

Trabajos Originales

El método CONO-UC: un protocolo integrado de toma de decisión y manejo de lesiones pre-invasoras del cuello uterino útil para especialistas jóvenes.

Mauricio A. Cuello¹; María E. Espinosa¹; Elisa Orlandini¹; Du Y. Hwang¹

¹ División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Precis: El método CONO-UC combina una escala que pondera las herramientas diagnósticas y estandariza el tratamiento de las NIE2+, minimizando el riesgo de manejo inadecuado por parte de especialistas jóvenes.

RESUMEN

Objetivos: En la actualidad, existe una alta tasa de sobre-tratamiento de lesiones precursoras cervicales, la cual, en su causalidad, depende de la inexperiencia del operador que toma las decisiones. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un método estandarizado de ponderación/juicio de variables diagnósticas y tratamiento útiles de ser usadas por especialistas jóvenes a fin de minimizar el riesgo de manejo inadecuado.

Materiales y métodos: Se incluyeron 471 pacientes referidos por citología anormal y tratados mediante asa de LEEP. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las relaciones de probabilidad para el diagnóstico de NIE2+ para cada uno de los métodos de diagnóstico. A cada residente se le enseñó un protocolo estandarizado de tratamiento mediante asa. Una vez identificados los mejores predictores, se construyó una escala de puntaje que ponderaba las variables y se definió mediante curva ROC el mayor punto de corte para la predicción de NIE2+. Las diferencias entre los grupos se compararon mediante Chi-cuadrado, ANOVA o t-test. Se construyó curva de fallas mediante el método de 1-Kaplan Meier.

Resultados: La prevalencia de NIE2+ en esta cohorte fue 66%. La concordancia entre las pruebas diagnósticas fue baja, teniendo la colposcopia el peor valor predictivo positivo y el mayor riesgo de sobre-tratamiento. Para la escala de puntaje se incluyeron la edad, la citología, la colposcopia (estratificación basada en la extensión de compromiso por cuadrantes), la biopsia por mascada y la concordancia entre pruebas diagnósticas. Un puntaje ≥ 9 asociado al uso de un protocolo estandarizado, obtuvo tasas de sobre-tratamiento $<15\%$, de recurrencias de NIE2+ $<5\%$ a 5 años y una baja tasa de procedimientos sub-óptimos o con complicaciones ($<2\%$).

Conclusiones: El método CONO-UC al combinar un sistema de puntaje integrado (punto de corte) con un protocolo estandarizado de excisión, permite minimizar el riesgo de sobretratamiento o tratamiento inadecuado, por parte de especialistas jóvenes, de lesiones preinvasoras del cuello uterino, reduciendo además el número de procedimientos indicados innecesariamente y manteniendo una alta tasa de éxito terapéutico.

PALABRAS CLAVE: colposcopia, procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP), puntaje, neoplasia intraepitelial cervical (NIE), conización.

SUMMARY

Goals: Currently, there is a high rate of over-treatment of precursor cervical lesions, which, in their causality, depends on the inexperience of the decision-making operator. The objective of the present study was to develop a standardized method of weighting / judgment of diagnostic variables and treatment useful to be used by young specialists in order to minimize the risk of improper handling.

Materials and methods: We included 471 patients referred by abnormal cytology and treated by LEEP. Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios for the diagnosis of CIN2+ were calculated for each of the diagnostic methods. Each resident was taught a standardized protocol to carry out a LEEP procedure. Once the best predictors were identified, a scoring scale was constructed that weighted the variables and the best cut-off point for the prediction of CIN2+ was defined by ROC curve. Differences between groups were compared using Chi-square, ANOVA or t-test. Failure curves were built up using the 1-Kaplan Meier method.

Results: The prevalence of CIN2+ in this cohort was 66%. The agreement between the diagnostic tests was low, with colposcopy having the worst positive predictive value and the highest risk of over-treatment. Age, cytology, colposcopy (stratification based on the extent of compromise by quadrants), punch biopsy, and agreement between diagnostic tests were included for building the scoring scale. A score ≥ 9 in association with the use of a standardized protocol obtained rates of over-treatment $<15\%$, recurrences of CIN2+ $<5\%$ at 5-year follow-up and a low rate of suboptimal procedures or complications ($<2\%$).

Conclusions: The UC-CONE method, by combining an integrated scoring system with a standardized excision protocol, minimizes the risk of over-treatment or inadequate treatment of pre-invasive cervical lesions by young specialists, reducing the number of procedures indicated unnecessarily and maintaining a high rate of therapeutic success.

KEYWORDS: colposcopy, loop electrosurgical excision procedure (LEEP), scoring, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cone-biopsy.

INTRODUCCIÓN

A la fecha, las principales estrategias preventivas que han demostrado éxito en reducir las muertes por cáncer de cuello uterino son: 1) la implantación de políticas públicas de tamizaje mediante citología y 2) el tratamiento precoz de lesiones pre-invasoras con alto riesgo de progresión a cáncer (lesiones intra-epiteliales escamosas de alto grado, HGSIL o NIE2+). Por su parte, la vacuna contra el virus papiloma humano (VPH) ha mostrado resultados prometedores en la prevención de dichas lesiones, pero aún desconocemos el impacto que tendrá a largo plazo en reducir la mortalidad por cáncer [1].

En muchos países, entre ellos Chile, los programas de vacunación contra el VPH han comenzado recién a implementarse y, por ende, la mayoría de los esfuerzos aún se concentran en garantizar un manejo correcto de las lesiones pre-malignas detectadas mediante citología.

Una vez identificada una lesión, su manejo habitualmente, en muchos lugares, radica en ginecólogos jóvenes o con poca experiencia quienes se rigen por pautas o guías clínicas [2].

Estas directrices buscan garantizar un manejo estandarizado, y a la vez costo efectivo, en cualquier escenario de desempeño. Entre las consecuencias deseables de dicha estrategia está el acceso fácil de las pacientes al manejo de su condición, aún en lugares remotos. Sin embargo, entre los efectos indeseados, está el diagnóstico e interpretación erróneas de lesiones de bajo riesgo que terminan siendo sobre-tratadas por médicos que estiman, ante la duda, como demasiado riesgoso el ofrecerles sólo seguimiento [3, 4].

El contar con experiencia suficiente para evitar una interpretación incorrecta de las herramientas usadas para el diagnóstico, el sopesar debidamente las variables, y el tomar una decisión correcta sobre cuándo seguir o tratar, constituye una tarea difícil para muchos ginecólogos oncólogos y, por ende, más difícil

aún, para ginecólogos jóvenes quienes deben hacerse cargo de unidades de patología cervical en lugares remotos. Por lo tanto, poder contar con herramientas que faciliten la interpretación y ponderación de tales variables como de protocolos estandarizados de tratamiento, sin duda, ha de contribuir a mejorar la sensación de certidumbre de dichos médicos y a mejorar los resultados de calidad de tratamiento, más allá de la meta principal, e inicial, que es reducir las muertes por cáncer gracias al tratamiento de lesiones precursoras [5].

Hasta donde sabemos, los sistemas de puntaje, las directrices y recomendaciones existentes han sido diseñadas para identificar y describir mejor las lesiones en la colposcopia, a quién y cuándo referir, y cómo seguir y/o tratar [5-8]. Ninguno de ellos ha integrado los diferentes pasos del proceso a fin de maximizar el éxito global, tanto diagnóstico como terapéutico. Por lo tanto, decidimos revisar nuestra propia experiencia como centro formador de especialistas e investigar si era posible desarrollar un método que permitiera facilitar la interpretación de los exámenes y tratar adecuadamente lesiones pre-invasoras de cuello uterino, por parte de nuestros residentes en formación, método que posteriormente pudiesen aplicar en su escenario potencial de desempeño.

Material y métodos

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en una sola institución, de mujeres con lesiones cervicales pre-invasoras tratadas en la Red de Salud UC / Christus entre los años 2007 y 2014. Antes de someterse a cualquier procedimiento diagnóstico y/o terapéutico (biopsia por cascada o conización) todas las pacientes firmaron un consentimiento informado, aprobado por el comité de ética institucional. Este consentimiento permitía además la recolección de datos desde los registros electrónicos. Para garantizar el anonimato de la paciente, todos los datos fueron codificados.

Los criterios de inclusión al estudio incluyeron: 1) la referencia por citología alterada (con un intervalo <3 meses), el contar con evaluación completa de 3 pasos (citología/colposcopia/biopsia por cascada), el tratamiento con asa de LEEP y seguimiento citológico de al menos 6 meses (incluyendo al menos una citología post procedimiento terapéutico).

Los criterios de exclusión fueron: 1) recurrencia de lesión ya tratada, 2) procedimiento LEEP previo

(independiente de la causa) y 3) no contar seguimiento suficiente.

Los expedientes médicos se revisaron para recolección de datos demográficos (por ejemplo, edad), resultado de citología, colposcopia (impresión general, extensión de la lesión estimada por cuadrantes), de curetaje endocervical (ECC) y del informe de patología para la biopsia por cascada. También se recolectaron los informes de patología para la conización, las complicaciones derivadas del procedimiento con asa de LEEP, el tiempo de seguimiento y las eventuales recurrencias. Definimos como recurrencia una confirmación histológica de la enfermedad después de 6 meses.

En primer lugar, se calculó la sensibilidad (S), la especificidad (E), los valores predictivos positivos/negativos (VPP/VPN, respectivamente), las relaciones de verosimilitud positiva / negativa (LR+/LR-, respectivamente) para NIE2+ basado en 1) citología (estratificada como de bajo grado [LGISL] o lesiones de alto grado [HGISL] según sistema de Bethesda), 2) en la impresión a la colposcopia (estratificada por cuadrantes cervicales afectados por la enfermedad) y 3) en el resultado de la biopsia por cascada (NIE2+ o lesión menor). Los casos fueron además estratificados en función de la edad del paciente. Luego, se calculó la tasa de acuerdo entre las herramientas de diagnóstico, esto es el coeficiente kappa de Cohen (GraphPad, CA).

Durante todo el estudio, las indicaciones de excisión mediante asa electroquirúrgica o LEEP se limitaron a: 1) LGISL persistente por dos años, 2) sospecha de NIE2+ con discordancia entre citología, colposcopia e histología y 3) NIE2+ confirmada por biopsia por cascada. Contemporáneamente, se introdujo un protocolo de diez pasos para la realización del procedimiento de LEEP el cual fue enseñado y realizado por los residentes en formación.

Cada procedimiento fue supervisado por alguno de nuestros especialistas en oncología ginecológica. La tabla 1 resume los pasos básicos de este protocolo.

Identificados los mejores predictores, estos fueron puntuados, jerarquizados y en conjunto se estableció una escala de puntaje integrativa. Asignados los puntajes a cada caso, se llevó a cabo una regresión logística para ponderar el efecto de las variables incluidas en el modelo. Se construyó una curva ROC para identificar el punto de corte con mejor valor predictivo. Finalmente, se estimaron las probabilidades pre- y post-test.

La distribución de las características demográficas/clínicas se resumieron utilizando conteo

total y frecuencias (para variables categóricas), o medias y desviaciones estándar (para variables continuas). Las diferencias entre los grupos se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado, ANOVA o t-test. Las curvas de falla se calcularon mediante el método 1- Kaplan Meier. Se consideró como valor de significancia estadística un $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software JMP 13 (SAS, NC).

Resultados Durante el período de estudio, se reclutaron 471 pacientes tratadas por protocolo. La edad promedio fue de 37 ± 10 años (rango: 18-73, mediana: 36). Un 36%, 26%, 18%, 12%, 4% y 3% de los pacientes fueron referidos para HGSIL, LGISL, ASCUS, ASC-H, AGUS y cáncer, respectivamente. 50 pacientes se sometieron a ECC en ausencia de cualquier lesión detectable en colposcopia. Sólo 15 de ellos resultaron ECC+ (30%). En el 73% de los casos la decisión de realizar una biopsia excisional con asa se fundamentó en el diagnóstico histológico de NIE2+ según biopsia por mascada. Como se observa en el modelo ajustado de la figura 1, la probabilidad de encontrar NIE2+ aumentó con la edad. Sin embargo, la mayoría de los casos se concentraron entre los 27 y 40 años de edad. La prevalencia de NIE2+ fue significativamente mayor bajo los cuarenta. Una citología de HGISL también se asoció a una prevalencia de NIE2+ significativamente mayor comparado con LGISL (Tabla 2).

Como se representa en el diagrama de la figura 2, la extensión en cuadrantes de la lesión a correlacionarse con la aparición de anomalías vasculares dentro de la lesión. Como se muestra en la misma figura, las lesiones con extensión o tamaño más allá de dos cuadrantes tuvieron mayor prevalencia de NIE2+. La precisión para confirmar o descartar lesiones NIE2+ de la biopsia por mascada fue del 72,4% (Tabla 2). La concordancia entre las pruebas de diagnóstico fue baja (Tabla 3), medido por el coeficiente kappa. Para construir la escala de puntaje, evaluamos todas las posibles combinaciones de resultado que estas tres pruebas de diagnóstico (citología, colposcopia, biopsia) pueden generar y calculamos la S, E, VPN, VPP, LR- y LR+. En las tablas 4 y 5 se muestran los valores calculados, la probabilidad de NIE2+ y el riesgo de sobre-tratamiento para cada una de las ocho combinaciones posibles.

En pocas palabras, el mayor riesgo de sobre-tratamiento se observó cuando el tamaño de la lesión (en cuadrantes) fue la única prueba que fundamentó la sospecha de NIE2+ (85% de riesgo). Por el contrario, cuando acuerdo entre las herramientas de

diagnóstico, este riesgo disminuye a sólo el 16%. Para asignar el puntaje a cada variable incluida en el modelo, se realizaron diferentes regresiones logísticas, incluyendo y excluyendo secuencialmente las siguientes variables: 1) edad (estratificada o no), 2) diagnóstico citológico, 3) impresión a la colposcopia, 4) diagnóstico histológico según biopsia por mascada y 5) el nivel de concordancia entre las herramientas de diagnóstico. En la tabla 6, se muestran las variables incluidas en el modelo y el puntaje ponderado para cada una de ellas. Considerando los posibles valores, el puntaje pudo oscilar entre 1 y 16. En esta cohorte, la puntuación media fue $9,6 \pm 3,8$ (mediana: 10, rango: 15). Una vez realizado, se ajustó el modelo para predecir NIE2+ (figura 3A), se calculó la predicción inversa para NIE1 (por ejemplo, un puntaje de 14 se asocia a un 10% de probabilidad de NIE1, 95% CI: 13,1-15,9), y se construyó una curva ROC para identificar el mejor puntaje de corte. Como se muestra en la figura 3B, el AUC fue de 0,77 y el mejor corte un puntaje de 9. Después, comparamos S, E, VPP, VPN, LR+, LR- y la concordancia entre diferentes puntajes y las herramientas diagnósticas comunes utilizadas para predecir CIN2+. En base a esta cohorte y usando un puntaje de corte de 9, si lo probamos en 1.000 personas, la razón de probabilidad pre-test de 1.941 aumentaría a post-test 3,98 (probabilidad pre-test x LR+: 2,1). En suma, se duplica la chance de identificar una NIE2+.

En términos de tratamiento, el 91,5% de los procedimientos fueron realizados por residentes. El tiempo promedio para realizar el procedimiento de LEEP fue $17,8 \pm 7,3$ min (mediana: 15). En el 86% de los casos se prefirió el asa triangular, con tamaño y profundidad ajustados al tipo de zona de transformación y las características de la lesión. El 89% de los procedimientos se realizaron bajo anestesia (propofol/para-cervical) según el deseo de la paciente y administrado por el anesthesiólogo. No hubo complicaciones intraoperatorias importantes, excepto dos casos que se sometieron a revisión postoperatoria inmediata debido a sangrado del lecho quirúrgico; ambos casos tratados con fulguración y taponamiento transitorio. No se requirió el uso de transfusiones. Además, hubo tres casos de sangrado tardío, entre 7 y 14 días después de la cirugía, todos manejados con taponamiento. No se registraron infecciones. A largo plazo hubo tres casos de estenosis cervical tratados con dilatadores. En conjunto, la tasa de complicaciones fue $< 1,7\%$.

Como se muestra en la figura 4, el porcentaje de fallas fue <5% a los 5 años de seguimiento.

Discusión

La decisión de tratar u ofrecer seguimiento a una paciente con una citología anormal, particularmente ante la sospecha de NIE2+, se sustenta en la mayoría de los casos en el informe de la biopsia por cascada que ha sido guiada por el hallazgo de una lesión acetoblancas en la colposcopia [1, 7, 9]. Las principales limitaciones durante el proceso de diagnóstico cuando nos enfrentamos a una citología alterada son 1) la interpretación correcta de los hallazgos a la colposcopia y 2) el muestreo apropiado de cualquier lesión sospechosa.

De hecho, la ausencia de una lesión que explique una citología alterada aumenta el riesgo de mal diagnóstico y sobre-tratamiento, a pesar de la adición de ECC o el uso de biopsias al azar [10, 11]. El estándar de oro para indicar una conización, lo constituye la confirmación histológica de NIE2+. Sin embargo, existen otras instancias donde la conización puede ser indicada, en particular, cuando existe discordancia entre las herramientas de diagnóstico [2, 8]. En esta serie solo en un 73% de los casos, la indicación se sustentó en la confirmación histológica. En el resto de los casos, 27%, predominó la discordancia entre métodos diagnósticos. Tal como lo mostramos en los resultados, para este grupo de pacientes, el riesgo de sobre-tratamiento aumenta significativamente dependiendo del valor comparativo y subjetivo que el médico da a la citología versus colposcopia. De acuerdo con esta serie, el basar la decisión solamente en la colposcopia aumenta significativamente la chance de sobretratamiento.

De hecho, si nos basáramos sólo en ella, el riesgo de sobre-tratamiento podría ser cercano al 80%. Cuando se combina la citología alterada con una colposcopia que muestra lesión, la chance de sobre-tratamiento dependerá de la extensión que la lesión tenga en la colposcopia y de si ésta se extiende o no al canal endocervical (lo cual puede hacer subestimar el tamaño real que la lesión tendría). El rango de sobre-tratamiento en tal escenario, sin biopsia confirmatoria, podría oscilar entre 50% y 85%. Esto contrasta significativamente con la probabilidad de sobre-tratamiento, en presencia de biopsia confirmatoria, donde el riesgo se reduce a menos del 25%, y a menos del 15% cuando existe concordancia entre métodos diagnóstico. Este último porcentaje de no encontrar lesión en el cono, aunque pareciera elevado, pudiese explicarse ya sea por la remoción

completa de la lesión mediante la biopsia por cascada y/o por la inducción de regresión, secundaria a la inflamación que genera la biopsia misma, y desaparición de la lesión precursora residual durante el período de reparación previo a efectuar la conización. Podría así especularse que, una biopsia por cascada puede tener algún impacto en la progresión y/o regresión de lesiones. Esto resulta relevante al momento de decidir tratamiento por NIE2 en pacientes jóvenes, sin paridad y constituiría un argumento para plantear seguimiento en casos específicos.

El reconocimiento por parte del médico de sus propias limitaciones en la interpretación de los exámenes resulta esencial en pos de disminuir el exceso de sobretratamiento (o de seguimientos mal indicados). Esto se ha vuelto cada vez más importante con la creciente conciencia de la morbilidad relacionada con el embarazo asociada con procedimientos del tipo excisional [12]. Un meta-análisis reciente mostró que la alta sensibilidad observada con biopsias por cascada, obtenida desde todos los estudios, es probablemente el resultado de sesgo de verificación [13]. En la mayoría de estos estudios, la mayoría de las mujeres inscritas tenían biopsias por cascada positivas. La agrupación de los cuatro estudios en los que se realizó la conización inmediatamente después de la biopsia por cascada y donde el porcentaje de biopsias por cascada positivas fue considerablemente menor, derivó en una sensibilidad del 81,4% y una especificidad del 63,3% [13]. A pesar de la mejora obtenida con la introducción de la terminología internacional de la colposcopia y la patología cervical en términos de acuerdo entre la impresión a la colposcopia y el diagnóstico histológico [14], el número de sobrevaloración del diagnóstico colposcópico sigue siendo alto, alrededor del 20% [15]. Esto es independiente de la experiencia del examinador [15]. Resultados similares se han encontrado utilizando el Swede [16] o Reid puntuaciones [17, 18]. Tales inexactitudes, sumado a las limitaciones de interpretación o ponderación del operador, han hecho reconsiderar y reflotar las indicaciones y el uso de nuevas modalidades de terapia no excisional particularmente en mujeres nuligestas. No cabe duda de que 'tratar es mejor que no tratar' cuando se trabaja en lugares donde el acceso a la atención médica es limitado. Esa premisa es siempre válida en los países de bajos ingresos y justifica privilegiar la estrategia de "ver y tratar" (del inglés 'see and treat') [17, 19]. Sin embargo, en países como Chile, donde el tamizaje y el tratamiento es

ampliamente accesible, el umbral de éxito debe ser mayor y debemos lograr el identificar adecuadamente a aquellas mujeres que se benefician del seguimiento, de procedimientos excisionales con menos remoción de cérvix o del uso de métodos ablativos de tratamiento [3, 20]. A partir del análisis de nuestra cohorte, se confirma la poca fiabilidad de la citología o colposcopia alteradas para sustentar la realización de procedimientos excisionales. Es nuestra recomendación, que cada vez que sea posible, se cuente con confirmación histológica de NIE2+ antes de indicar un cono. Como en muchos países desarrollados, las mujeres chilenas están retrasando su primer embarazo después de los años treinta [21]. Por lo tanto, cada vez es más frecuente tratar con mujeres aún nulíparas, mayores de 35 años, que son diagnosticadas con NIE2+ y que desean mantener intactas sus probabilidades de fertilidad [12]. Para ellas, no es admisible el indicar per primam un procedimiento excisional sin contar con la confirmación histológica de NIE2+ o al menos tener una alta probabilidad de encontrar NIE2+ en el cono [22].

Dado que todos nuestros residentes han de estar involucrados en el manejo de citologías anormales, decidimos, hace unos diez años, explorar qué factores podrían ser más confiables para predecir la presencia de NIE2+ y ser más útiles para elegir sabiamente a quién y cómo tratar. Nuestras hipótesis fueron: a) es posible diseñar una escala de puntaje predictivo para NIE2+ que sea fácil de calcular y que facilite la decisión de indicar o no un cono con baja chance de sobre-tratamiento (útil para ginecólogos jóvenes), y b) es posible enseñar un protocolo estandarizado que minimice los riesgos y maximice el éxito terapéutico (con procedimientos excisionales a la medida del caso individual). Para ello, establecimos directrices institucionales que orientan sobre cuáles son los procedimientos diagnósticos mínimos que se deben realizar frente a una citología alterada. A modo de ejemplo, nosotros recomendamos no incluir como herramienta de diagnóstico el uso rutinario de ECC dado sus bajas sensibilidad y valor predictivo positivo. En este sentido, sólo 50 casos (10,6%) se sometieron a ECC en ausencia de cualquier lesión identificable. Apoyando la recomendación, sólo 15 de estos casos tuvieron ECC+ pese a confirmarse presencia de NIE2+ en el canal en la pieza del cono. En relación a la modalidad de tratamiento, sólo se permitieron procedimientos excisionales, no ablativos, para toda NIE2+ (principalmente LEEP). Todas las colposcopias fueron realizadas por oncólogos ginecológicos y las

biopsias analizadas por patólogos experimentados en el área de ginecología. El paso siguiente fue enseñar un protocolo de conización estandarizado (en diez pasos). Nuestro énfasis estuvo en enseñar a elegir sabiamente el asa a usar en cada procedimiento, basado en el tipo de zona de transformación, el tamaño de la lesión y la geografía de ésta, definida por la tinción con Lugol. Seguimos la premisa de "ver uno, hacer uno, y enseñar uno". El protocolo se impartió de forma prospectiva a todos los residentes, desde el año 2007. Al estandarizar el procedimiento, se observó una reducción de los tiempos operatorios y una reducción de la tasa de complicaciones.

Entre las diferentes variables que se consideran durante la toma de decisiones, se estudiaron la edad, la primera relación sexual, el número de parejas sexuales, el uso de métodos anticonceptivos de barrera, el tabaquismo, otras enfermedades infecciosas, la citología, la colposcopia, la biopsia por mascada y todas sus diferentes combinaciones. Los datos relacionados con la vida sexual no fueron confiables ya que las pacientes se mostraron reticentes a proporcionar números exactos, particularmente cuando eran acompañadas por familiares. Por lo tanto, decidimos estimarlos basado en reportes previos chilenos [23]. Dado que en promedio la mujer chilena declara su primera relación sexual antes de los 20 años de edad, que a edad más temprana de inicio habitualmente hay mayor número de parejas sexuales, y que un número reducido es usuaria de condones (hecho asociado a una mayor prevalencia de infección por VPH, en promedio 15% en Chile), decidimos entonces incluir la edad como el mejor predictor de la línea de tiempo de evolución de la enfermedad. Esta premisa se confirmó viendo un aumento progresivo de NIE2+ a mayor edad, particularmente entre los 27 y 40 años de edad. Estos números representan entre 10 y 20 años de infección persistente por VPH. Obviamente, incluimos la edad entre las variables principales para ponderar los puntajes. En términos de pruebas diagnósticas, el método menos confiable fue la colposcopia; a pesar de ser realizada por expertos, de haber concordancia entre observadores y de incorporar las clasificaciones actuales [18, 25]. Por ende, decidimos asignar un puntaje ponderado inferior a la colposcopia respecto de la citología y la histología en nuestra escala. Por el contrario, asignamos mayor puntuación a una citología sugerente de HGISL, a una biopsia por mascada confirmando NIE2+ y la concordancia para diagnóstico de NIE2+ entre las herramientas de diagnóstico. EL mejor punto de corte para predicción

fue un valor ≥ 9 . Sobre este valor, la posibilidad de encontrar NIE2+ aumenta progresivamente a medida que aumenta el número, alcanzado un plateau de certeza cercano al 90% cuando el puntaje es ≥ 14 . Además de considerar el puntaje para indicar un cono, la recomendación a nuestros residentes ha sido el 'siempre tener en cuenta la edad y paridad de la paciente a fin de minimizar la magnitud del procedimiento excisional' (tamaño y profundidad del asa).

Sobre la base de nuestros buenos resultados terapéuticos, más del 95% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, y una tasa aceptable de sobretratamiento (<20%, si se utilizara el valor de 9 como punto de corte), reforzamos la premisa de 'sacar sólo necesario, quemar el lecho para crear halo de seguridad, pero manteniendo siempre intacta la canal'. También enseñamos, 'es preferible un re-cono que tratar de volver a colocar un cuello uterino removido innecesariamente'.

Las fortalezas de este trabajo son el análisis de una cohorte completa, de tamaño y seguimiento adecuados y el uso de un protocolo estandarizado de diagnóstico y tratamiento.

La debilidad proviene del diseño retrospectivo que podría inducir sesgos.

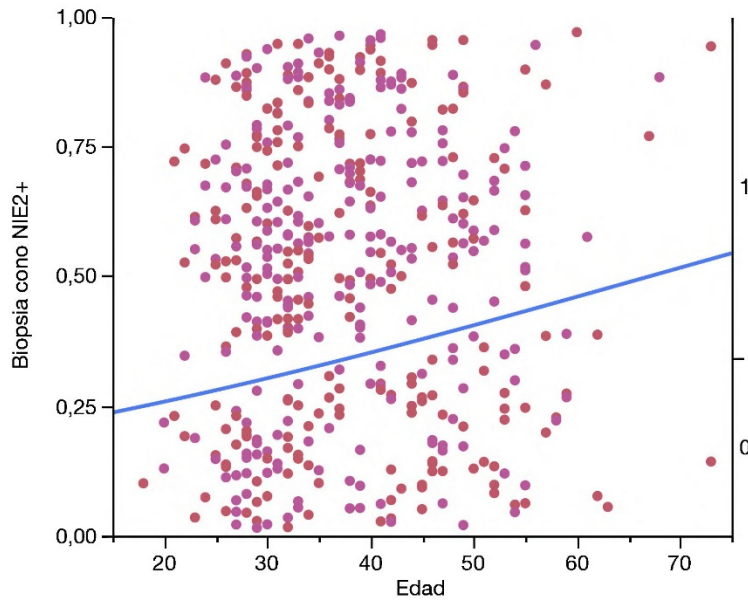
Dado que se trata de una cohorte retrospectiva, es imperativo validar la escala de manera prospectiva, donde los residentes calculen por su cuenta el puntaje y puedan discutir críticamente las opciones terapéuticas. Finalmente, creemos que este protocolo de puntaje y cono podría ser útil en otros países de características similares a las nuestras, donde el manejo reside principalmente en ginecólogos jóvenes y los sub-especialistas en oncología ginecológica escasean.

BIBLIOGRAFÍA

- Pimple S, Mishra G, Shastri S: Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(1): 4-10.
- MINSAL. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer Cérvico Uterino. 2015: 1-102.
- Kinney W, Hunt WC, Dinkelspiel H, Robertson M, Cuzick J, Wheeler CM, et al.: Cervical excisional treatment of young women: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2014;132(3): 628-635.
- Shackelford DP, Griffin D, Hoffman MK, Jones DE: Influence of specialty on pathology resource use in evaluation of cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1): 709-712.
- Davis M, Feldman S: Making Sense of Cervical Cancer Screening Guidelines and Recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(12): 55.
- American College of O, Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1): 469-472.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al.: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1): S1-S27.
- Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al.: World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3): 252-258.
- Moscicki AB: Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(1): 101-106.
- Song Y, Zhao YQ, Zhang X, Liu XY, Li L, Pan QJ, et al.: Random biopsy in colposcopy-negative quadrant is not effective in women with positive colposcopy in practice. *Cancer Epidemiol* 2015;39(2): 237-241.
- Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, et al.: Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3): 579-585.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al.: Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354: i3633.
- Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, et al.: Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(11): 1293-1301.
- Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Gieseck F, et al.: Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19(3): 185-188.

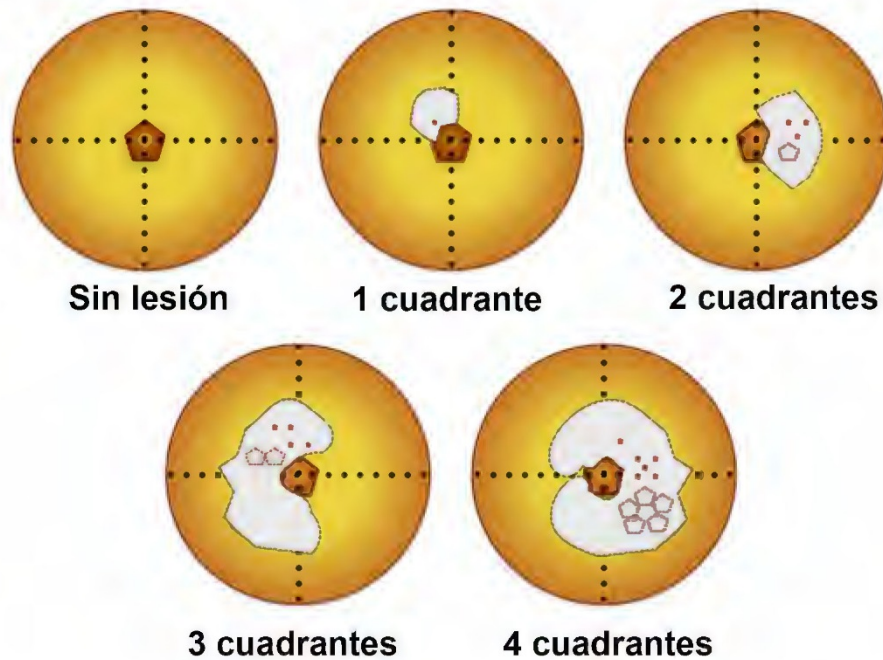
15. Li Y, Zhang H, Zheng R, Xie F, Sui L: [Agreement between colposcopic diagnosis with 2011 international terminology of colposcopy and cervical pathology in cervical lesions]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015;50(5): 361-366.
16. Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P: The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(4): 301-305.
17. Singla S, Mathur S, Kriplani A, Agarwal N, Garg P, Bhatla N: Single visit approach for management of cervical intraepithelial neoplasia by visual inspection & loop electrosurgical excision procedure. *Indian J Med Res* 2012;135(5): 614-620.
18. Ferris DG, Litaker MS, Group A: Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3): 704- 710.
19. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van den Akker PA, et al.: Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(1): 59-66.
20. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al.: Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1): S64-68.
21. Donoso E, Carvajal JA, Vera C, Poblete JA: [Women age as a risk factor for maternal, fetal, neonatal and infant mortality]. *Rev Med Chil* 2014;142(2): 168-174.
22. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ: Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med* 2008;168(17): 1881-1889.
23. Herold JM, Valenzuela MS, Morris L: Premarital sexual activity and contraceptive use in Santiago, Chile. *Stud Fam Plann* 1992;23(2): 128-136.
24. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al.: Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12): 2271-2276.
25. Pretorius RG, Kim RJ, Belinson JL, Elson P, Qiao YL: Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2006;10(1): 5-9.

Figura 1: Regresión logística para la probabilidad de hallar una NIE2+ en el cono según la edad de la paciente (panel superior), y las diferencias en su prevalencia cuando se estratifica por edad entre <40 y ≥ 40 años (panel inferior).



Edad (años)	Biopsia cono con NIE2+		% NIE2+
	Negativa	Positiva	
<40	87	219	71,6
≥40	74	91	55,2
	p=0,0004		

Figura 2: Diagrama tutorial sobre cómo definir la extensión de la lesión según cuadrantes en la colposcopia (panel superior) y las diferencia en la prevalencia de NIE2+ dependiendo del número de cuadrantes comprometidos (panel inferior).



Colposcopy	% Biopsia por mascada con NIE2+	% Conos con NIE+2
Sin lesion	34	50
1 Cuadrante	73,8	61
2 Cuadrantes	83,2	73,8
3 Cuadrantes	76	68
4 Cuadrantes	78,4	81,1
valor p	<0,0001	<0,003

Figura 3: A) Curva de predicción inversa (la flecha indica el IC del 95% en el que la puntuación calculada podría estar asociada con el hallazgo de NIE1 en menos del 10%).
Curva ROC para identificar el mejor punto de corte predictivo para NIE2+ (la tangente indica el mejor punto de corte).

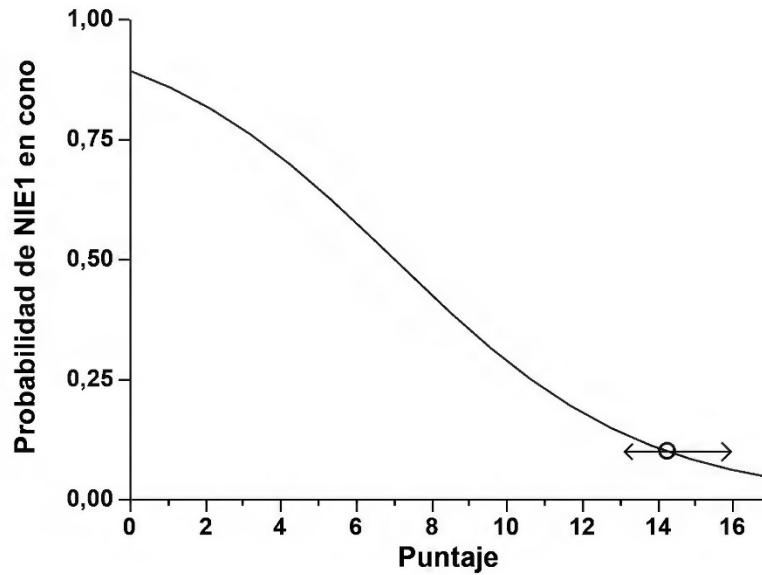
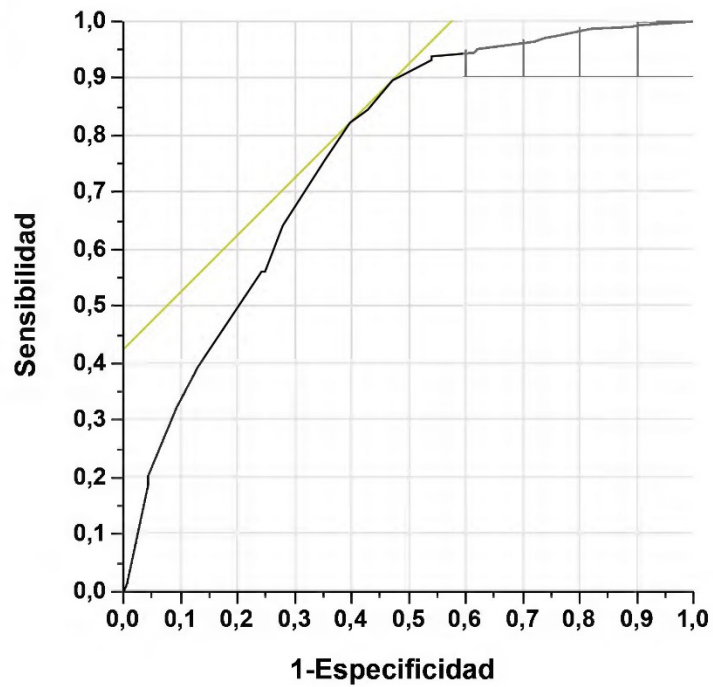
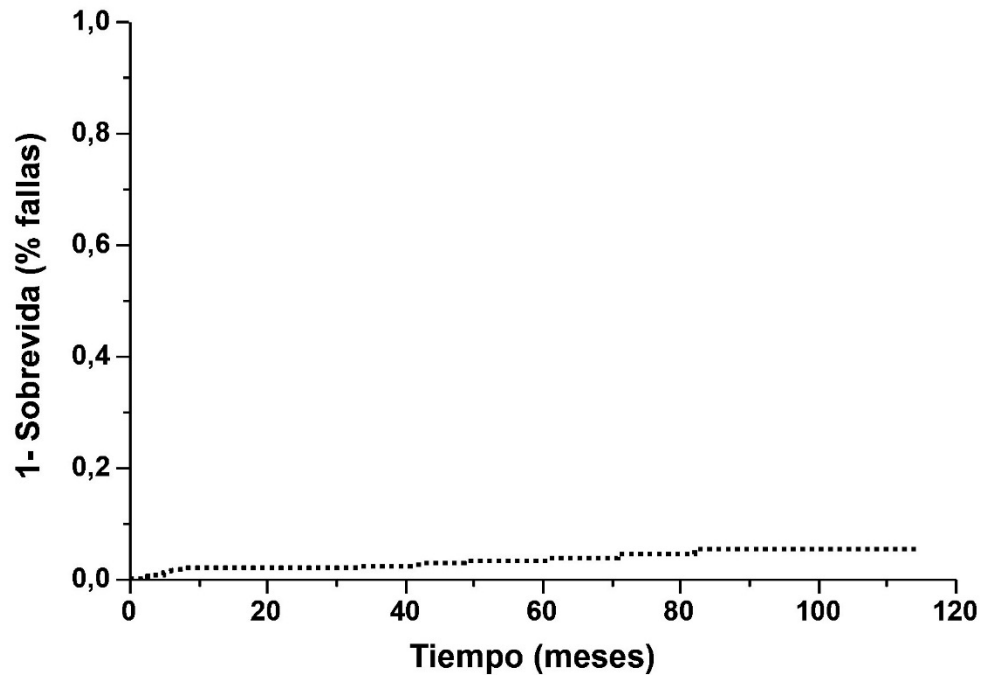
A)**B)**

Figura 4: Curva de fallas (1-supervivencia) en la cohorte completa de pacientes tratadas por NIE2+.

En Riesgo	461	332	201	108	45
Fallas	9	9	9	10	11
Censuras	1	140	261	353	415

Tabla 1: Protocolo para el procedimiento de CONO-UC mediante LEEP

Protocolo cono UC en 10 pasos
1. Examen bimanual bajo anestesia
2. Inspección visual con espéculo para definir el tipo de zona de transformación
3. Aplicación de tinción de lugol para definir tamaño, extensión y forma de la lesión a excindir
4. Elección del asa según características de la lesión (siempre preferir el asa más pequeña)
5. Fijar los niveles del equipo electrocirugía: Blend 1, Cut 35W, Coag 50W
6. Realizar corte en 360° contra las manecillas del reloj, tratando de incluir toda la lesión, idealmente una pieza
7. Removida la pieza del cono, chequear por la presencia de lesión residual y hacer segundo corte si es necesario
8. Independiente de que se haya extirpado completamente la lesión, siempre fulgurar el lecho, incluyendo un halo de segu exocervical, siempre respetar el orificio cervical (para evitar estenosis futura)
9. Siempre realizar curetaje endocervical e histerometría (para garantizar la permeabilidad del orificio cervical)
10. Siempre describir en detalle en el reporte quirúrgico las características de la lesión, incidentes o complicaciones

Tabla 2: Diferencias en la prevalencia de NIE2+ en el cono dependiendo de la citología, de la extensión de la lesión en colposcopia y del resultado de la biopsia por mascada.

	NIE2+ en cono		% NIE2+	valor p
	Negativa	Positiva		
Citología				
LGISL	106	126	54,3	<0,0001
HGISL	55	184	77,0	
Colposcopia				
1 Cuadrante	91	131	59,0	<0,003
≥2 Cuadrantes	70	179	71,9	
Biopsia por mascada				
Negativa	79	48	37,8	<0,0001
Positiva	82	262	76,2	

Tabla 3: Coeficiente de concordancia Kappa entre las pruebas de diagnóstico.

	Coeficiente <i>Kappa</i>	IC 95%	valor p
Citología vs Colposcopia	0,12	0,02-0,21	0,013
Citología vs Biopsia por mascada	0,08	0-0,16	0,049
Colposcopia vs Biopsia por mascada	0,09	0-0,17	0,03

Tabla 4: Comparación de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la razón de probabilidad (LR) y la prevalencia entre las posibles combinaciones de resultado obtenidas con los tres métodos diagnóstico.

Comparación	Sensibilidad%	Especificidad %	VPP%	VPN%	LR (+)	LR (-)	Riesgo de sobre-tratamiento	Prevalencia
1 vs 2	92,7	61,7	84,9	78,4	2,4	0,12	15,1	68%
1 vs 3	85,4	48,6	84,9	50	1,66	0,3	15,1	77%
1 vs 4	94,4	65,4	84,9	85	2,73	0,09	15,1	66%
1 vs 5	63,5	63,3	84,9	34,8	1,73	0,58	15,1	75%
1 vs 6	85,6	18,2	84,9	19	1,05	0,79	15,1	84%
1 vs 7	67,3	47,1	84,9	24,6	1,27	0,69	15,1	82%
1 vs 8	64,7	51,4	84,9	25,7	1,33	0,69	15,1	81%
2 vs 3	32	37	21,6	50	0,51	1,84	78,4	34%
2 vs 4	57,1	54	21,6	85	1,24	0,79	78,4	17%
2 vs 5	12,1	51,7	21,6	34,8	0,25	1,7	78,4	50%
2 vs 6	32	12,1	21,6	19	0,36	5,61	78,4	41%
2 vs 7	14	35,6	21,6	24,6	0,22	2,42	78,4	54%
2 vs 8	12,7	39,6	21,6	25,7	0,21	2,21	78,4	56%
3 vs 4	73,9	66,7	50	85	2,22	0,39	50	29%
3 vs 5	22,7	64,6	50	34,8	0,64	1,2	50	59%
3 vs 6	50	19	50	19	0,62	2,62	50	62%
3 vs 7	25,8	48,5	50	24,6	0,5	1,53	50	67%
3 vs 8	23,6	52,8	50	25,7	0,5	1,45	50	67%
4 vs 5	9,4	47,7	15	34,8	0,18	1,9	85	48%
4 vs 6	26,1	10,5	15	19	0,29	7,02	85	35%
4 vs 7	10,9	32	15	24,6	0,16	2,78	85	50%
4 vs 8	9,8	35,8	15	25,7	0,15	2,52	85	53%
5 vs 6	77,3	11,4	65,2	19	0,87	1,98	34,8	66%
5 vs 7	54,2	34	65,2	24,6	0,82	1,35	34,8	68%
5 vs 8	51,3	38	65,2	25,7	0,83	1,28	34,8	68%
6 vs 7	25,8	80	81	24,6	1,29	0,93	19	77%
6 vs 8	23,6	82,6	81	25,7	1,36	0,92	19	75%
7 vs 8	47,1	54,3	75,4	25,7	1,03	0,97	24,6	75%

Tipo de combinación método diagnóstico

- 1 Citología HGISL / Colposcopia $\geq 2Q$ / Bx NIE2+
- 2 Citología LGISL / Colposcopia 1Q / Bx NIE1
- 3 Citología HGISL / Colposcopia 1Q / Bx NIE1
- 4 Colposcopia $\geq 2Q$ / Citología LGISL / Bx NIE1
- 5 Bx NIE2+ / Citología LGISL / Colposcopia 1Q
- 6 Citología HGISL / Colposcopia $\geq 2Q$ / Bx NIE1
- 7 Citología HGISL / Bx NIE2+ / Colposcopia 1Q
- 8 Colposcopia $\geq 2Q$ / Bx NIE2+ / Citología LGISL

Tabla 5: Comparación entre los valores diagnósticos obtenidos utilizando diferentes puntos de corte según el modelo versus las pruebas diagnósticas tradicionales.

Test diagnósticos	Verdadero (+)	Falso (+)	Verdadero (-)	Falso (-)	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Likelihood ratio (+)	Likelihood ratio (-)	Certeza	valor p
Citología HGISL vs LGISL	184	55	106	126	0,59	0,66	0,77	0,46	1,74	0,62	0,62	<0,0001
Colposcopia ≥ 2 vs <2 quadrants	179	70	91	131	0,58	0,57	0,72	0,41	1,33	0,75	0,57	0,0035
Biopsia por mascarada NIE2+ vs NIE1	262	82	79	48	0,85	0,49	0,76	0,62	1,66	0,32	0,72	<0,0001
Concordancia C-C-H* vs discordancia	109	46	115	201	0,35	0,71	0,70	0,36	1,23	0,91	0,48	NS
Puntaje ≥ 4 vs <4	301	119	42	9	0,97	0,26	0,72	0,82	1,31	0,11	0,73	<0,0001
Puntaje ≥ 9 vs <9	255	64	97	55	0,82	0,60	0,80	0,64	2,07	0,29	0,75	<0,0001
Puntaje ≥ 13 vs <13	100	15	146	210	0,32	0,91	0,87	0,41	3,46	0,75	0,52	<0,0001

Estandar de oro: biopsia del cono

Prevalencia NIE2+: 66%

* Concordancia Citología, Colposcopia e Histología

Tabla 6: Resumen de las variables incluidas (y puntos asignados para cada una de ellas) en la escala.

Característica o variable	Puntaje asignado (puntos)
Edad (años)	
<27	2
27-40	3
≥41	1
Citología (Pap)	
ASCUS	0
ASC-H	1
AGUS	2
LGISL	0
HGISL	3
Cancer	4
Colposcopia (CPX) ≥2 Cuadrantes (≥2Q)	1
Biopsia por cascada (Bx) NIE2+	3
Concordancia entre test diagnósticos	
todos sugerentes de LGSIL o NIE1	0
todos sugerentes de HGSIL o NIE2+	5
Citología HGISL / Colposcopia ≥2Q / Bx LGISL	4
Citología HGISL / Colposcopia 1Q / Bx HGISL	3
Citología HGISL / Colposcopia 1Q/ Bx LGISL	2
Citología LGISL / Colposcopia ≥2Q / Bx HGISL	4
Citología LGISL / Colposcopia 1Q / Bx HGISL	3,5
Citología LGISL / Colposcopia ≥2Q / Bx LGISL	0,5
Puntaje máximo	16
Puntaje mínimo	1