



Importancia de los márgenes quirúrgicos afectados en la conización uterina cervical

Importance of surgical margins affected in cervical uterine conization.

Johana Santa María-Ortiz,¹ Esther Álvarez-Silvares,² Mónica Bermúdez-González,¹ Sandra García Lavandeira,³ Mónica Pato Mosquera,³ Bárbara Couso Cambeiro³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la asociación entre los márgenes afectados con la persistencia-recurrencia de neoplasia intraepitelial cervical, persistencia del virus del papiloma humano y las reintervenciones.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (enero 2010-octubre 2017). Criterio de inclusión: mujeres con al menos una revisión postintervención. Criterios de exclusión: mujeres sin evidencia de displasía de alto grado en la pieza de conización y a las que no se dio seguimiento. Variables de estudio: edad, tabaquismo, preservativo, anticonceptivos orales, vacunación contra VPH, persistencia-recurrencia de NIC y de VPH y reintervención. Se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas entre las variables.

RESULTADOS: La cohorte se integró con 248 mujeres, de éstas 81 (32.6%) tuvieron afectación de los márgenes quirúrgicos en la conización. La inmunosupresión, el tabaquismo y la anticoncepción oral fueron las asociaciones más frecuentes en los márgenes afectados. El uso de preservativo y la vacunación contra VPH fueron significativamente más frecuentes en los márgenes libres. Los márgenes afectados reportaron mayor persistencia de VPH (50 vs 23.9%; OR 3.17 (1.90-5.26), $p < 0.001$), enfermedad persistente-recurrente (47.2 vs 22.5%; OR 3.07 (1.84-5.12), $p < 0.001$) y reintervenciones (40.2 vs 15.4%; OR 3.679 (2.094-6.463), $p < 0.028$). El margen más afectado fue, en orden descendente, endocervical (55.6%), exocervical (25%) y ambos (19.4%).

CONCLUSIONES: El margen afectado confiere un riesgo importante en la evolución de la infección por VPH y la recurrencia de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia intraepitelial cervical; márgenes quirúrgicos; virus del papiloma humano; conización; anticonceptivos orales; uso de condón; vacuna contra VPH; infección por VPH

Abstract

OBJECTIVE: To determine the association between affected margins with persistence-recurrence of cervical intraepithelial neoplasia, persistence of human papillomavirus and re-interventions.

MATERIALS AND METHODS: Study of cases and controls nested in a retrospective cohort of the Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (January 2010-October 2017). Inclusion criteria: women with at least one post-intervention check-up. Exclusion criteria: women without evidence of high-grade dysplasia in the conization piece and who were not followed up. Study variables: age, smoking, condom, oral contraceptives, HPV vaccination, persistence-recurrence of CIN and HPV, and re-operation. Parametric and non-parametric tests were performed among the variables.

RESULTS: The cohort consisted of 248 women, 81 of whom (32.6%) had affected surgical margins on conization. Immunosuppression, smoking and oral contraception were the most frequent associations in affected margins. Condom use and HPV vaccination were significantly more frequent in free margins. Affected margins reported greater

¹ Médico interno residente de Obstetricia y Ginecología.

² Jefa de la Sección de Obstetricia.

³ Facultativo ginecoobstetra.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: junio 2020

Correspondencia

Esther Álvarez Silvares

esther.alvarez.s@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Santa María-Ortiz J, Álvarez-Silvares E, Bermúdez-González M, García Lavandeira S, Pato-Mosquera M, Couso-Cambeiro B. Importancia de los márgenes quirúrgicos afectados en la conización uterina cervical. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (9): 586-597. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.4317>



persistence of HPV (50 vs 23.9%; OR 3.17 (1.90-5.26), $p < 0.001$), persistent-recurrent disease (47.2 vs 22.5%; OR 3.07 (1.84-5.12), $p < 0.001$), and reinterventions (40.2 vs 15.4%; OR 3.679 (2.094-6.463), $p < 0.028$). The most affected margin was, in descending order, endocervical (55.6%), exocervical (25%) and both (19.4%).

CONCLUSIONS: The affected margin confers a significant risk in the evolution of HPV infection and disease recurrence.

KEYWORDS: Cervical intraepithelial neoplasia; Surgical Margins; Human Papilloma-virus; Conization; Oral contraception; Condom use; HPV Vaccination; HPV Infection.

ANTECEDENTES

A partir de la amplia implementación de los programas de diagnóstico temprano de cáncer de cuello uterino, su incidencia en los países occidentales desarrollados ha disminuido sustancialmente.¹ Los desenlaces de esos programas de detección temprana dependen de la sensibilidad de los frotis citológicos y de la capacidad de tratar debidamente las lesiones precancerosas identificadas. Debido al 5-12% de probabilidad de evolución de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado (NIC 2 y NIC 3)² a cáncer de cuello uterino, las pautas actuales de tratamiento recomiendan la extirpación.

La conización cervical es la técnica quirúrgica más ampliamente adoptada porque permite la confirmación histológica de la lesión, la exclusión de la neoplasia invasiva, la evaluación de los márgenes de resección y la preservación de la fertilidad.^{3,4,5} El objetivo principal de la conización es la extirpación completa de la lesión, sin alterar, tanto como sea posible, la anatomía del cuello uterino a fin de minimizar el riesgo de desenlaces obstétricos adversos adicionales (incompetencia cervical con aborto tardío, parto prematuro, entre otros).⁶⁻⁹ En la mayoría de los casos, las lesiones se eliminan por completo;

sin embargo, la persistencia de lesión en los márgenes resecados (márgenes afectados) puede ocurrir y representar un problema para planificar el seguimiento y la decisión de tratamiento adicional.^{10,11} Hoy en día, la importancia de los márgenes afectados es motivo de controversia; algunos estudios sostienen que estos se asocian significativamente con lesión residual y con NIC recurrente^{4,12-16} y que, incluso, podría ser el predictor más importante de recurrencia.^{17,18} Otros investigadores⁵ no han podido demostrar tal asociación.

Aún no se alcanza el consenso para el tratamiento adicional de pacientes con márgenes quirúrgicos afectados. Las opciones que se proponen para estas pacientes varían desde citología y colposcopia de seguimiento hasta la reconización inmediata y la hysterectomía.^{2,19}

El objetivo de este estudio fue: determinar la asociación entre los márgenes afectados con la persistencia-recurrencia de neoplasia intraepitelial cervical, persistencia del virus del papiloma humano y las reintervenciones. Como objetivo secundario analizar el riesgo intrínseco de cada tipo de margen afectado (endocervical, exocervical y ambos) en relación con las variables mencionadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva del Complexo Hospitalario Universitario de Ourense (enero 2010-octubre 2017). Previa aprobación del comité de ética, se estudiaron los casos de conizaciones cervicales practicadas mediante escisión electroquirúrgica con asa, en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Complexo Hospitalario Universitario de Ourense, España. En la base de datos solo se incluyeron las pacientes que lograron, al menos, una evaluación durante el seguimiento, en un lapso mínimo de 24 meses, y fueron las que se consideraron elegibles para el análisis estadístico final.

Las pacientes se agruparon en casos y controles en función de la afectación de los márgenes quirúrgicos:

Grupo casos: márgenes afectados (hallazgo histopatológico de NIC a lo largo del margen de la muestra, independientemente del grado).

Grupo control: márgenes libres o no afectados (sin hallazgo de displasia de ningún grado).

Para fines de este análisis se consideraron márgenes libres a los que se encontraban a menos de 1 mm de distancia de la lesión; al ser un límite ínfimo no puede considerarse un margen seguro.¹³ El estado de inmunosupresión se definió como el uso de corticoterapia crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus insulinodependiente, neoplasia de cualquier otro tipo en el momento de la intervención.

Se excluyó del análisis a las pacientes que no acudieron a los controles posintervención y a quienes no tuvieron evidencia de displasia de alto grado en la muestra de conización.

Indicaciones para la conización cervical: diagnóstico histológico de NIC 2,3; diagnóstico histológico de NIC 1 persistente por más de 2 años; sospecha de enfermedad escamosa microinvasiva o glandular en ausencia de patología endometrial.

Las lesiones persistentes, o residuales, son las que aparecen en el transcurso del primer año a partir de la conización. Las lesiones recurrentes son las que surgen pasado un año de la intervención.²⁰ Al igual que otros autores,^{12,14} para efectos de estudio de permanencia o progresión de la lesión, se estudió en conjunto la NIC persistente-recurrente con base en el diagnóstico establecido con una biopsia dirigida por colposcopia durante el seguimiento.

La decisión de practicar otra conización o histerectomía se fundamentó en la gravedad de la displasia, edad, paridad y deseo genésico de la paciente. La detección del ADN del VPH se realizó con el método de genotipado basado en microarreglos CLART HPV 2. El seguimiento de las pacientes con márgenes libres, o no afectados, incluyó el primer control con colposcopia, citología, VPH a los 6 meses y, posteriormente, cada año durante 2 años. El seguimiento de las pacientes con márgenes afectados se hizo a los 3 y 6 meses con colposcopia, legrado endocervical y citología; posteriormente toma anual de VPH, colposcopia y citología durante 2 años.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas y se recuperaron los siguientes datos: edad, antecedente de tabaquismo, uso de preservativo y de anticonceptivos orales, vacunación contra VPH, tipo de margen afectado (exocervical o endocervical), persistencia del VPH y la tasa de reintervenciones posteriores. Para su estudio estadístico los datos se codificaron y reunieron en una base de datos en el programa SPSS.²² Luego



de concluir este estudio se destruyeron todos los datos, según se indica en la legislación vigente.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo; las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje y las continuas en media \pm desviación estándar y mediana [mínimo-máximo]. Para conocer la normalidad de las variables se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Para determinar la asociación potencial entre las variables de estudio se hicieron pruebas paramétricas-no paramétricas (χ^2 , t de Student, U de Mann-Whitney) y para detectar relación o interacción entre las diferentes variables se estudiaron las correlaciones. Además, para valorar el grado de asociación entre las variables del estudio se realizaron modelos de regresión logística. Para el análisis univariado y multivariado se calculó la razón de momios con intervalos de confianza del 95% para cada resultado.

En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0.05$. Los análisis se efectuaron con los programas informáticos SPSS 22, Epidat 4.1 y R (<http://www.r-project.org>) –library survival, library smoothHR.

RESULTADOS

De la cohorte total ($n = 248$), 32 mujeres cumplieron el seguimiento durante 3 meses, 54 durante 6 meses, 87 durante 12 meses y 75 durante más de 2 años. De ellas, 153 tuvieron márgenes afectados (32.6% del total de intervenciones) y se practicaron 469 conizaciones cervicales mediante escisión electroquirúrgica con asa. Ese porcentaje solo tuvo una pequeña variación respecto a cada año de evaluación. De los casos se excluyeron 9 pacientes que no acudieron a los controles postintervención, quedaron 144 casos para el análisis posterior. Cada control ($n = 142$) se eligió al azar, inmediatamente después de cada caso.

En el análisis univariado de los probables factores de riesgo (**Cuadro 1**) se encontró que los casos tuvieron mayor edad en términos de media y mediana ($p < 0.035$). El antecedente de inmunosupresión ($p < 0.648$), el consumo de tabaco ($p < 0.558$) y el uso de anticonceptivos orales ($p < 0.344$) fueron más frecuentes en el grupo con márgenes afectados, aunque sin ser estadísticamente significativos. El uso de preservativo ($p < 0.003$) y la vacunación contra el VPH ($p < 0.001$) fueron más frecuentes en el grupo de márgenes libres o no afectados, con asociación significativa en ambos casos. En el análisis multivariado (**Cuadro 2**) los únicos que permanecieron con asociación significativa fueron la edad ($p < 0.043$) y el antecedente de vacunación contra VPH ($p < 0.005$).

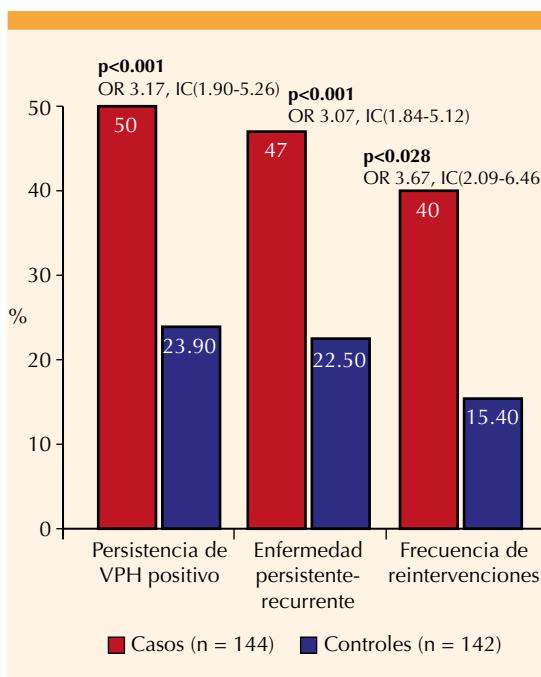
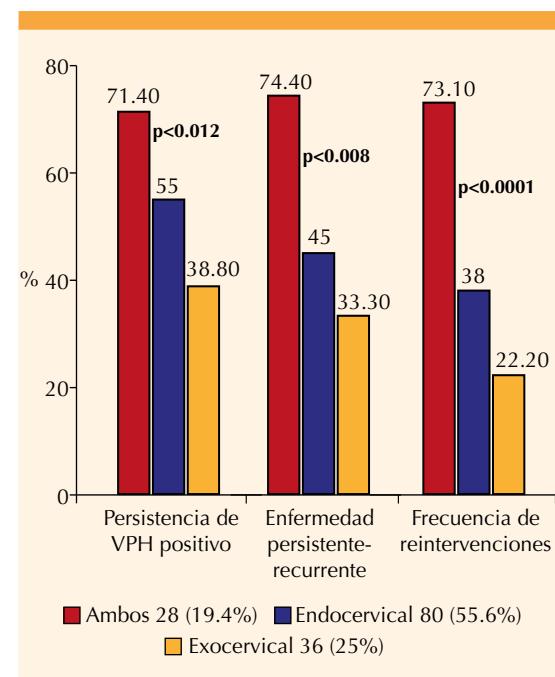
Para los casos y controles se compararon la persistencia de VPH, persistencia-recurrencia de enfermedad y tasas de reintervención (**Figura 1**). Estas mismas variables se analizaron en función del tipo de margen afectado (**Figura 2**). Los márgenes afectados, en comparación con los libres tuvieron, significativamente, mayor persistencia de VPH positivo (50 vs 23.9%), con un riesgo de tres veces mayor del mismo (OR 3.17 (1.90-5.26), $p < 0.001$). El margen más afectado fue, en orden descendente, el endocervical (55.6%),

Cuadro 1. Análisis univariado de los factores de riesgo para márgenes afectados

| Variables | Casos ($n = 144$) | Controles ($n = 142$) | $p < 0.05$ |
|-----------------------------|------------------------|----------------------------|------------|
| Edad (años) | 42.43 ± 13.04 | 39.54 ± 9.66 | 0.035 |
| Inmunosu- presión | 10 (7%) | 8 (5.6%) | 0.648 |
| Tabaquismo | 78 (54.1%) | 72 (50.7%) | 0.558 |
| Anticoncep- tivos orales | 40 (28.1%) | 48 (33.3%) | 0.344 |
| Uso de pre- servativo | 30 (20.8%) | 52 (36.6%) | 0.003 |
| Vacunación VPH | 92 (63.8%) | 116 (81.6%) | 0.001 |

Cuadro 2. Análisis multivariado de los factores de riesgo para márgenes afectados.

| Variables | Error estándar | Razón de momios | IC95% | | Significación estadística $p < 0.005$ |
|--------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Edad | 0.020 | 1.040 | 1.001 | 1.081 | 0.043 |
| Antecedente de inmunosupresión | 0.042 | 1.101 | 0.824 | 1.205 | 0.721 |
| Consumo de tabaco | 0.018 | 1.008 | 0.792 | 1.024 | 0.613 |
| Anticoncepción oral | 0.79 | 0.973 | 0.885 | 1.079 | 0.412 |
| Uso de preservativo | 0.392 | 2.233 | 1.035 | 4.818 | 0.41 |
| Vacunación VPH | 0.450 | 3.581 | 1.481 | 8.655 | 0.005 |

**Figura 1.** Comparación de la frecuencia de persistencia de VPH, enfermedad persistente-recurrente y reintervención de casos y controles.**Figura 2.** Subclaseficación de los casos. Análisis de la frecuencia de persistencia de VPH, enfermedad persistente-recurrente y reintervención en función del tipo de margen afectado.

exocervical (25%) y ambos (19.4%). La mayor persistencia de VPH positivo se observó cuando estaban implicados ambos márgenes (71.4%), seguido por el margen endocervical (55%) y exocervical (38.8%), con significación estadística ($p < 0.012$).

La enfermedad persistente-recurrente se registró en 100 pacientes, fue mayor en los casos que en los controles (47.2 vs 22.5%). Se determinó que los márgenes afectados tuvieron, en comparación con los libres, un riesgo tres veces mayor de padecer enfermedad persistente-recurrente (OR



3.07 (1.84-5.12), $p < 0.001$). Al desglosar este hallazgo en función del tipo de margen afectado se encontró que este fue más frecuente cuando ambos márgenes se encontraban afectados (71.4%), seguido por el endocervical (45%) y, por último, el margen exocervical (33.3%), con significación estadística ($p < 0.008$).

De las pacientes con márgenes afectados, a 40.2% se les practicó otro procedimiento quirúrgico (reconización-histerectomía) versus 15.4% de las pacientes con márgenes libres o no afectados. Se determinó que los márgenes afectados incrementaban significativamente el riesgo de reintervención (OR 3679 (2094-6463), $p < 0.028$). Ésta fue más frecuente mediante histerectomía para casos y controles (**Cuadro 3**). Según el tipo de margen afectado, el riesgo de reintervención fue mayor. Cuando ambos márgenes se encontraban afectados (71.4%), seguido del margen endocervical (37.5%) y por último la afectación exocervical (22.2%), con importante significación estadística ($p < 0.001$). **Figura 2**

DISCUSIÓN

Los márgenes afectados representan un factor de riesgo importante de persistencia-recurrencia de la enfermedad, persistencia del VPH positivo y riesgo de reintervención.^{21,22,23} Es importante investigar las variables que pueden estar relacionadas con la afectación de los márgenes quirúrgicos. La Federación Europea de Colposcopia considera que el porcentaje de conizaciones con márgenes afectados es uno de los estándares de rendimiento:¹⁹ no debe superar 20% del total

de las intervenciones. Sin embargo, el porcentaje de afectación de márgenes es muy variable en la bibliografía (7.2 a 42.5%).^{18,24,25,26} En nuestro estudio se obtuvo una prevalencia mayor a la indicada (32.6%), quizás porque las escisiones las practicaron distintos y múltiples cirujanos (circunstancia que se asocia con tasas más altas de márgenes afectados).

La evidencia sugiere que los factores de riesgo asociados con la existencia o no de márgenes afectados pueden estar relacionados con los factores de riesgo de mayor progresión de la infección por VPH: edad, tabaquismo, estado de inmunosupresión, uso de preservativo, anticoncepción oral y vacunación contra VPH.^{17,22,27-32}

En el estudio aquí reportado la media y mediana de edad para las pacientes con márgenes afectados fueron significativamente mayores en los casos. Esto concuerda con lo encontrado por distintos autores. Moore y su grupo³³ hallaron que la edad de la paciente fue un factor de riesgo significativo e independiente para la enfermedad residual. Papoutsis y colaboradores,³⁴ Dou y su equipo³⁵ y Zhu y coautores³⁶ también objetivaron la relación con la edad; determinaron que las mujeres mayores de 35 años tienen mayor tasa de escisión incompleta (NIC 2 y 3). Sin embargo, otros autores encontraron datos contradictorios.^{26,37} Esta teórica relación podría deberse a que a mayor edad menor es la concentración de estrógenos, circunstancia que ocasiona atrofia del cuello uterino, y dificulta la exéresis completa, genera mayor frecuencia de márgenes afectados y, por tanto, de lesión residual.

La frecuencia de inmunosupresión, consumo de tabaco y uso a largo plazo de anticonceptivos orales fue mayor en el grupo con márgenes afectados, aunque sin significación estadística. Debido a que la inmunosupresión favorece la infección por genotipos de VPH de alto riesgo y permite una replicación más activa del virus,

Cuadro 3. Frecuencia y tipo de reintervención.

| | Casos (n = 144) | Controles (n = 142) | Total |
|----------------|--------------------|------------------------|------------|
| Reintervención | 58 (40.2%) | 22 (15.4%) | 80 (100%) |
| Conización | 26 (18%) | 4 (2.8%) | 30 (37.5%) |
| Histerectomía | 32 (22.2%) | 18 (12.6%) | 50 (62.5%) |

genera lesiones más extensas y multifocales con evolución más rápida hacia lesiones de alto grado, difíciles de extirpar en su totalidad, lo que genera, a su vez, mayor prevalencia de márgenes afectados.^{38,39,40} Algunos autores han demostrado que el riesgo de cáncer de cuello uterino en las fumadoras es 2 a 4 veces mayor que en las no fumadoras^{41,42,43} y que el consumo de tabaco favorece la infección y progresión de las lesiones, con una estrecha relación dosis-respuesta que dificulta la eliminación progresiva de la infección, incluso después del tratamiento. También hay autores que han reportado desenlaces contradictorios.^{44,45,46} Por último, aunque algunos autores han visto que la anticoncepción oral puede facilitar la acción del VPH, la mayor parte de las infecciones por VPH desaparece espontáneamente.^{47,48} Incluso, se ha observado que el supuesto exceso de riesgo disminuye después de la interrupción de los mismos y que, a los 10 años de suspendidos, el riesgo es el mismo que el de la población general.⁴⁹

El uso de preservativo fue significativamente más frecuente en las pacientes con márgenes libres o no afectados, quizá porque está demostrado que detiene la evolución y promueve la regresión de las lesiones asociadas con VPH en mujeres con NIC.^{50,51} Un ensayo aleatorizado encontró que su uso genera tasas más altas de regresión de la NIC (53 vs 35%) y de la eliminación del VPH de alto riesgo (23 vs 4%).⁵⁰

Los ensayos clínicos multicéntricos han demostrado la eficacia de la vacuna bivalente, cuadrivalente y nonavalente contra la infección, persistencia y progresión de las lesiones por VPH, incluso en las mujeres con márgenes afectados postconización.^{52,53,54} Un estudio de cohorte retrospectiva⁵⁵ informó que las mujeres vacunadas tuvieron menores probabilidades de recurrencia postconización en un periodo de seguimiento de 3.5 años, incluso para las mujeres positivas para genotipos de VPH 16 y

18. Se encontró mayor uso en las mujeres con márgenes libres o no afectados, quizá porque la vacuna, antes o después de la intervención, ayuda a la remisión completa, incluso de una lesión mínima, hipotética, quizá no valorada, y evita la reinfección y recurrencia de la NIC.

Un margen afectado postconización implica que, parte de la lesión aún permanece en el cuello uterino y puede favorecer su recurrencia.^{4,11-16,56-63} Tres metanálisis demostraron que el margen afectado es un fuerte factor predictivo de enfermedad persistente-recurrente.^{18,60,64} En nuestros desenlaces, la tasa de persistencia-recurrencia de lesión fue mayor para las mujeres con márgenes afectados (47.2 vs 22.5%), con un riesgo tres veces mayor de persistencia-recurrencia. El porcentaje de este riesgo varía ampliamente en la bibliografía (11.3 a 54.8%),^{18,25,57,58,64-68} quizá por las distintas definiciones de margen afectado y de lesión persistente-recurrente. Se observó que la tasa de lesiones persistentes-recurrentes fue menor cuando las lesiones residuales se definieron solo por lesiones intraepiteliales de alto grado, y mayor cuando se incluía en su definición a las lesiones de bajo grado.

Si bien el margen afectado postconización se ha reportado, sistemáticamente, como un factor predictor del riesgo de enfermedad residual, los márgenes libres no son por completo protectores. Se encontró que 23.9% de los márgenes libres tenían enfermedad residual, riesgo que en la bibliografía va de 0 a 44%.^{10-13,56-63} Se proponen varias explicaciones para esto. El patólogo puede haber pasado por alto un margen involucrado, la persistencia del ADN del VPH puede interferir en la progresión, la enfermedad multifocal puede enmascarar una lesión residual y la existencia, algunas veces inevitable, de lesiones completamente nuevas, puede aumentar las tasas de recurrencia.^{22,56-68} Del mismo modo, hay varias explicaciones para la ausencia de enfermedad residual cuando los márgenes del cono están



involucrados: los márgenes del cono pueden no representar las líneas reales de resección, la cauterización durante la hemostasia puede eliminar la lesión residual y el proceso de curación puede inducir reacciones inflamatorias que destruyen los focos displásicos residuales.⁵⁹⁻⁶⁹

La persistencia de la infección viral aumenta el riesgo de persistencia de la lesión, formación de lesiones de novo y evolución a cáncer cervical.^{31,67,70-73} En nuestros desenlaces, el VPH fue persistentemente positivo a los 6 meses, sobre todo en las mujeres con márgenes afectados (50 vs 23.9%). La persistencia-recurrencia de la infección por VPH, en pacientes con márgenes afectados, también tiene un rango amplio de variación en la bibliografía (10 a 70%). Esta variación quizás se deba al análisis dispar del VPH porque en algunos estudios se informa esta prevalencia a los 3 meses de la intervención y otros pasados los 2 años. Sin embargo, los estudios que analizan esta variable a los 6 meses,^{74,75} como el nuestro, muestran tasas similares de recurrencia-persistencia para los márgenes afectados y libres. Por último, los altos porcentajes de persistencia de VPH reportados en este artículo pueden estar influidos, según algunos autores, por el factor edad y tabaquismo.^{27,76} Estos desenlaces son relevantes porque en un metanálisis⁶⁴ se afirma que el estado del VPH, posterior al tratamiento, puede ser más predictivo que los márgenes afectados para predecir la recurrencia.

Aún no se ha alcanzado un consenso acerca del tratamiento adicional de las pacientes con márgenes quirúrgicos afectados.^{2,19} Las opciones de tratamiento varían desde el seguimiento con citología, determinación de VPH y colposcopia, hasta la conización inmediata e hysterectomía.² Ésta es una opción razonable en pacientes con cuello uterino no adecuado para la reconización o para quienes tienen otras indicaciones añadidas (deseo genésico cumplido, sangrado

menstrual abundante, entre otros). El NHSCSP (*National Health Service Cervical Screening Programme*) recomienda repetir la escisión solo para las mujeres mayores de 50 años o si hay evidencia de anormalidad glandular o enfermedad invasiva.¹⁹ En nuestros desenlaces fue más frecuente la reintervención en el grupo de márgenes afectados y más frecuente mediante hysterectomía, casi todo realizados por la edad de la paciente, en virtud de la gran proporción de mujeres mayores de 50 años.

En el análisis del tipo de margen implicado se observó que la persistencia-recurrencia de la NIC, la persistencia de VPH y las reintervenciones eran más probables cuando ambos márgenes se encontraban afectados, seguido por el margen endocervical y, por último, el exocervical. Arbyn y colaboradores⁶⁴ y Chen y su grupo⁷⁰ afirman que los márgenes endocervicales afectados tienen una tasa de persistencia de lesión más alta que los márgenes exocervicales afectados. Un estudio informó que el riesgo combinado de enfermedad persistente, recurrente o progresiva cuando los márgenes exocervicales, endocervicales o ambos estuvieron afectados, fue de 17, 21 y 52%, respectivamente, después de 6 a 30 años de seguimiento.¹¹ La razón de este fenómeno es que la lesión en el exocervix puede estimarse con precisión con la colposcopia y que, gracias a ello, puede efectuarse la extirpación planificada. Es difícil juzgar la profundidad de la lesión, sobre todo cuando la zona de transición escamocolumnar no es por completo visible. Es así como algunos autores⁵⁸ proponen que las pacientes con márgenes endocervicales afectados deban recibir una vigilancia más estrecha y que, en casos seleccionados, pueden favorecerse con otra intervención.

CONCLUSIONES

El diseño retrospectivo, el análisis de un solo centro y el tamaño de la muestra dificultan la

extrapolación de los datos a la población general. Además, las intervenciones las practicaron distintos cirujanos, casi todos en periodo de formación. Si bien la mayor parte de las recurrencias suceden en los 2 años posteriores a la intervención, algunos autores sugieren efectuar el mismo análisis con seguimiento de 10 años. No se analizaron otros posibles factores de riesgo añadido: genotipo de VPH y la profundidad, amplitud y volumen del cono.

Los desenlaces de este estudio indican la importancia de prevenir la afectación del margen durante la conización cervical, debiéndose intentar extirpar al máximo la lesión. De no ser así, los márgenes afectados pueden conferir un aumento del riesgo de la persistencia-recurrencia de lesión, de VPH positivo y de la frecuencia de reintervenciones, con el aumento de morbilidad que ello implica para estas mujeres. Es importante considerar la diferencia de riesgo que existe en función del tipo de margen afectado, para poder así determinar un seguimiento más estrecho a las mujeres con ambos márgenes afectados (endocervical y exocervical) o cuando tenga como mínimo el margen endocervical afectado; ello permitiría detectar a tiempo la recurrencia o progresión de lesión intraepitelial. Por último, lo aquí encontrado es válido para poder informar, asesorar e insistir a las pacientes en la importancia de cumplir con los protocolos de seguimiento estricto y con las medidas recomendadas que, teóricamente, ayudan a reducir el riesgo de reincidencia o progresión de la lesión (vacunación contra VPH, evitar el consumo de tabaco, uso constante de preservativo y evitar o controlar el estado de inmunosupresión). Es deseable que se lleve a cabo un estudio prospectivo, a mayor escala, que permita confirmar o refutar estos desenlaces.

REFERENCIAS

- Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. Maryland, United States: National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
- Massad LS, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (4): 829-46. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829b61d6
- Ramos MC, et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus and factors connected with recurrence following surgical treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008; 35 (4): 242-47. <https://193.62.193.83/>*
- Chang DY, et al. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol*. 1996; 63 (1): 53-56. doi: 10.1006/gyno.1996.0277
- Ørbo A, et al. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004; 93 (2): 479-83. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.010
- Khalid S, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG*. 2012; 119 (6): 685-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x
- Kyrgiou M, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367 (9509): 489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6
- Danhof NA, et al. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 188: 24-33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.033
- Sadler L, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004; 291 (17): 2100-06. doi: 10.1001/jama.291.17.2100
- Reich O, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol*. 2001; 97 (3): 428-30. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01174-1
- Lapaquette TK, et al. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol*. 1993; 82 (3): 440-43.
- Ramchandani SM, et al. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed*. 2007; 9 (2): 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994835/>
- Young JL, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197 (2): e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.035
- Lubrano A, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 161 (1): 71-74. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.023
- Treacy A, et al. Can a more detailed evaluation of excision margins refine cytologic follow-up of women post-LLETZ for



- high-grade dysplasia? *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29 (5): 479-82. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181dd4f76
16. Cho HY, et al. Endocervical margin involvement as an important risk factor for abnormal cytology after LLETZ. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31 (4): 377-81. doi: 10.1097/PGP.0b013e31823ef970
17. Serati M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165 (1): 86-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.06.026
18. Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1665-79. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70283-8
19. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme [Internet]. UK: Public Health England. <http://www.cancerscreening.nhs.uk>
20. Milojkovic M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 76 (1): 49-53. doi: 10.1016/s0020-7292(01)00523-9
21. Malapati R, et al. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis.* 2011; 15 (3): 177-79. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181fee61d
22. Baloglu A, et al. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282 (1): 69-73. doi: 10.1007/s00404-009-1298-3
23. Kliemann LM, et al. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165 (2): 342-46. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.08.016
24. Narducci F, et al. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol.* 2000; 76 (3): 311-14. doi: 10.1006/gyno.1999.5697
25. Jakus S, et al. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55 (8): 520-27. doi: 10.1097/00006254-200008000-00025
26. Aluloski I, et al. Factors That Influence Surgical Margin State in Patients Undergoing Cold Knife Conization - A Single Center Experience. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017; 38 (3): 113-20. doi: 10.2478/prilozi-2018-0012
27. Acladious NN, et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer.* 2002; 98 (3): 435-39. doi: 10.1002/ijc.10080
28. Sarian LO, et al. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol.* 2004; 31 (4): 270-74. doi: 10.1016/j.jcv.2004.05.012
29. Johnson N, et al. Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. *BJOG.* 2003; 110 (10): 952-55. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1471-0528.2003.99034.x>
30. Costa S, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003; 90 (2): 358-65. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00268-3
31. Alonso I, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006; 103 (2): 631-36. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016
32. Fogle RH, et al. Predictors of cervical dysplasia after the loop electrosurgical excision procedure in an inner-city population. *J Reprod Med.* 2004; 49 (6): 481-86.
33. Moore BC, et al. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173 (2): 361-68. doi: 10.1016/0002-9378(95)90253-8
34. Papoutsis D, et al. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 75 (3): 163-68. doi: 10.1159/000345864
35. Dou Y, et al. Triage for management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin by conization: a retrospective analysis. *Front Med.* 2017; 11 (2): 223-28. doi: 10.1007/s11684-017-0517-8.
36. Zhu M, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2015; 15: 744. doi: 10.1186/s12885-015-1748-1
37. Chen Y, et al. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 107 (2): 107-10. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.05.027
38. Quereux C, et al. Pathologie du col et immunodépression [Cervical pathology and immunodepression]. *Contracept Fertil Sex.* 1994; 22 (12): 771-76.
39. Wieland U, et al. Human papillomavirus and immunosuppression. *Curr Probl Dermatol.* 2014; 45: 154-65. doi: 10.1159/000357907.
40. Roensbo MT, et al. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97 (2): 142-150. doi: 10.1111/aogs.13261.
41. Kum-Nji P, et al. Tobacco smoke exposure as a risk factor for human papillomavirus infections in women 18-26 years old in the United States. *PLoS One.* 2019; 14 (10): e0223532. doi: 10.1371/journal.pone.0223532.
42. Winer RL, et al. Prevalence and risk factors for oncogenic human papillomavirus infections in high-risk mid-adult women. *Sex Transm Dis.* 2012; 39 (11): 848-56. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182641f1c

43. Castle PE, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (18): 1406-14. doi: 10.1093/jnci/94.18.1406
44. Markowitz LE, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis.* 2009; 200 (7): 1059-67. doi:10.1086/604729
45. Kreimer AR, et al. Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence. *Sex Transm Dis.* 2004; 31 (4): 247-56. doi: 10.1097/01.olq.0000118425.49522.2c
46. Kelsey KT, et al. Human papillomavirus serology and tobacco smoking in a community control group. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 8. doi: 10.1186/s12879-014-0737-3
47. Luhn P, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 128 (2): 265-70. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.003
48. Bertram CC. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract.* 2004; 16 (10): 455-61. doi: 10.1111/j.1745-7599.2004.tb00424.x
49. Appleby P, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007; 370 (9599): 1609-21. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5
50. Hogewoning CJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003; 107 (5): 811-16. doi: 10.1002/ijc.11474
51. Bleeker MC, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003; 107 (5): 804-10. doi: 10.1002/ijc.11473
52. Wheeler CM, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (10): 1154-68. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7
53. Skinner SR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014; 384 (9961): 2213-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X
54. Castle PE, Schmeler KM. HPV vaccination: for women of all ages? *Lancet.* 2014; 384 (9961): 2178-80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61230-7
55. Kang WD, et al. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013; 130 (2): 264-68. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
56. Nam K, et al. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *J Gynecol Oncol.* 2009; 20 (2): 91-95. doi: 10.3802/jgo.2009.20.2.91
57. Tasci T, et al. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? *J Low Genit Tract Dis.* 2015; 19 (2): 115-18. doi: 10.1097/LGT.0000000000000079
58. Chambo Filho A, et al. Positive endocervical margins at conization: repeat conization or colposcopic follow-up? A retrospective study. *J Clin Med Res.* 2015; 7 (7): 540-44. doi: 10.14740/jocmr2171w
59. Dos Santos Melli PP, et al. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133 (2): 234-37. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.09.020
60. Oliveira CA, et al. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130 (2): 119-25. doi: 10.1590/s1516-31802012000200009
61. Andrade CE, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93 (9): 941-48. doi: 10.1111/aogs.12446
62. Sangkarat S, et al. Long-term outcomes of a loop electro-surgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (2): 1035-39. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.1035
63. Wu J, et al. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; 81 (4): 296-301. doi: 10.1159/000437423
64. Arbyn M, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (12): 1665-79. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
65. Kietpeerakool C, et al. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33 (5): 660-64. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00628.x
66. Fu Y, et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 851-56. doi: 10.2147/TCRM.S81802
67. Verguts J, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conization. *BJOG.* 2006; 113 (11): 1303-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x



68. Prato B, et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18 (1): 90-94. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00965.x
69. Kim WY, et al. Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010; 109 (2): 110-12. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.017
70. Chen L, et al. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *J Low Genit Tract Dis*. 2019; 23 (1): 24-27. doi: 10.1097/LGT.0000000000000444
71. Houfflin Debarge V, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol*. 2003; 90 (3): 587-92. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00372-x
72. Bae JH, et al. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17 (6): 1271-77. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00945.x
73. Venturoli S, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. *J Med Virol*. 2008; 80 (8): 1434-40. doi: 10.1002/jmv.21198
74. Ayhan A, et al. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 201: 1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.021
75. Diaz ES, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. *Gynecol Oncol*. 2014; 132 (1): 76-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.019
76. Kjellberg L, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000; 82 (7): 1332-38. doi: 10.1054/bjoc.1999.1100

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;134(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgynobfe.2015.04.015>.