

# Predicción de la regresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 en mujeres menores de 25 años

## Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years

Peter H. Sykes, MbChB, FRANZCOG; Bryony J. Simcock, MD, FRANZCOG; Carrie R. Innes, PhD

Volumen 226, número 2, P222.E1-222.e13

Cite this article as: Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, et al. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:222.e1-13

0002-9378/\$36.00 © 2021 Published by Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.009>

Publicado 14 de septiembre de 2021.

American Journal of Obstetrics & Gynecology FEBRUARY 2022

### Fondo

Varios estudios retrospectivos y prospectivos han documentado tasas sustanciales de regresión en las lesiones de grado 2 de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres jóvenes. El tratamiento observacional inicial de la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 se acepta cada vez más como apropiado para mujeres menores de 25 años con anomalías detectadas en el cribado y se incluye en una serie de guías clínicas. Sin embargo, ha habido una escasez de grandes estudios prospectivos sobre el manejo observacional con criterios de inclusión estrictos. Quedan varias preguntas importantes, específicamente con respecto a las variables clínicas que están asociadas con el riesgo de progresión o persistencia de la enfermedad.

### Objetivo

Este estudio tuvo como objetivo determinar las tasas de regresión y los predictores clínicos, citológicos y patológicos de regresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 en mujeres menores de 25 años en tratamiento observacional durante 24 meses.

### Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio prospectivo multicéntrico sobre el manejo observacional de la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (es decir, repetir la colposcopia, la citología y la biopsia cervical cada 6 meses) hasta por 24 meses. Se reclutó un total de 615 mujeres menores de 25 años con diagnóstico reciente de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 comprobada por biopsia (de 2010 a 2016) a través de 16 unidades de colposcopia hospitalarias en Nueva Zelanda y Australia.

### Resultados

Al finalizar, 326 mujeres tenían regresión confirmada, 156 tenían neoplasia intraepitelial cervical de alto grado persistente grado 2 o 3 o adenocarcinoma in situ, y 24 tenían regresión no confirmada (es decir, primera regresión a los 24 meses de seguimiento). Un total de 109 mujeres no completaron el protocolo (41 por retraso en el

seguimiento, 41 por pérdida de seguimiento, 22 eligieron tratamiento, 4 rechazaron una biopsia y 1 murió por una causa no relacionada). Se observó una regresión confirmada en el 53 % (326 de 615) de todas las mujeres inscritas en el estudio y, cuando se imputaron los datos faltantes, se estimó que el 64 % de las mujeres (intervalo de confianza del 95 %, 60 %–68 %) habría experimentado regresión. De manera similar, las lesiones retrocedieron en el 64 % (326 de 506) de las mujeres que completaron el protocolo de observación. A partir de un análisis multivariable,  $p < 0,001$ ). Además, en la colposcopia inicial, la impresión colposcópica de bajo grado o normal, el año posterior del diagnóstico, la citología de bajo grado o normal y el hecho de no fumar se asociaron de forma independiente con una mayor probabilidad de regresión.

## Conclusión

Más de la mitad de las mujeres menores de 25 años con neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 regresarán a neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 o normal dentro de los 24 meses sin tratamiento destructivo. La ausencia del virus del papiloma humano 16 es el predictor más importante de regresión.

## Introducción

La infección persistente del cuello uterino con el virus del papiloma humano de alto riesgo (hrHPV) se asocia con el desarrollo de lesiones cervicales intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), que, si no se tratan, pueden convertirse en cáncer de cuello uterino.<sup>1 2</sup>

La detección de HSIL a través de un programa de cribado y el tratamiento de las mismas se asocian a una reducción de la incidencia de cáncer de cérvix.<sup>3 4</sup>

Por el contrario, ahora se acepta que la mayoría de las lesiones cervicales intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) están asociadas con infecciones virales transitorias y no requieren tratamiento.<sup>2</sup>

AJOG de un vistazo

¿Por qué se realizó este estudio?

Se sabe que la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (CIN2) retrocede sin tratamiento para muchas mujeres jóvenes. Sin embargo, existen datos prospectivos limitados que nos permiten predecir en qué mujeres estas lesiones retrocederán.

### Resultados clave

Alrededor del 64% de las mujeres menores de 25 años con CIN2 retrocederán sin tratamiento dentro de los 2 años. Las lesiones CIN2 asociadas con el virus del papiloma humano 16 tuvieron un 31 % menos de posibilidades de regresión en mujeres <25 años. Los factores iniciales asociados con una mayor probabilidad de regresión de CIN2 incluyen una impresión colposcópica normal o de bajo grado, una citología normal o de bajo grado y ser no fumador.

### ¿Qué añade esto a lo que se sabe?

Nuestros datos prospectivos confirmaron los hallazgos de estudios retrospectivos en los que una alta proporción de lesiones CIN2 en mujeres menores de 25 años retrocederán sin tratamiento. Se identificaron factores de referencia que pueden ayudarnos a estimar la probabilidad de regresión.

Antes de las recomendaciones ampliamente adoptadas del informe de nomenclatura de terminología escamosa anogenital inferior (LAST),<sup>2</sup> HSIL se clasificó histológicamente como neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2) o CIN3 de acuerdo con la clasificación de Bethesda,<sup>3</sup> mientras que LSIL se clasificó como CIN1. El enfoque estándar para CIN2 o CIN3 confirmado histológicamente ha sido la ablación o extirpación de la zona de transformación cervical afectada. Este enfoque de manejo para mujeres jóvenes ha sido cuestionado por muchos debido a los riesgos

asociados con el tratamiento, el bajo riesgo de cáncer y la documentación de que algunas lesiones de alto grado se resolverán sin un tratamiento destructivo.

Aunque está claro que los patólogos tienen una capacidad limitada para diferenciar de manera confiable entre los diagnósticos de CIN2 y CIN3,<sup>6, 7, 8</sup>

Las lesiones CIN2 se han asociado con tasas más bajas de progresión a carcinoma invasivo y tasas más altas de regresión que CIN3.<sup>9, 10, 11</sup>

Varios estudios retrospectivos y prospectivos ahora han documentado tasas significativas de regresión en las lesiones CIN2.<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20</sup> Muchos de estos se resumieron en una revisión sistemática publicada por Tainio et al.<sup>21</sup> en 2018. En un subgrupo de 1069 mujeres menores de 40 años de 4 estudios, la tasa de regresión general documentada fue del 60 %.<sup>21</sup>

Sin embargo, los autores de la revisión instaron a la cautela en la interpretación de la revisión debido a la heterogeneidad de los estudios revisados. En particular, hubo escasez de estudios prospectivos grandes con criterios de inclusión estrictos. A pesar de esta escasez de datos prospectivos, el manejo observacional inicial de CIN2 se acepta cada vez más como apropiado para mujeres menores de 25 años.<sup>22</sup> y está incluido en una serie de guías clínicas.<sup>2, 3</sup>

Quedan varias preguntas importantes. Más específicamente, estas preguntas se relacionan con el asesoramiento de las mujeres sobre la seguridad a largo plazo del manejo observacional, qué debe implicar el manejo observacional, cuáles deben ser los criterios de selección para el manejo observacional y qué variables clínicas están asociadas con el riesgo de progresión o persistencia de la enfermedad. . De particular importancia para este artículo, los autores de una revisión sistemática sobre las tasas de regresión en las lesiones CIN2 concluyeron lo siguiente: "Hasta la fecha, ninguna prueba ni biomarcador permite la predicción de CIN2 con un verdadero potencial progresivo".<sup>21</sup>

Para responder a estas importantes preguntas y garantizar que las mujeres jóvenes con CIN2 que se someten a un tratamiento observacional estén siendo tratadas de forma bien supervisada y debidamente informada, llevamos a cabo un gran estudio prospectivo multicéntrico sobre el tratamiento observacional de mujeres menores de 25 años con CIN2.<sup>24</sup>

Los objetivos principales de este estudio fueron determinar la practicidad y seguridad del manejo observacional de CIN2 en mujeres menores de 25 años y documentar la regresión, persistencia y progresión de la enfermedad. Los objetivos secundarios fueron determinar las variables que son predictoras de regresión y persistencia o progresión.

## **Materiales y métodos**

Nueva Zelanda y Australia tienen programas nacionales de tamizaje cervical bien organizados. Durante el reclutamiento para el estudio (2010-2016), se invitó a mujeres de Nueva Zelanda de 20 a 69 años a someterse a pruebas de detección de citología cervical en base líquida (LBC, por sus siglas en inglés) cada 3 años y, en Australia, se invitó a mujeres de  $\geq 18$  años a someterse a pruebas de detección convencionales. exámenes de citología cada 2 años.<sup>25,26</sup> Los métodos de este estudio se han descrito en otra parte,<sup>24</sup> sin embargo, en resumen, se invitó a participar en el estudio a mujeres menores de 25 años con anomalías cervicales detectadas mediante examen de detección que se sometieron a una colposcopia y tenían CIN2 confirmada histológicamente y que cumplían con los criterios de inclusión. Si se obtuvo el consentimiento, los datos de referencia se recuperaron de la colposcopia inicial y, cuando fue posible, se recuperó el vial de LBC para la prueba de hrHPV. El procedimiento de citología de detección que requirió el examen de colposcopia se registró como el procedimiento de citología de referencia. Luego de una revisión de muestras histológicas y citologías, las mujeres que dieron su consentimiento se sometieron a una colposcopia de seguimiento con biopsia cervical y citología cada 6 meses hasta por 2 años. Mujeres con un diagnóstico histológico posterior de CIN3, una anomalía glandular, o la preocupación clínica o citológica de invasión

o una anomalía glandular recomendaron someterse a un tratamiento de escisión. Del mismo modo, se recomendó a las mujeres que solicitaron tratamiento, aquellas que no pudieron cumplir con los seguimientos de 6 meses y aquellas con una lesión CIN2 persistente a los 24 meses que se sometieran a un tratamiento escisional.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron una edad de <25 años en el momento de la inscripción en el estudio, derivación para una colposcopia por una anomalía citológica detectada en el examen, CIN2 confirmado histológicamente, sin citología o biopsia previa de alto grado (según su National Cervical Screening). registro del programa), una zona de transformación cervical y anomalía visualizada completamente en la colposcopia, sin sospecha colposcópica, citológica o histológica de una anomalía o invasión glandular, revisión multidisciplinaria del caso por al menos 1 colposcopista y un patólogo experto en ginecología, consentimiento de la mujer para someterse a una colposcopia cada 6 meses durante 2 años, y consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron embarazo, inmunosupresión, lesiones grandes y complejas para las que era difícil obtener un muestreo adecuado, zona de transformación tipo 3 (anteriormente descrita como colposcopia insatisfactoria),

A partir de 2013 y cuando fue posible obtener el vial de LBC, el laboratorio local realizó una prueba parcial del genotipo hrHPV (a través del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de Roche o Abbott) en la muestra de citología cervical tomada en la visita inicial o en la primera visita de seguimiento y luego se repitió a los 12 meses. La prueba de genotipo parcial incluyó la detección de 14 tipos de hrHPV: los resultados de genotipado para HPV 16 y HPV 18 se informaron individualmente y otros 12 tipos de hrHPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68) se informaron en una categoría agrupada como "otros VPH de alto riesgo" sin especificarse individualmente. Estas categorías de VPH se analizaron individualmente.

En los datos del estudio se incluyeron datos clínicos y de colposcopia recopilados de forma rutinaria, incluida una evaluación subjetiva del tamaño de la lesión. La histología no se revisó de forma centralizada, sin embargo, siempre fue revisada junto con la citología por un patólogo ginecológico especialista que participaba de forma rutinaria en una sesión de revisión multidisciplinaria de colposcopia regional. El informe histológico de acuerdo con la nomenclatura LAST se basó principalmente en la morfología con el uso liberal de inmunohistoquímica (principalmente p16 y ki67) cuando el diagnóstico era incierto.

La regresión solo se confirmó si la citología y la colposcopia (e histología, si había una lesión presente) indicaron CIN1 o menos en 2 visitas de colposcopia consecutivas con al menos 6 meses de diferencia. La regresión no se confirmó si los resultados de la citología o la colposcopia no estaban disponibles o si se había visualizado una lesión colposcópica de bajo grado pero no se había realizado una biopsia. Las mujeres con regresión confirmada podrían ser remitidas nuevamente al tomador de frotis para un seguimiento citológico si el médico tratante lo considera apropiado.

La medida de resultado primaria de este estudio fue la proporción de participantes del estudio con regresión confirmada o CIN2 persistente o progresión de la enfermedad durante 24 meses de seguimiento. Un objetivo clave fue determinar la asociación de las variables clínicas (p. ej., edad, tabaquismo, origen étnico, uso de anticonceptivos orales combinados, impresión colposcópica, tamaño de la lesión) y variables citológicas y patológicas (p. ej., citología de referencia, citología en la visita inicial, tipo de VPH). en la visita inicial y marcadores inmunohistoquímicos en la visita inicial) con regresión o progresión de la enfermedad o CIN2 persistente. También se investigó la proporción de participantes del estudio que no pudieron asistir a los seguimientos regulares o se perdieron durante el seguimiento (>9 meses) durante el estudio.

Se eligió un objetivo de reclutamiento de 600 mujeres para permitir una pérdida estimada del 10 % durante el seguimiento y el tratamiento solicitado (dejando 540 mujeres anticipadas para análisis primarios). Con base en la literatura previa, se esperaba que la tasa de regresión fuera de al menos 33 % y, por lo tanto, con una muestra de 540 mujeres, se calculó que la precisión de las estimaciones estaba dentro de  $\pm 5$  % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 29–37 ). A partir de nuestro estudio retrospectivo de 452 mujeres jóvenes con CIN2, identificamos a 1 mujer con un carcinoma microinvasivo.<sup>18</sup>

Esto dio una probabilidad estimada de cáncer invasivo en la población de 0,22 % (IC 95 %, 0,039 %–1,24 %). Un estudio de registro retrospectivo australiano más grande de mujeres jóvenes con CIN2 brindó una probabilidad estimada de cáncer invasivo con intervalos de confianza similares (es decir, no más de 0,67 % [IC 95 %, 0,036 %–1,23 %]).<sup>19</sup>

Por lo tanto, estimamos que la probabilidad de cáncer invasivo en nuestro grupo de estudio era del 0,036 % al 1,24 %. Se calculó que un tamaño de muestra de 540 mujeres era suficiente para proporcionar una potencia >99 % para detectar una tasa de eventos del 1 % o más y una potencia del 93 % para detectar una tasa de eventos del 0,5 % o más. El carcinoma en esta cohorte es raro pero ocurre, y para identificar cualquier problema de seguridad, se requirió una muestra de al menos 600 mujeres.

Los datos clínicos, demográficos y de colposcopia se recopilaron en el sitio mediante formularios de informes de casos y se cotejaron de forma centralizada. El origen étnico se informó como las respuestas combinadas totales para el origen étnico y, por lo tanto, cada registro de origen étnico para una mujer se cuenta de forma independiente. Por lo tanto, el número total de respuestas étnicas generalmente excederá la población de estudio. Los informes de patología se revisaron centralmente. Los datos de los formularios de informes de casos se ingresaron en una base de datos de Excel y el análisis estadístico se realizó con R versión 3.5.3 (R Core Team, 2019, Viena, Austria).

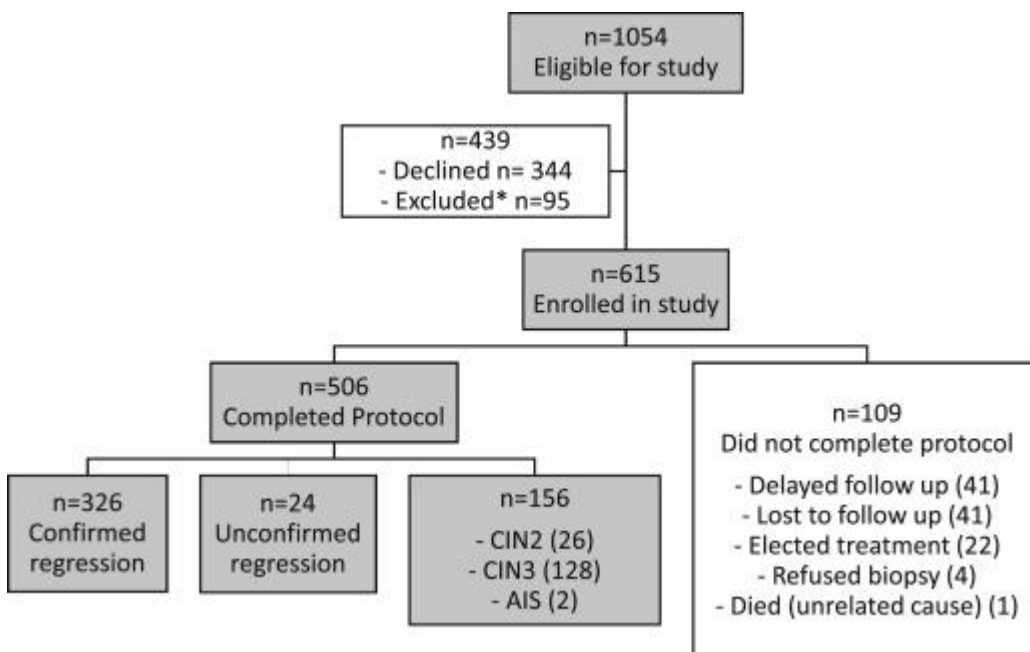
Para compensar la presencia de datos faltantes en los predictores basales y los criterios de valoración clínicos para las mujeres que no completaron el protocolo de gestión de la observación, se realizó una imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas<sup>27</sup> utilizando modelos de regresión logística, de probabilidades proporcionales y polinómicos para datos binarios, ordinales y categóricos, respectivamente. Todas las variables iniciales informadas y los resultados del estudio (regresión confirmada, regresión no confirmada o grado alto persistente) se usaron en todos los modelos de predicción además del estado de VPH de alto riesgo registrado en el primer seguimiento. Se crearon un total de 50 conjuntos de datos imputados, cada uno con una fase de quemado de 20 iteraciones. Se inspeccionaron las líneas de seguimiento para verificar la convergencia del algoritmo Monte Carlo de la cadena de Markov.

El criterio principal de valoración se definió como las probabilidades de haber logrado una regresión confirmada dentro de los 24 meses. La proporción de mujeres que experimentaron este resultado se estimó para cada nivel de las variables predictoras iniciales con intervalos de confianza binomiales de "Wilson" del 95 %. Los cocientes de riesgos no ajustados (univariable) y ajustados (multivariable) con IC del 95 % se calcularon mediante regresión logística binomial o regresión de Poisson con errores estándar tipo sándwich de Huber-White. Las estimaciones de múltiples conjuntos de datos de imputación se agruparon utilizando las reglas de Rubin.<sup>28</sup>

Este estudio fue aprobado el 14 de abril de 2010 por el Comité de Ética Multiregional (referencia de ética, MEC/09/07/079) y contó con autorización local específica del sitio. El protocolo de estudio Prediction of Regression in CIN2 está disponible en <http://www.otago.ac.nz/christchurch/otago073807.pdf>. Se estableció una junta de monitoreo de seguridad de datos independiente y se implementaron reglas de interrupción si se observaba un riesgo inesperado de carcinoma de cuello uterino.

## Resultados

Se reclutó un total de 615 mujeres (598 mujeres de 14 unidades de colposcopia en Nueva Zelanda y 17 mujeres de 2 unidades de colposcopia en Australia) entre 2010 y 2016. Un diagrama de flujo de los Estándares consolidados de informes de ensayos describe el flujo del estudio de participantes ( [Figura](#) ). Las características demográficas y clínicas de la población se incluyen en [la Tabla 1](#) .



Flujo de estudio de participantes de Figure PRINCESS

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los participantes de PRINCESS

**TABLE 1**  
Demographic and clinical features of PRINCESS participants

Baseline variable	Data completeness		Value	
	n	%	mean	SD
Age (y), median (interquartile range)	615	100.0	22 (21–23)	1.5
			n	%
Ethnicity <sup>a</sup>	589	95.8		
European			509	86.4
Māori			95	16.1
Pacific			27	4.6
Asian or other			25	4.2
Smoker	598	97.2		
Yes			185	30.9
No			413	69.1
HPV vaccine	370	60.2		
Full			147	39.7
Partial			45	12.2
No			178	48.1
Highest grade of previous abnormal cytology	615	100.0		
None			288	46.8
Inflammation and repair			1	0.2
ASC-US			59	9.6
LSIL (HPV/CIN1)			264	42.9
Other			3	0.5
Referral cytology	615	100.0		
ASC-US			38	6.2
LSIL (HPV or CIN1)			212	34.5
ASC-H			138	22.4
HSIL (CIN2 or 3)			223	36.3
Other			4	0.7
Cytology at baseline	464	75.4		
Normal			41	8.8
ASC-US			28	6.0
LSIL (HPV/CIN1)			146	31.5
ASC-H			77	16.6
HSIL (CIN2/3)			170	36.6
Other			2	0.4
High-risk HPV genotype at baseline <sup>b</sup>	343	55.8		
HPV 16			82	23.9
HPV 18			25	7.3
Other hrHPV			271	79.0
Not Detected			23	6.7

Sykes et al. Predicting regression of CIN2 in women under 25 years. Am J Obstet Gynecol 2022.

(continued)

**TABLE 1**  
Demographic and clinical features of PRINCESS participants (continued)

Baseline variable	Data completeness		Value	
	n	%	mean	SD
p16	329	53.5		
Negative			33	10.0
Positive			296	90.0

ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; CIN2, cervical intraepithelial neoplasia grade 2; hrHPV, high-risk human papillomavirus; HSIL, high-grade squamous intraepithelial cervical lesions; LSIL, low-grade squamous intraepithelial cervical lesions; PRINCESS, The Prediction of Regression in CIN2; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> A woman may have >1 ethnicity recorded and thus percentages add to >100. Ethnicity was not recorded for women recruited in Australia. <sup>b</sup> A woman may have >1 hrHPV genotype and thus percentages add to >100.

Sykes et al. Predicting regression of CIN2 in women under 25 years. Am J Obstet Gynecol 2022.

ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; CIN2, neoplasia intraepitelial cervical grado 2; hrHPV, virus del papiloma humano de alto riesgo; HSIL, lesiones cervicales intraepiteliales escamosas de alto



grado; *LSIL* , lesiones cervicales intraepiteliales escamosas de bajo grado; *PRINCESS* , La predicción de la regresión en CIN2; *DE* , desviación estándar.

*Sykes et al. Predicción de regresión de CIN2 en mujeres menores de 25 años. Soy J Obstet Gynecol 2022 .*

**a - Una mujer puede tener registrada >1 etnia y, por lo tanto, los porcentajes suman >100. No se registró el origen étnico de las mujeres reclutadas en Australia.**

**b - Una mujer puede tener >1 genotipo hrHPV y, por lo tanto, los porcentajes suman >100.**

En resumen, se reclutaron 615 de 1054 (58%) mujeres elegibles. La edad promedio de las mujeres en el momento del reclutamiento fue de 21,7 años (rango, 16-24 años). La etnia total de la respuesta fue 86 % europea, 16 % maorí, 5 % del Pacífico y 4 % asiática u otra. De aquellos en la cohorte incluida, el 31% eran fumadores. El estado de vacunación contra el VPH no se informó bien (370 de 615), pero para los registrados, el 52 % informó haber recibido la vacuna tetravalente contra el VPH. Aunque todas las mujeres tenían un diagnóstico de biopsia histológica de CIN2, el 59 % tenía una citología de referencia de alto grado (HSIL o células escamosas atípicas) y el 53 % tenía una citología de alto grado en su visita de colposcopia inicial. El genotipado parcial de hrHPV estuvo disponible para 343 (56%) mujeres a partir de muestras de citología cervical tomadas en la visita inicial. De las mujeres con prueba de hrHPV, 82 (24%) dieron positivo para HPV 16, 25 (7%) dieron positivo para HPV 18, y 271 (79 %) dieron positivo para otros hrHPV. Tenga en cuenta que debido a que una mujer puede tener >1 genotipo hrHPV, los porcentajes suman >100. Se informó infección con >1 genotipo hrHPV en 54 (16%) mujeres. Sin embargo, las tasas de coinfección pueden haber sido más altas porque, aunque los tipos 16 y 18 se informaron individualmente, los otros 12 tipos de hrHPV se agruparon. De los que se hicieron la prueba, 23 (7 %) dieron negativo para los tipos de hrHPV. Se informó la expresión de p16 en 329 (53 %) mujeres a partir de biopsias tomadas en la visita inicial. Para los que se informaron, el 90% de las muestras fueron positivas para la expresión de p16. las tasas de coinfección pueden haber sido más altas porque, aunque los tipos 16 y 18 se informaron individualmente, los otros 12 tipos de hrHPV se agruparon. De los que se hicieron la prueba, 23 (7 %) dieron negativo para los tipos de hrHPV. Se informó la expresión de p16 en 329 (53 %) mujeres a partir de biopsias tomadas en la visita inicial. Para los que se informaron, el 90% de las muestras fueron positivas para la expresión de p16. las tasas de coinfección pueden haber sido más altas porque, aunque los tipos 16 y 18 se informaron individualmente, los otros 12 tipos de hrHPV se agruparon. De los que se hicieron la prueba, 23 (7 %) dieron negativo para los tipos de hrHPV. Se informó la expresión de p16 en 329 (53 %) mujeres a partir de biopsias tomadas en la visita inicial. Para los que se informaron, el 90% de las muestras fueron positivas para la expresión de p16.

Un total de 506 (82%) mujeres completaron el protocolo, mientras que 109 mujeres (18%) no completaron el protocolo. Los motivos de esto incluyeron seguimientos retrasados (n=41, 7 %), pérdidas durante el seguimiento (n=41, 7 %), tratamiento elegido (n=22, 4 %), biopsia rechazada (n=4, 1%), y 1 mujer murió por una causa no relacionada. De las 41 mujeres perdidas durante el seguimiento, 13 tuvieron seguimiento citológico (pero sin tratamiento ni colposcopia), mientras que 28 realmente se perdieron durante el seguimiento (es decir, sin evidencia de seguimiento citológico o colposcópico dentro de los 24 meses posteriores a la consulta inicial). biopsia o 12 meses después de la última visita de seguimiento, lo que ocurra más tarde). Las mujeres que no completaron el protocolo no se diferenciaron de las mujeres que lo hicieron en términos de edad, etnia, grado de citología de referencia, grado de citología al inicio, tamaño de la lesión o impresión colposcópica. Sin embargo,<sup>21,8,5</sup> ;  $p = 0,004$ ) y no se había vacunado contra el VPH ( $X^2_{1, 3,9}$ ;  $p = 0,047$ ). Ninguna mujer fue diagnosticada con cáncer de cuello uterino durante el estudio.

De las 506 mujeres que completaron el protocolo de observación, 326 tenían regresión confirmada, 24 mujeres tenían regresión no confirmada (es decir, tuvieron su primera regresión en el seguimiento final de 24 meses) y 156 completaron con CIN3 (n = 128), adenocarcinoma in situ (n=2), o CIN2 persistente (n=26). De las mujeres con regresión confirmada, 309 (95%) mujeres tuvieron al menos 1 resultado histológico de NIC1 o menos para confirmar la regresión. A las 17 (5%) mujeres restantes no se les tomó biopsia pero no se les hizo ninguna lesión visible y la opinión colposcópica fue normal y la citología de bajo grado o normal.



Esto implica que la probabilidad de regresión confirmada es del 53 % (326 de 615; IC del 95 %, 49 %–57 %) en todas las mujeres inscritas y, cuando se imputaron los datos faltantes, se estima que el 64 % de las mujeres (95 % IC, 60%–68%) habría experimentado una regresión. De acuerdo con esta estimación, se observó una regresión de las lesiones en el 64 % (326 de 506; IC del 95 %, 60–69 %) de las mujeres que completaron el protocolo de observación.

[Tabla 2](#) muestra el análisis no ajustado (univariable) y ajustado (multivariable) de las variables clínicas y demográficas al inicio del estudio y la posibilidad de tener una regresión confirmada dentro de los 24 meses. Se imputaron los datos iniciales faltantes y los resultados de las mujeres que no completaron el protocolo de manejo observacional. En el nivel univariable, la impresión colposcópica normal o de bajo grado, el tamaño de la lesión más pequeño, el último año de diagnóstico, la citología inicial normal o de bajo grado, el tipo de hrHPV (es decir, VPH 16 negativo), no fumadores y la citología de referencia de bajo grado fueron todos asociados con una mayor probabilidad de tener una regresión confirmada dentro de los 24 meses. El estado del VPH 18 no afectó la probabilidad de regresión pero, debido a su rareza, este estudio probablemente no tuvo suficiente poder estadístico para este análisis. La expresión de p16 no afectó la probabilidad de regresión ( $p < 0,001$ ). Las medidas iniciales asociadas con una mayor probabilidad de regresión fueron (1) impresión colposcópica normal o de bajo grado (13 % más de probabilidad de regresión que las mujeres con una impresión colposcópica CIN2 y 27 % más de probabilidad de regresión que las mujeres con una impresión colposcópica CIN3), (2) año posterior al diagnóstico (6 % más de probabilidad por año), (3) citología normal o de bajo grado (15 % más de probabilidad de regresión que las mujeres con citología de alto grado) y (4) no fumadoras (15 % más alta probabilidad de regresión que los fumadores). Hubo pruebas débiles de la asociación entre no usar anticonceptivos orales combinados y una mayor probabilidad de regresión ( $p = 0,052$ ).

**Tabla 2 Análisis no ajustado (univariable) y ajustado (multivariable) de las variables clínicas y demográficas al inicio y la posibilidad de tener una regresión confirmada dentro de los 24 meses (datos faltantes imputados)**

TABLE 2

Unadjusted (univariable) and adjusted (multivariable) analysis of clinical and demographic variables at baseline and the chance of having confirmed regression within 24 months (missing data imputed)

Baseline variable	Unadjusted		Adjusted	
	Risk ratio (95% CI)	Pvalue	Risk ratio (95% CI)	Pvalue
Year	1.07 (1.03–1.11)	<.001	1.06 (1.01–1.11)	.025
Age	0.98 (0.94–1.02)	.310	0.97 (0.93–1.01)	.174
Ethnicity				
non-Māori, Pacific, Asian		.980		.478
Māori	0.95 (0.78–1.15)		0.92 (0.75–1.12)	
Pacific	0.88 (0.62–1.25)		0.86 (0.60–1.23)	
Asian	1.20 (0.93–1.55)		1.11 (0.86–1.43)	
Smoker				
No		.022		.038
Yes	0.83 (0.71–0.97)		0.85 (0.72–0.99)	
Quadrivalent HPV vaccine				
Not vaccinated		.661		.339
Vaccinated	1.04 (0.88–1.22)		0.92 (0.77–1.09)	
Combined oral contraceptive use				
No		.248		.052
Yes	0.93 (0.81–1.06)		0.88 (0.77–1.00)	
Parity				
0		.202		.256
≥1	0.88 (0.73–1.07)		0.89 (0.73–1.09)	
Referral cytology grade				
Low-grade		.028		.641
High-grade	0.87 (0.76–0.98)		0.96 (0.82–1.13)	
Colposcopic impression				
CIN1 or less		<.001		.020
CIN2	0.83 (0.73–0.95)		0.87 (0.75–1.01)	
CIN3	0.65 (0.48–0.90)		0.73 (0.53–1.00)	
Lesion size				
Small (<0.5 cm)		<.001		.200
Medium (0.5–2 cm)	0.81 (0.70–0.94)		0.91 (0.78–1.06)	
Large (>2 cm)	0.66 (0.42–1.02)		0.80 (0.52–1.23)	
Baseline cytology grade				
Low-grade or normal		.012		.026
High-grade	0.84 (0.73–0.96)		0.85 (0.73–0.99)	
Number of biopsies taken				
1		.793		.886
2	0.95 (0.83–1.10)		0.94 (0.82–1.07)	
≥3	1.02 (0.85–1.23)		1.05 (0.87–1.26)	

Sykes et al. Predicting regression of CIN2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

(continued)

TABLE 2

Unadjusted (univariable) and adjusted (multivariable) analysis of clinical and demographic variables at baseline and the chance of having confirmed regression within 24 months (missing data imputed) (continued)

Baseline variable	Unadjusted		Adjusted	
	Risk ratio (95% CI)	Pvalue	Risk ratio (95% CI)	Pvalue
High-risk HPV				
HPV 16 and 18 negative		.003		<.001
HPV 16 positive	0.65 (0.53–0.81)		0.69 (0.56–0.86)	
HPV 18 positive	0.97 (0.72–1.30)		1.00 (0.73–1.35)	
p16 positive				
p16 negative		.393		.587
p16 positive	0.91 (0.73–1.14)		0.93 (0.71–1.21)	

CI, confidence interval; CIN2, cervical intraepithelial neoplasia grade 2; HPV, human papillomavirus.

Sykes et al. Predicting regression of CIN2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol* 2022.


IC : intervalo de confianza; CIN2 , neoplasia intraepitelial cervical grado 2; VPH , virus del papiloma humano.

Sykes et al. *Predicción de regresión de CIN2 en mujeres menores de 25 años. Soy J Obstet Gynecol* 2022 .

Teniendo en cuenta las 2 variables iniciales más fuertemente asociadas con una mayor probabilidad de regresión (es decir, VPH 16 negativo e impresión colposcópica normal o de bajo grado), cuando se imputaron los datos faltantes, el 79 % (IC 95 %, 73 %–85 %) de las mujeres con estos atributos habían confirmado la regresión dentro de los 2 años. Los cocientes de riesgos univariados asociados con la posibilidad de regresión fueron muy similares, ya sea que se excluyeron o imputaron los datos faltantes ( [Tabla complementaria](#) ).

De las 289 mujeres que completaron el protocolo de manejo observacional y que se sometieron a la prueba del genotipo hrHPV en la visita inicial, a 281 (97 %) se les repitió la prueba del genotipo hrHPV en los primeros 6 meses de seguimiento. De las 62 mujeres que dieron positivo para el VPH 16 en la visita inicial y que se sometieron a pruebas de genotipo repetidas, 46 (74 %) seguían siendo positivas para el VPH 16 a los 6 meses. De estas 46 mujeres con infecciones persistentes por VPH 16, 15 (33 %) tuvieron regresión confirmada o no confirmada dentro de los 2 años y 31 (67 %) fueron diagnosticadas con adenocarcinoma in situ, CIN3 o tenían CIN2 persistente a los 24 meses. Por el contrario, el 100 % (9 de 9) de las mujeres que dieron positivo para el VPH 16 en la visita inicial, pero no se les detectó el VPH de alto riesgo a los 6 meses, habían confirmado la regresión dentro de los 2 años.

## Discusión

### Hallazgos principales

Este estudio confirma que las lesiones diagnosticadas como CIN2 por biopsia dirigida por colposcopia, si se observan, tienen una historia natural variada, pero la mayoría de las lesiones CIN2 en mujeres jóvenes retrocederán dentro de los 24 meses sin tratamiento destructivo. Las lesiones CIN2 retrocedieron a CIN1 o a la normalidad en el 53 % de todas las mujeres inscritas en el estudio, en el 64 % de las mujeres que completaron el protocolo de observación y en el 64 % (95 % IC, 60–68 %) de las mujeres cuando faltaban datos de resultados fueron imputados.

En este estudio, la detección de HPV 16 fue el factor más fuertemente asociado con la persistencia de lesiones de alto grado. Los factores iniciales independientes asociados con una mayor probabilidad de regresión fueron la impresión colposcópica de una lesión de bajo grado o una zona de transformación normal, el año posterior al diagnóstico, la citología de bajo grado o normal en la visita de colposcopia inicial y no ser fumador.

### Resultados en contexto

Este estudio abordó directamente la falta de datos prospectivos sobre el manejo observacional de CIN2 en mujeres menores de 25 años y la incapacidad para predecir el resultado que se identificó en una revisión sistemática realizada por Tainio et al.<sup>21</sup>

Es biológicamente plausible que diferentes genotipos de VPH estén asociados con diversos riesgos de regresión. Las infecciones por VPH asociadas con anomalías citológicas remiten con frecuencia y anteriormente se han informado diversos riesgos de progresión a cáncer invasivo y anomalías de alto grado.<sup>29,30</sup>

Hay información limitada con respecto a la probabilidad de regresión de CIN2 en relación con el genotipo de VPH. Ha habido 3 grandes estudios prospectivos sobre el manejo observacional de CIN2<sup>16,31,32</sup>

En el primer estudio en el que se analizaron los resultados de 95 mujeres (edad media, 20,4 años) que se sometieron a un tratamiento conservador de CIN2, una infección por VPH 16 o 18 en el momento del diagnóstico se asoció marginalmente con una probabilidad reducida de regresión en un análisis multivariable (VPH 16 y 18 no se consideraron por separado en el análisis).<sup>16</sup>

En 2 estudios japoneses más recientes que analizan los resultados de 231 mujeres (edad media, 44 años)<sup>32</sup> y 93 mujeres (edad media, 37,1 años),<sup>31</sup> respectivamente, una infección por VPH 16 se asoció con una mayor probabilidad de progresión.

Quizás no sea sorprendente que las mujeres con una impresión colposcópica de bajo grado en el momento de la colposcopia inicial tengan más probabilidades de regresión, quizás porque estas lesiones fueron en gran parte de bajo grado con CIN2 focal desde el principio. Esto probablemente refleja la heterogeneidad de las lesiones con un diagnóstico CIN2 en la biopsia colposcópica.

El año posterior del diagnóstico se asoció con una mayor probabilidad de regresión en nuestra población de estudio. Nuestra hipótesis es que esto se debe en gran medida a la reducción de la positividad del VPH 16 con el tiempo. La determinación del genotipo del VPH no se realizó regularmente antes de 2013 y el año posterior del diagnóstico puede ser un indicador de la probabilidad de positividad para el VPH 16 entre mujeres sin determinación del genotipo del VPH.

### **Implicaciones clínicas**

Desde una perspectiva clínica, podemos estar seguros de que las mujeres menores de 25 años con CIN2 tienen una alta probabilidad de regresión y pueden ser manejadas mediante observación. Ahora también podemos ofrecer más información sobre las posibilidades de regresión en función de una serie de indicadores comúnmente identificados. El más importante de estos predictores es la presencia o ausencia de positividad para el VPH 16. Esta investigación se aplica solo a mujeres que cumplen los criterios de inclusión de este estudio y los hallazgos no deben extrapolarse a otras mujeres, por ejemplo, mujeres jóvenes con CIN3 o mujeres mayores de 25 años con CIN2.

### **Implicaciones de la investigación**

Este estudio confirma la considerable tasa de regresión de CIN2 e informa sobre medidas clínicas y pruebas de laboratorio ampliamente utilizadas que pueden servir como predictores de regresión. Hay motivos para creer que se puede obtener más información predictiva investigando otros biomarcadores, como la metilación del ADN o los marcadores de la respuesta inmunitaria. En este estudio, solo se utilizó la genotipificación parcial del VPH. También es probable que los genotipos de VPH de alto riesgo distintos del VPH 16 y 18 puedan estar asociados con una historia natural variada, y un análisis futuro mediante la ampliación de la genotipificación puede ser útil. Actualmente, estas pruebas no se usan mucho y esperamos con interés los resultados de las investigaciones en curso.

### **Fortalezas y limitaciones**

Este es el estudio multicéntrico prospectivo informado más grande sobre el manejo observacional de CIN2 en mujeres jóvenes. Debido a que los criterios de ingreso y el protocolo de seguimiento estaban bien definidos, los resultados de este estudio pueden considerarse indicadores importantes de resultados probables en mujeres con CIN2 que cumplen los criterios de inclusión y tienen una estrategia de manejo similar.

Este estudio tiene una serie de limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Por ejemplo, existen cuestiones importantes en torno al diagnóstico histológico de CIN2 y la definición de regresión. Todas las mujeres tenían un diagnóstico histológico de CIN2 a partir de una biopsia dirigida por colposcopia. Todas las biopsias fueron revisadas por patólogos ginecólogos experimentados (que participan regularmente en reuniones multidisciplinarias de revisión de patología de colposcopia) y nuestra experiencia con informes cruzados de muestras sugiere un alto grado de acuerdo entre los patólogos involucrados. Sin embargo, el error interobservador e intraobservador en el informe de CIN2 es bien reconocido.<sup>6, 7, 8</sup>

También hay buena evidencia de que el diagnóstico histológico mediante biopsia en sacabocados dirigida colposcópicamente está limitado por el error de muestreo.<sup>33, 34</sup>

Reconocemos que esto significa que aunque las mujeres de este estudio tenían lesiones que la mayoría de los patólogos habrían descrito como HSIL, habría cierto grado de heterogeneidad. Este estudio adoptó un enfoque pragmático al confiar en el informe de los patólogos de la misma manera que un colposcopista tendría que manejar a un paciente en la práctica clínica normal. Es de destacar que en otro estudio observacional de mujeres con CIN2, las mujeres para las que hubo discordancia entre los patólogos tuvieron una historia natural similar a aquellas para las que hubo concordancia.<sup>16</sup>

En este estudio, observamos que a pesar de la revisión patológica experta, p16 se informó como negativo en el 10% de las lesiones. Esto plantea la posibilidad de sobrediagnóstico en estas mujeres. Sin embargo, en una proporción de mujeres, p16 se realizó en la revisión patológica y las lesiones pequeñas pueden haber estado mal representadas en las secciones histológicas posteriores y, lo que es más importante, p16 no predijo el resultado. Se reconoce que un diagnóstico posterior de CIN3 o una regresión a CIN1 puede reflejar, hasta cierto punto, variaciones en el muestreo y el informe en lugar de una verdadera progresión o regresión.

También es importante reconocer que a las mujeres de este estudio se les recomendó someterse a una biopsia colposcópica cada 6 meses. Aunque hay alguna evidencia de que las tasas de regresión en las lesiones que han sido biopsiadas no difieren de las lesiones que no han sido biopsiadas,<sup>35, 36</sup> no podemos descartar que las biopsias hayan podido influir en la historia natural de la enfermedad.

Además, hay algunas lagunas en los datos. Por ejemplo, la genotipificación parcial del VPH no estuvo disponible en la visita inicial para 273 (44 %) mujeres, generalmente porque la muestra de citología se había descartado antes de la inscripción en el estudio. En los análisis univariados y multivariados, se imputaron los datos faltantes. Sin embargo, cabe señalar que los cocientes de riesgos univariados asociados con la probabilidad de regresión fueron muy similares, ya sea que se excluyeran o imputaran los datos faltantes ( [Tabla complementaria](#) ). Por lo tanto, parece que los datos faltantes fueron en gran parte aleatorios y no introdujeron un sesgo sustancial.

Es importante reconocer que no todas las mujeres elegibles participaron en el estudio y, además, algunas mujeres no completaron el protocolo de observación. En este estudio, las mujeres que no completaron el protocolo tenían más probabilidades de ser fumadoras y menos probabilidades de haberse vacunado contra el VPH. Las mujeres que no participaron en el estudio pueden haber tenido un perfil de riesgo diferente al de las que sí lo hicieron. Esta es una fuente potencial de sesgo y, por lo tanto, debe reconocerse que cada población es única y que los resultados pueden variar entre poblaciones y que cada paciente debe tratarse de manera individual. Casi todas las mujeres procedían de Nueva Zelanda. Estudios del genotipo del VPH<sup>37,38</sup>

sugieren que la historia natural del cáncer de cuello uterino y las lesiones intraepiteliales del cuello uterino son similares entre los países; sin embargo, no podemos excluir la variación regional fuera de Nueva Zelanda debido a las estadísticas de población y las prácticas de informes de colposcopia y patología.

## **Conclusiones**

Este estudio mostró que la mayoría de las mujeres menores de 25 años con CIN2 comprobada por biopsia regresarán a CIN1 o normal sin tratamiento destructivo. Aunque el genotipo de hrHPV determinado en el momento de la colposcopia inicial es de suma importancia, la impresión colposcópica, el grado de citología en la visita de colposcopia inicial y el tabaquismo también tienen valor pronóstico.

**Fuente:**

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)01006-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)01006-1/fulltext)

<https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2821%2901006-1>

**Expresiones de gratitud**

Nos gustaría agradecer a las mujeres que participaron en este ensayo y a los investigadores del sitio y a las enfermeras de investigación por su papel en la recopilación de datos.

**Declaración de uso compartido de datos de los autores**

- **1.**

¿Estarán disponibles los datos de los participantes individuales (incluidos los diccionarios de datos)?

- Sí, los datos anónimos relevantes del nivel del paciente estarán disponibles a pedido razonable.

- **2.**

¿Qué datos en particular se compartirán?

- Datos de nivel de paciente anonimizados.

- **3.**

¿Qué otros documentos estarán disponibles?

- Protocolo de estudio
- Plan de Análisis Estadístico
- Formulario de consentimiento
- Hoja de información

- **4.**

¿Cuándo estarán disponibles los datos (fechas de inicio y finalización)?

- 1 de enero de 2020–31 de diciembre de 2025.

- **5.**

¿Según qué criterios de acceso se compartirán los datos (incluso con quién, para qué tipos de análisis y mediante qué mecanismo)?

- Previa solicitud al autor principal, se otorgará acceso a los datos anónimos a nivel de paciente a los investigadores para validar o replicar los análisis.

## Materiales complementarios

Tabla Suplementaria Análisis univariable de variables clínicas y demográficas al inicio y la posibilidad de tener una regresión confirmada dentro de los 24 meses comparando los cocientes de riesgo cuando los datos faltantes fueron excluidos (caso completo) o imputados (imputación múltiple)

SUPPLEMENTAL TABLE							
Univariable analysis of clinical and demographic variables at baseline and the chance of having confirmed regression within 24 months comparing risk ratios when missing data were excluded (complete case) or imputed (multiple imputation)							
Baseline variable	Complete case (n=506) <sup>a</sup>			Complete case Risk ratio (95% CI)	Pvalue	Multiple imputation	
	Total n	Confirmed regression n	%			Risk ratio (95% CI)	Pvalue
Year				1.07 (1.03–1.12)	<.001	1.07 (1.03–1.11)	<.001
Age				0.97 (0.93–1.02)	.22	0.98 (0.94–1.02)	.310
Ethnicity							
non-Māori, Pacific, or Asian	378	242	64.0		.239		.980
Māori	75	45	60.0	0.96 (0.79–1.16)		0.95 (0.78–1.15)	
Pacific	23	12	52.2	0.76 (0.51–1.14)		0.88 (0.62–1.25)	
Asian	20	16	80.0	1.33 (1.09–1.63)		1.20 (0.93–1.55)	
Smoker							
No	353	238	67.4		.015		.022
Yes	140	78	55.7	0.83 (0.70–0.97)		0.83 (0.71–0.97)	
Quadrivalent HPV vaccine							
Not vaccinated	140	95	67.9		.854		.661
Vaccinated	166	111	66.9	0.98 (0.84–1.15)		1.04 (0.88–1.22)	
Combined oral contraceptive use							
No	268	179	66.8		.249		.248
Yes	236	146	61.9	0.92 (0.81–1.05)		0.93 (0.81–1.06)	
Parity							
0	421	276	65.6		.211		.202
1	84	49	58.3	0.89 (0.73–1.08)		0.88 (0.73–1.07)	
Referral cytology grade							
Low	209	147	70.3		.019		.028
High	297	179	60.3	0.86 (0.75–0.97)		0.87 (0.76–0.98)	
Colposcopic impression							
CIN1 or less	224	163	72.8		<.001		<.001
CIN2	238	142	59.7	0.82 (0.72–0.93)		0.83 (0.73–0.95)	
CIN3	43	20	46.5	0.64 (0.46–0.89)		0.65 (0.48–0.90)	
Lesion size							
Small (<0.5 cm)	209	153	73.2		.001		<.001
Medium (0.5–2 cm)	166	96	57.8	0.79 (0.68–0.92)		0.81 (0.70–0.94)	
Large (>2 cm)	20	9	45.0	0.61 (0.38–1.00)		0.66 (0.42–1.02)	
Baseline cytology grade							
Low	178	128	71.9		.014		.012
High	206	124	60.2	0.84 (0.72–0.96)		0.84 (0.73–0.96)	



**SUPPLEMENTAL TABLE**

**Univariable analysis of clinical and demographic variables at baseline and the chance of having confirmed regression within 24 months comparing risk ratios when missing data were excluded (complete case) or imputed (multiple imputation) (continued)**

Baseline variable	Complete case (n=506) <sup>a</sup>			Complete case		Multiple imputation	
	Total n	Confirmed regression n	%	Risk ratio (95% CI)	Pvalue	Risk ratio (95% CI)	Pvalue
<b>Number of biopsies taken</b>							
1	184	121	65.8		.539		.793
2	243	151	62.1	0.94 (0.82–1.09)		0.95 (0.83–1.10)	
>3	79	54	68.4	1.04 (0.86–1.24)		1.02 (0.85–1.23)	
<b>High-risk HPV</b>							
HPV 16 and 18 negative	201	146	72.6		<.001		.003
HPV 16 positive	66	30	45.5	0.63 (0.48–0.83)		0.65 (0.53–0.81)	
HPV 18 positive	23	14	60.9	0.95 (0.69–1.30)		0.97 (0.72–1.30)	
<b>p16 positive</b>							
No	29	21	72.4		.347		.393
Yes	251	160	63.8	0.87 (0.68–1.11)		0.91 (0.73–1.14)	

CI, confidence interval; CIN2, cervical intraepithelial neoplasia grade 2; HPV, human papillomavirus.

<sup>a</sup> Includes the 506 women who completed the observational management protocol. Numbers may not add to 506 because of missing data.

Sykes et al. Predicting regression of CIN2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

IC : intervalo de confianza; CIN2 , neoplasia intraepitelial cervical grado 2; VPH , virus del papiloma humano.

Sykes et al. Predicción de regresión de CIN2 en mujeres menores de 25 años. *Soy J Obstet Gynecol* 2022 .

**a - Incluye a las 506 mujeres que completaron el protocolo de manejo observacional. Es posible que los números no sumen 506 debido a la falta de datos.**

**Referencias**

1. Mccredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205–42.
3. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. *Br J Cancer* 2014;110:1841–6.
4. Lewis H, Baker S, Kaminetska Z. Cervical screening in New Zealand: A brief statistical review of the first decade. 2005. Available at: <https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/ncspstatistical-review.pdf>. Accessed July 23, 2014.
5. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
6. Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, et al. The interpretive variability of cervical biopsies and its relationship to HPV status. *Am J Surg Pathol* 2015;39:729–36.
7. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805–15.
8. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009;132:125–32.

9. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl5):F24–33.
10. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186–92.
11. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113:18–25.
12. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20: 269–74.
13. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:141. e1–6.
14. Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23: 230–6.
15. Discacciati MG, De Souza CA, D’otavianno MG, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155:204–8.
16. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116: 1373–80.
17. Guedes AC, Brenna SM, Coelho SA, Martinez EZ, Syrjänen KJ, Zeferino LC. p16(INK4a) Expression does not predict the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17: 1099–103.
18. Mcallum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:478. e1–7.
19. Munro A, Powell RG, A Cohen P, et al. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18e24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:291–8.
20. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Siebers AG, Bentley J. Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years—a population-based study. *Gynecol Oncol* 2019;152:82–6.
21. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
22. Macdonald M, Smith JHF, Tidy JA, Palmer JE. Conservative management of CIN2: National Audit of British Society for Colposcopy and Cervical Pathology members’ opinion. *J Obstet Gynaecol* 2018;38:388–94.
23. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the
23. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46.
24. Sykes P, Innes C, Harker D, et al. Observational management of CIN 2 in young women: A prospective multicenter trial. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:343–7.
25. National Screening Unit, Ministry of Health. Guidelines for cervical screening in New Zealand. 2008. Available at: <https://www.nsu.govt.nz/publications/guidelines-cervical-screeningnew-zealand>. Accessed Jan 9, 2020.
26. Creighton P, Lew JB, Clements M, et al. Cervical cancer screening in Australia: modelled evaluation of the impact of changing the recommended interval from two to three years. *BMC Public Health* 2010;10:734.
27. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30: 377–99.
28. Rubin D. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 1987.
29. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015;137:47–54.
30. Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14- year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* 2015;136: 1171–80.

31. Okadome M, Saito T, Tanaka H, et al. Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40: 561–9.
32. Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, et al. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer* 2013;132: 327–34.
33. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:180–8.
34. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430–4.
35. Munk AC, Kruse AJ, van Diermen B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress. *APMIS* 2007;115: 1409–14.
36. Gitsch G, Kainz C, Reinthaller A, Tatra G, Breitenecker G. [Mild cervix dysplasia: does diagnostic biopsy have a “therapeutic” effect?]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51: 806–8.
36. Gitsch G, Kainz C, Reinthaller A, Tatra G, Breitenecker G. [Mild cervix dysplasia: does diagnostic biopsy have a “therapeutic” effect?]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51: 806–8.
37. Sykes P, Gopala K, Tan AL, et al. Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage 1b or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis* 2014;14:374.
38. Simonella LM, Lewis H, Smith M, Neal H, Bromhead C, Canfell K. Type-specific oncogenic human papillomavirus infection in high grade cervical disease in New Zealand. *BMC Infect Dis* 2013;13:114.

Author and article information From the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Otago, Christchurch, New Zealand (Drs Sykes, Simcock, and Innes and Ms Harker); Christchurch Women’s Hospital, Canterbury District Health Board, Christchurch, New Zealand (Drs Sykes and Simcock); Biostatistics and Computational Biology Unit, University of Otago, Christchurch, New Zealand (Dr Williman); Department of Pathology, University of Otago, Christchurch, New Zealand (Dr Whitehead); Canterbury Health Laboratories, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand (Drs Whitehead and Griend); Centre for Women’s Health Research, Victoria University of Wellington, Wellington, New Zealand (Dr Lawton); Department of Pathology, University of Otago, Dunedin, New Zealand (Dr Hibma); Southern Community Laboratories, Dunedin, New Zealand (Dr Fitzgerald); Women’s Health Service, Waikato District Health Board, Hamilton, New Zealand (Dr Dudley); Gynaecology Services, Southern District Health Board, Dunedin, New Zealand (Dr Petrich); National Women’s Health, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand (Drs Eva, Bergzoll, and Sadler); Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand (Dr Kathuria); Waitemata District Health Board, Auckland, New Zealand (Dr McPherson); Capital and Coast District Health Board, Wellington, New Zealand (Dr Tristram); Obstetrics and Gynaecology Services, Southland Hospital, Invercargill, New Zealand (Dr Faherty); Northland District Health Board, Whangarei, New Zealand (Dr Hardie); MidCentral District Health Board, Palmerston North, New Zealand (Dr A Robertson); Grey Base Hospital, Greymouth, New Zealand (Dr V Robertson); Chris O’Brien Lifehouse, Camperdown, Sydney, Australia (Dr Pather); Central Clinical School, University of Sydney, Sydney, Australia (Dr Pather); The Royal Women’s Hospital, Melbourne, Australia (Dr Wrede); Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Australia (Dr Wrede); Nelson Marlborough District Health Board, Nelson, New Zealand (Drs Gastrell and Fentiman); Bay of Plenty District Health Board, Tauranga, New Zealand (Dr John); Hawke’s Bay District Health Board, Hastings, New Zealand (Dr White); South Canterbury District Health Board, Timaru, New Zealand (Dr Parker); and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand (Dr Sadler). Received April 8, 2021; revised Aug. 17, 2021; accepted Sept. 8, 2021. G.F. is a retired fellow of the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. P.H.S. and B.J.S. report receiving research grants from the Health Research Council of New Zealand and Cancer Society of New Zealand. C.R.I. reports receiving nonfinancial support from Seqirus (NZ) Ltd. M.H. reports