 en Dinamarca: un estudio de cohorte. *BJOG* 2020;127:729–36.
- Nøhr B, Frydshou D, Kahn HS, et al. Reparación, manejo y control de la displasia cervical. 2016. Disponible en: <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/Cervixdysplasi2012.pdf>. Consultado el 6 de marzo de 2023.
- Hammer A, Hee L, Blaakær J, Gravitt P. Patrones temporales de detección del cáncer de cuello uterino entre mujeres danesas de 55 años o más diagnosticada con cáncer de cuello uterino. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2018;22:1–7.
- Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT. El sistema de registro civil danés como herramienta en epidemiología. *Eur J Epidemiol* 2014;29: 541–9.
- Bjerregaard B, Larsen OB. El registro de patología danés. *Scand J Public Health* 2011;39(Supl.):72–4.
- Solomon D, Nayar R. El sistema Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas explicativas, 2ª ed. Berlín, Alemania: Springer Verlag; 2001.
- Gjerstorff ML. El registro danés de cáncer. *Scand J Public Health* 2011;39(Supl.):42–5.
- Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. El Registro Nacional Danés de Pacientes: una revisión del contenido, la calidad de los datos y el potencial de investigación. *Clin Epidemiol* 2015;7:449–90.
- Zou G. Un enfoque de regresión de Poisson modificado para estudios prospectivos con datos binarios. *Am J Epidemiol* 2004;159:702–6.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Tasa y riesgos de regresión de la neoplasia intraepitelial cervical 2 en adolescentes y mujeres jóvenes. *Obstet Gynecol* 2010;116: 1373–80.
- Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, MelchersWJG, Siebers AG, Bentley J. Justificación del tratamiento conservador de CIN2 en mujeres menores de 25 años: un estudio poblacional. *Gynecol Oncol* 2019;152:82–6.
- Kylebäck K, Ekeryd-Andalen Greppe C, A, Björkenfeldt Havel C, Zhang C, Strander B. Expectativa activa como alternativa al tratamiento para la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 en mujeres de 25 a 30 años: ExCIN2: un estudio de cohorte clínico prospectivo multicéntrico. *Am J Obstet Gynecol* 2022 [Epub antes de la impresión].
- Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, et al. Predicción de la regresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 en mujeres menores de 25 años. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:222.e1–13.
- Salvadó A, Miralpeix E, Solé-Sedeno JM, et al. Factores predictores para el manejo conservador de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2: citología y genotipado del VPH. *Gynecol Oncol* 2021;162:569–74.
- Helsedirektoratet. Programa de manipulación de Nasjonalt Med retningslinjer para gynekologisk kreft. Disponible en: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/premalignitidelser-i-cervix-uteri/behandling>. Consultado el 23 de mayo de 2023.
- Centro de Cáncer. Manipulación después de eliminar alguna displasia. Disponible en: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhalscancerprevention/vardprogram/handlaggning-efter-utredning-som-visar-dysplasi/#capitulo-16-1-Naturalforlopp-och-exspektans>. Consultado el 23 de mayo de 2023.
- Kjaer SK, Dehrendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Efectividad en el mundo real de Vacunación contra el virus del papiloma humano contra el cáncer de cuello uterino. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1329–35.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. Vacunación contra el VPH y riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo. *N Engl J Med* 2020;383:1340–8.
- Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjaer SK. Riesgo a largo plazo de cáncer de cuello uterino después de la conización de una neoplasia intraepitelial cervical de grado 3: un estudio de cohorte nacional danés. *Int J Cáncer* 2018;142: 1759–66.
- Loopik DL, Int'Hout J, Ebisch RMF, et al. El riesgo de cáncer de cuello uterino después de una neoplasia intraepitelial cervical de grado 3: un estudio de cohorte poblacional con 80.442 mujeres. *Gynecol Oncol* 2020;157:195–201.
- Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, et al. CIN2 es un diagnóstico mucho menos reproducible y menos válido que CIN3: resultados de una revisión histológica de muestras de cuello uterino de población. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:441–6.
- Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Biopsias múltiples y detección de precursores de cáncer de cuello uterino en colposcopia. *J Clin Oncol* 2015;33:83–9.

## Información del autor y del artículo.

Del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Gødstrup, Herning, Dinamarca (Dr. Lycke, Sra. Damgaard y Drs. Eriksen y Hammer); Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca (Dr. Lycke, Sra. Damgaard y Drs. Eriksen y Hammer); Departamento de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca (Drs. Kahlert); Departamento de Patología, Hospital Regional de Randers, Randers, Dinamarca (Dr. Bennetsen); Centro para la Salud Global, Instituto Nacional del Cáncer, Rockville, MD (Dr. Gravitt); Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Odense, Odense, Dinamarca (Dr. Petersen); y Departamento de Investigación Clínica, Universidad del Sur de Dinamarca, Odense, Dinamarca (Dr. Petersen).

Recibido el 22 de febrero de 2023; revisado el 1 de agosto de 2023; aceptado el 9 de agosto de 2023.

KDL ha recibido de AstraZeneca una remuneración por su orador. AH y RKD han recibido reactivos de Roche Diagnostics de forma gratuita fuera del trabajo presentado. LKP ha recibido de MSD una remuneración por su orador. Los autores restantes no informan ningún conflicto de intereses.

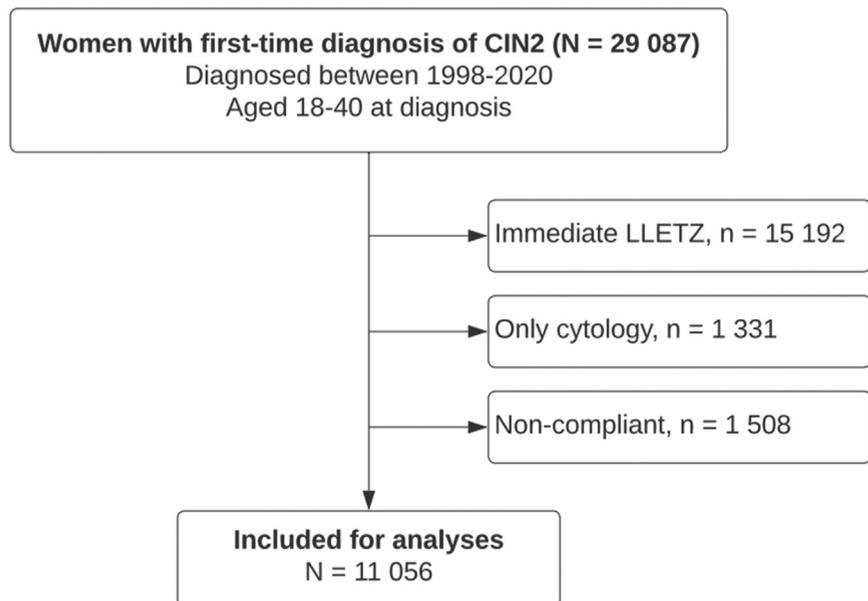
Este estudio fue apoyado por la Sociedad Danesa contra el Cáncer, la Región Central de Dinamarca, el Fondo Conmemorativo del Carpintero Axel Kastrup-Nielsen, el Fondo Conmemorativo del Fabricante Einar Willumsen y la Beca del Comerciante AV Lykfeldt. Ninguna de las fuentes de financiación tuvo influencia en el diseño del estudio, los análisis, la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de enviar el artículo para su publicación.

Este estudio se realizó en los servidores remotos de la Autoridad Danesa de Datos Sanitarios. Debido a la legislación danesa, los autores no pueden compartir datos a nivel individual y no se pueden informar recuentos de células <5. Se puede acceder a los datos previa solicitud a la Autoridad Danesa de Datos Sanitarios.

Autor correspondiente: Kathrine D. Lycke, MD. [katlyc@clin.au.dk](mailto:katlyc@clin.au.dk)

**FIGURA SUPLEMENTARIA 1**

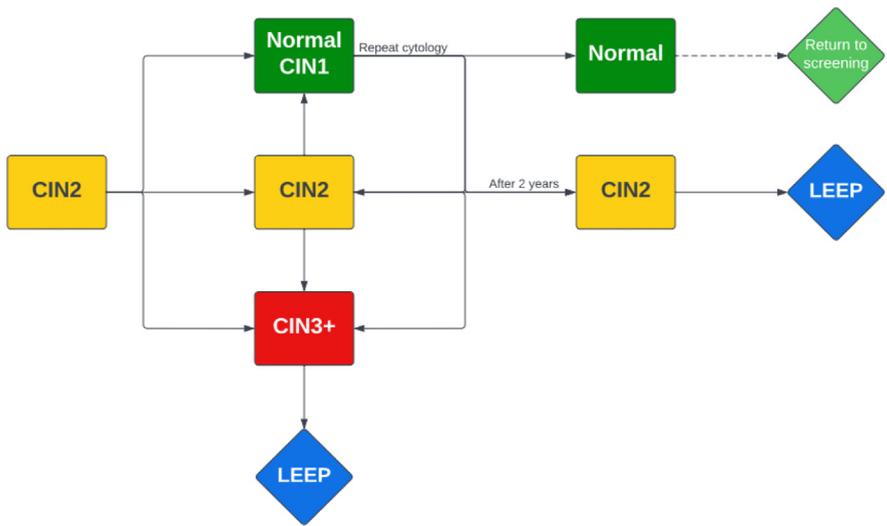
Diagrama de flujo de la población de estudio.



CIN2, neoplasia intraepitelial cervical grado 2; LLETZ, Escisión de bucle grande de la zona de transformación. Lycke.

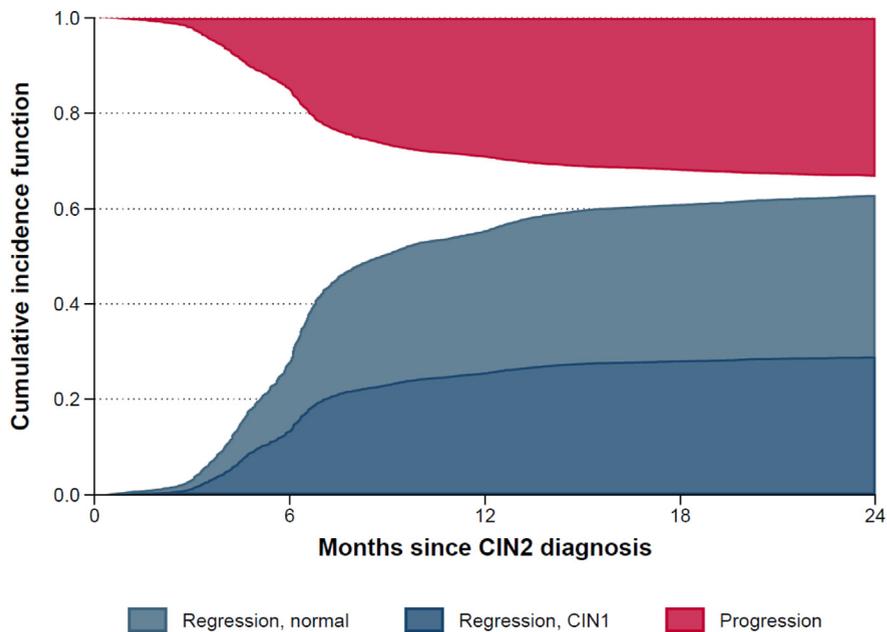
Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**FIGURA SUPLEMENTARIA 2**  
**Vigilancia activa de CIN2 en Dinamarca**



NIC1-3b, neoplasia intraepitelial cervical grados 1, 2 y 3 o peores; LEEP, Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa.  
 Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**FIGURA SUPLEMENTARIA 3**  
 Regresión de CIN2 dividida en regresión a normal o CIN1

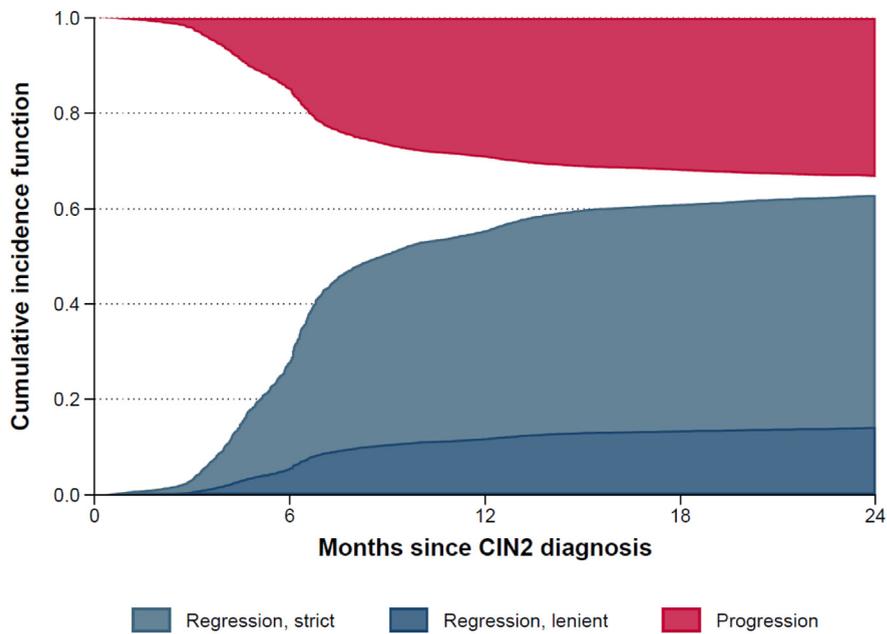


NIC1-2, Neoplasia intraepitelial cervical grados 1 y 2.

Lykke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**FIGURA SUPLEMENTARIA 4**

Regresión de CIN2 dividida en regresión estricta o indulgente



CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

Lykke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

## TABLA SUPLEMENTARIA 1

Riesgo de regresión a la normalidad (histológica) o CIN1 (histológica)

| Meses desde CIN2 diagnóstico | En riesgo | Regresión a la normalidad histológica |                   | Regresión a NIC1 histológica |                   |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
|                              |           | Eventos                               | CIF, % (IC 95%)   | Eventos                      | CIF, % (IC 95%)   |
| 6 meses                      | 11.056    | 1589                                  | 14,4 (13,8mi15.1) | 1481                         | 13,4 (12,8mi14.1) |
| 12 meses                     | 6269      | 1671                                  | 29,8 (28,9mi30.7) | 1323                         | 25,6 (24,8mi26.4) |
| 18 meses                     | 1617      | 302                                   | 32,8 (31,9mi33.7) | 256                          | 28,2 (27,3mi29.0) |
| 24 meses                     | 614       | 85                                    | 33,9 (33,0mi34.8) | 60                           | 28,9 (28,1mi29.8) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN1-2, neoplasia intraepitelial cervical grados 1 y 2. Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

## TABLA SUPLEMENTARIA 2

La citología asociada en la fecha de la regresión (-7 días desde fecha de regresión)

| Citología asociada | norte (%)   |
|--------------------|-------------|
| Total              | 6767 (100)  |
| HSIL o AIS         | 169 (2,5)   |
| AGC o ASC-H        | 83 (1,2)    |
| LSIL               | 382 (5,6)   |
| ASCA               | 362 (5,3)   |
| Normal             | 4511 (66,7) |
| Otro               | 130 (1,9)   |
| Desaparecido       | 1130 (16,7) |

AGC, célula glandular atípica; AIS, adenocarcinoma in situ; ASC-H, células escamosas atípicas; ASCA, célula escamosa atípica de significado indeterminado; HSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLA SUPLEMENTARIA 3**

**Riesgo de regresión según estrictas o indulgentes criterios**

| Variable | En riesgo | Estricto, regresión <sup>a</sup> |                   | Indulgente, regresión <sup>b</sup> |                   |
|----------|-----------|----------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|
|          |           | Eventos                          | CIF, % (IC 95%)   | Eventos                            | CIF, % (IC 95%)   |
| 6 meses  | 11.056    | 2460                             | 22,3 (21,6mi23.1) | 610                                | 5,5 (5,1mi6.0)    |
| 12 meses | 6269      | 2309                             | 43,6 (42,6mi44.5) | 685                                | 11,8 (11,2mi12.5) |
| 18 meses | 1617      | 395                              | 47,5 (46,5mi48.4) | 163                                | 13,5 (12,8mi14.1) |
| 24 meses | 614       | 91                               | 48,7 (47,7mi49.6) | 54                                 | 14,2 (13,5mi14.9) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; NIC1, Neoplasia intraepitelial cervical grado 1.

<sup>a</sup>CIN1 histológica o citología normal y asociada de grado menor o igual a bajo (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o células escamosas atípicas de significado indeterminado o normales); <sup>b</sup>CIN1 histológica o citología normal y otra asociada (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o adenocarcinoma in situ, células glandulares atípicas o células escamosas atípicas, otras o ausentes).

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLA SUPLEMENTARIA 4**

**Riesgo de regresión y progresión de CIN2 estratificado por grupo de edad**

| Meses desde el diagnóstico de NIC2 | En riesgo | Regresión |                   | Progresión |                   |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                    |           | Eventos   | CIF, % (IC 95%)   | Eventos    | CIF, % (IC 95%)   |
| <b>Grupo de edad</b>               |           |           |                   |            |                   |
| <b>18mi22 años</b>                 |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 1161      | 369       | 31,9 (29,2mi34.6) | 157        | 13,6 (11,7mi15.6) |
| 12 meses                           | 630       | 349       | 62,4 (59,5mi65.1) | 99         | 22,2 (19,9mi24.7) |
| 18 meses                           | 169       | 66        | 68,7 (65,9mi71.3) | 23         | 24,4 (22,0mi27.0) |
| 24 meses                           | 67        | 11        | 69,7 (66,9mi72.3) | 6          | 25,1 (22,6mi27.6) |
| <b>23mi29 años</b>                 |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 6723      | 1828      | 27,3 (26,2mi28.3) | 965        | 14,4 (13,6mi15.2) |
| 12 meses                           | 3905      | 1784      | 54,2 (53,0mi55.4) | 993        | 29,4 (28,3mi30.5) |
| 18 meses                           | 1066      | 378       | 60,2 (59,0mi61.4) | 194        | 32,5 (31,4mi33.6) |
| 24 meses                           | 408       | 106       | 62,4 (61,2mi63.6) | 69         | 33,9 (32,7mi35.0) |
| <b>30mi40 años</b>                 |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 3172      | 873       | 27,7 (26,2mi29.3) | 536        | 17,0 (15,7mi18.3) |
| 12 meses                           | 1734      | 861       | 55,5 (53,7mi57.2) | 454        | 31,7 (30,1mi33.3) |
| 18 meses                           | 382       | 114       | 59,6 (57,8mi61.3) | 64         | 34,0 (32,4mi35.7) |
| 24 meses                           | 139       | 30        | 61,3 (59,5mi63.0) | 20         | 35,2 (33,4mi36.9) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA SUPLEMENTARIA 5

Riesgo de regresión y progresión de CIN2 estratificado por citología índice

| Meses desde el diagnóstico de NIC2 | En riesgo | Regresión |                   | Progresión |                   |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                    |           | Eventos   | CIF, % (IC 95%)   | Eventos    | CIF, % (IC 95%)   |
| <b>Citología índice</b>            |           |           |                   |            |                   |
| <b>Normal</b>                      |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 1258      | 373       | 29,7 (27,2mi32.3) | 118        | 9,4 (7,9mi11.1)   |
| 12 meses                           | 763       | 426       | 64,0 (61,3mi66.6) | 149        | 21,4 (19,2mi23.7) |
| 18 meses                           | 176       | 76        | 70,5 (67,9mi73.0) | 28         | 23,9 (21,5mi26.3) |
| 24 meses                           | 57        | 15        | 72,1 (69,5mi74.6) | 9          | 24,9 (22,5mi27.3) |
| <b>Grado bajo<sup>a</sup></b>      |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 3932      | 1162      | 29,6 (28,2mi31.1) | 493        | 12,6 (11,6mi13.6) |
| 12 meses                           | 2257      | 1147      | 59,2 (57,7mi60.8) | 482        | 25,0 (23,7mi26.4) |
| 18 meses                           | 593       | 232       | 65,7 (64,2mi67.2) | 84         | 27,4 (26,0mi28.8) |
| 24 meses                           | 211       | 46        | 67,5 (65,9mi68,9) | 27         | 28,4 (27,0mi29.8) |
| <b>Alto grado<sup>b</sup></b>      |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 5125      | 1245      | 24,4 (23,2mi25.6) | 930        | 18,2 (17,2mi19.3) |
| 12 meses                           | 2923      | 1250      | 49,2 (47,9mi50.6) | 851        | 35,1 (33,8mi36.4) |
| 18 meses                           | 764       | 227       | 54,1 (52,7mi55.5) | 153        | 38,4 (37,1mi39.8) |
| 24 meses                           | 310       | 76        | 56,3 (54,9mi57.7) | 53         | 39,9 (38,6mi41.3) |
| <b>Otro o desaparecido</b>         |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 741       | 290       | 39,4 (35,9mi43.0) | 117        | 15,9 (13,4mi18.6) |
| 12 meses                           | 326       | 171       | 63,2 (59,6mi66.6) | 64         | 24,8 (21,7mi28.0) |
| 18 meses                           | 84        | 23        | 66,7 (63,1mi70,0) | dieciséis  | 27,2 (24,0mi30.5) |
| 24 meses                           | 36        | 8         | 68,2 (64,6mi71.5) | 6          | 28,3 (25,1mi31.7) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

<sup>a</sup>Incluye células escamosas atípicas de significado indeterminado y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; <sup>b</sup>Incluye células escamosas atípicas, células glandulares atípicas, células escamosas de alto grado, lesiones intraepiteliales y carcinoma.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.

## TABLA SUPLEMENTARIA 6

## Riesgo de regresión y progresión de CIN2 estratificado por año calendario

| Meses desde el diagnóstico de NIC2 | En riesgo | Regresión |                   | Progresión |                   |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                    |           | Eventos   | CIF, % (IC 95%)   | Eventos    | CIF, % (IC 95%)   |
| Año del calendario                 |           |           |                   |            |                   |
| <b>1998mi2006</b>                  |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 1849      | 686       | 37,3 (35,1mi39.6) | 460        | 25,0 (23,1mi27.0) |
| 12 meses                           | 687       | 298       | 53,8 (51,5mi56,0) | 197        | 35,9 (33,7mi38.1) |
| 18 meses                           | 184       | 42        | 56,3 (54,0mi58.5) | 20         | 37,1 (34,9mi39.3) |
| 24 meses                           | 91        | 8         | 57,0 (54,7mi59.3) | 9          | 37,9 (35,6mi40.1) |
| <b>2007mi2012</b>                  |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 3290      | 1182      | 36,1 (34,4mi37.7) | 635        | 19,4 (18,1mi20.8) |
| 12 meses                           | 1452      | 655       | 56,4 (54,7mi58.1) | 336        | 29,8 (28,3mi31.4) |
| 18 meses                           | 431       | 143       | 61,2 (59,5mi62.9) | 75         | 32,3 (30,7mi34.0) |
| 24 meses                           | 180       | 44        | 62,8 (61,1mi64.5) | 26         | 33,4 (31,8mi35.1) |
| <b>2013mi2020</b>                  |           |           |                   |            |                   |
| 6 meses                            | 5917      | 1202      | 20,4 (19,3mi21.4) | 563        | 9,5 (8,8mi10.3)   |
| 12 meses                           | 4130      | 2041      | 55,3 (54,1mi56.6) | 1 013      | 26,9 (25,8mi28.0) |
| 18 meses                           | 1002      | 373       | 62,3 (61,0mi63.5) | 186        | 30,4 (29,2mi31.6) |
| 24 meses                           | 343       | 97        | 64,6 (63,4mi65,9) | 62         | 31,8 (30,6mi33.0) |

CI, intervalo de confianza; CIF, función de incidencia acumulada; CIN2, Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

Lycke. Regresión y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. Am J Obstet Gynecol 2023.