

CAPÍTULO 4

Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)

Dres.  Ernesto Lara,  Mireya González Blanco.

El cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) permite la detección y el posterior tratamiento de las lesiones precursoras, es decir, de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), previniendo así la progresión al CCU. Históricamente, la NIC se ha clasificado en función de la gravedad de la lesión en neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC 1), neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3) (1, 2). De acuerdo con la terminología LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) estas lesiones pueden ser clasificadas histológicamente como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG), correspondiéndose la LIEBG con la NIC 1 y la LIEAG con la NIC 2 y NIC 3 (3).

Se acepta que las LIEBG (NIC 1) son la expresión histológica de una infección productiva y autolimitada por VPH que comparte su misma historia natural y la mayoría de veces regresa espontáneamente (4). El 80 % de los casos de LIEBG (NIC 1) están relacionados con genotipos de VPH de alto riesgo y el resto con genotipos de bajo riesgo (5). Con independencia del

genotipo de VPH causal, alrededor de un 60 % - 80 % de las LIEBG (NIC 1) se resuelven espontáneamente sin tratamiento, y un 5 % - 10 % progresan a LIEAG (NIC 3) (6). Por ello se destaca que la LIEBG (NIC 1) no es un precursor inmediato del cáncer, por lo que se prefiere la observación al tratamiento.

En el presente capítulo se analizará el manejo de la LIEBG (NIC 1) en los diferentes escenarios que se pueden presentar en la práctica profesional, a través de la formulación de preguntas que serán respondidas basados en la evidencia científica.

1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) precedido por citología que reporte ASCUS, LIEBG o citología normal?

a) Recomendación:

i) Observación anual con citología, prueba de VPH (en caso de contar con disponibilidad), y colposcopia por 2 años. Después de 2 años con pruebas negativas se recomienda volver al programa de cribado. Si alguna prueba resulta anormal durante la observación, realizar colposcopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com

Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, González Blanco M. Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1). En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 32-37. DOI 10.51288/0085S100

ii) Realizar inicialmente un tratamiento escisional o destructivo no se considera una opción aceptable (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Con independencia del genotipo de VPH causal, alrededor de un 60 % - 80 % de las LIEBG (NIC 1) se resuelven espontáneamente sin tratamiento, y un 5 % - 10 % progresan a LIEAG (NIC 3) (6).

ii) La historia natural de la NIC 1 se caracteriza por una tasa elevada de regresión espontánea (80 %) (7, 8).

iii) El riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) oculto entre las mujeres con NIC 1 en la biopsia colposcópica, está vinculado al resultado de la citología previa. Los datos de *Kaiser Permanente of Northern California* (KPNC) mostraron un riesgo similar y relativamente bajo a 5 años de NIC 3+ cuando se diagnosticó NIC 1 o ninguna lesión después de una citología con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o LIEBG, pero un riesgo sustancialmente más alto después de una citología con LIEAG, células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) y células glandulares atípicas. Por ejemplo, las mujeres con NIC 1 después de citología con LIEBG o ASC-US VPH positivo tuvieron un riesgo a 5 años de NIC 3+ del 3,8 %, mientras que aquellas con NIC 1 después de citología con LIEAG tuvieron un riesgo a 5 años de NIC 3+ del 15 % (9).

iv) En estas mujeres el riesgo de desarrollar una NIC 3+ es menor del 1 % al año de seguimiento y del 3 % a los cinco años (10). No se han descrito casos con CCU en el seguimiento de estas pacientes (11-14).

v) El bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (7). El seguimiento se realizará anualmente; si las pruebas de VPH y citología son negativas en los dos primeros años de seguimiento, se remitirá a cribado regular. Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se recomienda realizar colposcopia y el tratamiento se basa en las biopsias resultantes (4).

2. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) precedido por citología que reporte LIEAG o ASC-H?

a) Recomendación:

i) En los casos con discordancia diagnóstica (citología sugestiva de lesión de alto grado y biopsia de bajo grado) se recomienda en primer lugar realizar una revisión de los hallazgos citológicos, histológicos y colposcópicos (**Evidencia baja, recomendación fuerte**).

ii) Una vez corroborado el diagnóstico, se recomienda el tratamiento escisional ante una discordancia citohistológica (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

iii) Se puede recomendar la observación anual con citología y prueba de VPH, acompañado de colposcopia por 2 años, siempre que se cumpla

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO (NIC 1)*

con los siguientes criterios: 1. En el examen colposcópico inicial se haya visualizado completamente la unión escamocolumnar (Zona de transformación tipo 1 o 2); 2. Límite superior de la lesión visible en su totalidad **(Evidencia baja, recomendación fuerte)**.

iv) En caso de optar por la observación, después de 2 años con pruebas negativas se recomienda volver al programa de cribado. Si en el periodo de observación persiste la citología con LIEAG o ASC-H se recomienda el tratamiento escisional **(Evidencia baja, recomendación fuerte)**.

b) Justificación:

i) La biopsia con diagnóstico de NIC 1 precedida de una citología que reporte LIEAG, ASC-H o células glandulares atípicas (CGA), es una situación clínica muy poco frecuente y por tanto poco representada en las series que evalúan los riesgos de NIC 3+. En estos casos el riesgo de presentar NIC 3+ en los próximos 5 años es del 6,5 % (15).

ii) Las pacientes con un diagnóstico histológico de NIC 1 después de la citología que reporte LIEAG y ASC-H tienen riesgos de NIC 3+ al año de 3,9 % y 1,4 %, respectivamente (10).

iii) El examen colposcópico detallado en estos casos es fundamental para seleccionar el subgrupo de mujeres en los que se puede plantear abstención terapéutica y seguimiento (4).

iv) La no detección de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en la colposcopia en pacientes con citología de LIEAG no significa que se haya

excluido una NIC 2+, aunque es poco probable que se trate de un carcinoma oculto. Por lo tanto, las pacientes con citología de LIEAG que no se someten a una escisión diagnóstica inmediata requieren un seguimiento estrecho (16).

v) Se han publicado pocos estudios sobre citología de LIEAG manejada sin tratamiento, y el seguimiento en estos casos es limitado; basado en la opinión de expertos (5). Es de destacar que en cualquier examen colposcópico en el que no se identifique ninguna lesión en el cuello uterino, se debe examinar la vagina y la vulva para detectar neoplasia intraepitelial vaginal o vulvar (17).

3. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) endocervical?

a) Recomendación:

i) Ante el diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) endocervical, precedido de citología ASCUS o LIEBG, se recomienda la observación anual al igual que en el LIEBG (NIC 1) exocervical y, adicionalmente, evaluar el canal endocervical con toma de biopsia **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

ii) Ante el diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) endocervical, precedido de citología LIEAG, ASC-H o CGA, se recomienda tratamiento escisional (escisión tipo 2 o 3 de la clasificación de la IFCPC) **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

b) Justificación:

i) Se considera NIC 1 endocervical una lesión que penetra parcial o totalmente en el canal y no se observa la parte más craneal o una lesión visible que penetra en canal con zona de transformación tipo 3 (4).

ii) En estos casos es fundamental realizar un estudio endocervical cuidadoso para evitar resultados endocervicales falsamente positivos por contaminación de la muestra endocervical a partir de una lesión exocervical (16).

iii) El riesgo de NIC 3+ en mujeres con NIC 1 endocervical es equiparable al de pacientes con NIC 1 exocervical (18, 19). Dicho riesgo, en paciente con citología previa con resultado de ASC-US o LIEBG, es del 3,3 % a los 1 - 2 años (18). Este bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican que se priorice la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (4).

iv) En mujeres con NIC 1 endocervical y citología precedente que reporte LIEAG, ASC-H o CGA, el riesgo de presentar una NIC 2+ tras un periodo de 1 - 2 años es aproximadamente 13 % (18). Además, el seguimiento de estas pacientes es complejo y existe un importante riesgo de infradiagnóstico. Por ello, el seguimiento sin tratamiento no está justificado. Se recomienda realizar un tratamiento escisional que permita obtener un diagnóstico histológico definitivo (4).

4. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos de LIEBG (NIC 1) persistente, diagnosticado repetidamente durante al menos 2 años?

a) Recomendación:

i) En pacientes con diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) persistente, en consultas consecutivas durante al menos 2 años, se recomienda la observación, pero el tratamiento es aceptable (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La NIC 1 es la manifestación histológica de la infección por VPH. Puede estar asociada a infecciones por VPH de alto riesgo o de bajo riesgo y puede deberse a una infección persistente con un tipo o a infecciones secuenciales con diferentes tipos. El genotipo 16 es menos común en el NIC 1 que en el NIC 3 (16).

ii) El diagnóstico histológico de NIC 1 y el diagnóstico citológico de ASCUS positivo para VPH y LIEBG son biológicamente iguales y, por lo tanto, deben manejarse de manera similar. Las tasas de regresión son altas, especialmente en pacientes más jóvenes, y el diagnóstico posterior de NIC 2+ es poco común independientemente de si se encuentra NIC 1 en una muestra endocervical o en una biopsia de la zona de transformación (16, 19, 20).

iii) Los datos de KPNC mostraron un riesgo similar, relativamente bajo, a los 5 años de NIC 3+ de aproximadamente 2 % cuando se encontró NIC 1 o ninguna lesión en la colposcopia/biopsia después de citología con ASC-US positivo para VPH o LIEBG. En los datos del KPNC de pacientes con NIC 1 en la biopsia, en 2 visitas consecutivas, el seguimiento posterior demostró que el 52 % eran negativos para VPH, el 48 % eran

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO (NIC 1)*

positivos para VPH, y del grupo positivo para VPH, el 92 % tenía citología negativa, ASC-US o LIEBG (17). Un estudio de 126 mujeres sometidas a LEEP por diagnóstico de NIC 1 en consultas consecutivas durante 2 años, encontró que el 87 % tenía NIC 1 o no tenían enfermedad, mientras que el 13 % tenía LIEAG (NIC 2+) (21).

iv) Con base en estos datos y considerando los posibles daños del tratamiento, las recomendaciones actuales prefieren la observación continua de aquellas pacientes con diagnóstico histológico de NIC 1 persistentes en consultas consecutivas durante al menos 2 años. El tratamiento es una opción aceptable según la preferencia del paciente, después de una toma de decisiones compartida. Si se selecciona el tratamiento y se visualizan por completo toda la unión escamocolumnar y la totalidad de la lesión durante el examen colposcópico, se aceptan los tratamientos de escisión o ablación (17).

REFERENCIAS

1. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12(2):186-92. DOI:10.1097/00004347-199304000-00018
2. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221-231. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000604.
3. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA.* 2023;330(6):547-558. DOI: 10.1001/jama.2023.13174.
4. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
5. Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, *et al.* Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):510-3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.018.
6. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV Persistent of the Cervix: Actual Progression or CIN3 Coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2021;2021:6627531. DOI: 10.1155/2021/6627531.
7. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, *et al.* Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17354-6.
8. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5. DOI: 10.1001/jama.285.11.1500.
9. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, *et al.* Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S69-77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
10. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al.* Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
11. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253.
12. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1406-12. DOI: 10.1067/mob.2003.461.
13. Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia

- grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1222-1229. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318237caf4.
14. Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, *et al.* Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer.* 2011;117(7):1438-45. DOI: 10.1002/cncr.25635.
 15. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wisner AL, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000528.
 16. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al.* 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 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. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
 17. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
 18. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):137-41. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182630c41.
 19. Petersen S, Belnap C, Larsen WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. *J Reprod Med [Internet].* 2007 [consultado 18 de agosto de 2024];52(10):917-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977166/>
 20. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Lorey T, Littell RD. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):255-60. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31826ca4d9.
 21. Leung SOA, Vitonis AF, Feldman S. Loop Electrosurgical Excision Procedure in Managing Persistent Low-Grade Abnormality or Human Papillomavirus Positivity. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(4):281-286. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000619.