

Recurrencia de lesiones cervicales premalignas estratificadas por edad

Julio C. González-Rodríguez,¹ Salim A. Barquet-Muñoz,¹  Emmanuel Mejorada-Pulido,¹ Luz A. Ugarte-Julio,² Mariel Zepeda-Fong³ y Anahí Sánchez-Rodríguez⁴

¹Departamento de Oncología Ginecológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ²Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Colombia; ³Clínica de Displasias, Departamento de Ginecología, Hospital de Gineco-Obstetricia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México; ⁴Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte en mujeres en países con poder adquisitivo entre medio y alto. **Objetivo:** Estratificar los factores predictivos de recurrencia/persistencia de NIC grado 2 o 3 posterior a conización primaria en diferentes grupos de edad. **Material y métodos:** Se incluyeron 432 mujeres con neoplasia intraepitelial cervical atendidas entre enero de 2017 y mayo de 2020. Se obtuvo información sobre edad al diagnóstico, inmunosupresión y resultados citológicos, colposcópicos, histopatológicos y de biopsia de cono. La incidencia de recurrencia se calculó durante el seguimiento. Para evaluar la asociación entre las características del paciente y la recurrencia, se calcularon cocientes de riesgo (HR, hazard ratio) con IC 95 %. **Resultados:** Se observaron 25 recurrencias en 432 mujeres, durante 4869 meses de seguimiento (5.13 de incidencia por 1000 meses). La media de edad fue de 38 años. La media de seguimiento fue de 6.8 meses. El período libre de recurrencia en el primer, segundo y tercer año fue de 95.47, 82.18 y 44.09 %, respectivamente. En el análisis bivariado, los factores asociados al riesgo de recurrencia fueron el diagnóstico citológico de alto grado (HR = 3.04, IC 95 % = 1.18-7.31), colposcopia grado 2 o sospecha de cáncer (HR = 3.04, IC 95 % = 1.25-7.22). **Conclusiones:** Las lesiones de alto grado, los hallazgos de la colposcopia y el diagnóstico anatomopatológico también se asociaron a recurrencia de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Infecciones por virus del papiloma. Lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino. Persistencia. Recurrencia. Virus del papiloma humano.

Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia stratified by age

Abstract

Background: Cervical cancer is one of the leading causes of death among women in countries with middle to high income levels. **Objective:** Stratifying the predictors of recurrence/persistence of grade 2 or 3 CIN after primary conization in different age groups, is the object of analysis of our study. **Material and methods:** A total of 432 women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) attended from January 2017 to May 2020 were included. Information regarding age at diagnosis, immunosuppression and cytologic, colposcopy, LEEP or cervical cone biopsy and histopathological results were acquired. Recurrence incidence was calculated over follow-up time in months. To evaluate the association between patient's characteristics and recurrence, we calculated hazard ratio (HR) with 95% CI. **Results:** We observed 25 recurrences from 432 women and 4,869 months of follow-up (5.13 incidence per 1,000 months). Median age was 38 years old. Median follow-up was 6.8 months. The recurrence-free period at 1, 2 and 3 years was 95.47%, 82.18% and 44.09% respectively. In the bivariate analysis, factors associated with the risk of recurrence were the following: high grade cytological diagnosis (HR = 3.04, IC 95% = 1.18-7.31), colposcopy grade 2 or cancer suspected (HR = 3.04, IC 95% = 1.25-7.22), high grade biopsy diagnosis (HR = 3.07, IC95 %

*Correspondencia:

Salim A. Barquet-Muñoz
E-mail: sbarquet@gmail.com

Fecha de recepción: 25-04-2024

Fecha de aceptación: 31-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000909

Gac Med Mex. 2024;160:592-599

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

= 1.28-7.30), LEEP or hysterectomy (HR = 2.85, IC95 % = 1.19-6.78). **Conclusions:** High-grade lesions, colposcopy findings and pathological diagnosis were also associated with disease recurrence.

KEYWORDS: Papillomavirus infections. Squamous intraepithelial lesions of the cervix. Persistence. Recurrence. Human papillomavirus.

Introducción

El cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte en mujeres en países con poder adquisitivo entre medio y alto. Se considera la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo, con una incidencia en 2020 de 604 127 nuevos casos y 341 831 muertes según el Global Cancer Observatory. En México, con 9439 casos y 4335 muertes, se considera la segunda neoplasia maligna más frecuente, lo que hace de su detección y tratamiento un desafío continuo.¹

Aunque la mayoría de los pacientes con infecciones por VPH (virus del papiloma humano) experimenta recaídas espontáneas sin secuelas, la persistencia de las infecciones por VPH de alto riesgo podría llevar a un pequeño porcentaje al desarrollo de lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial) y/o lesiones cancerosas invasivas. A pesar de las distintas modalidades terapéuticas, la recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico no es despreciable.²

La persistencia y recurrencia de lesiones de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical [NIC] grado 2 o 3) sobreviene en hasta 17 % de las pacientes en los primeros dos años durante el manejo inicial,³ con porcentajes que varían según la modalidad, el tipo de margen comprometido, el grado histopatológico, la infección persistente por VPH o el estado de inmunodeficiencia;⁴ no obstante, el factor edad sigue mostrando resultados inconsistentes. Según Bogani *et al.*,⁵ la infección por VPH no influye en la recurrencia en pacientes mayores de 25 años, mientras que la persistencia de la infección por VPH se considera un factor clave en la enfermedad recurrente en pacientes mayores de 36.5 años y sigue presente seis, 12 y 18 meses después del tratamiento.⁶

Objetivo

Estratificar los predictores de recurrencia/persistencia de NIC grado 2 o 3 posterior a la conización primaria en diferentes grupos etarios.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de referencia de NIC grado 1, 2 o 3 tratadas mediante escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, también llamada biopsia en cono) o histerec-tomía total, durante marzo de 2017 y marzo de 2021. Los datos se obtuvieron de los registros médicos electrónicos del hospital e incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de NIC 2 o 3 en una biopsia cervical y seguidos durante un período de 40 meses. Los casos de NIC 2 o 3 fueron considerados de alto grado.

El protocolo de seguimiento sin recurrencia incluyó prueba citológica, colposcopia y examen pélvico a los seis y 12 meses posterior al tratamiento inicial. En caso de identificar lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o hallazgos colposcópicos anómalos grado 2, se obtuvieron muestras para biopsia para verificar o excluir enfermedad recurrente. Los casos con NIC 2 o 3 recurrente se trataron según el contexto del paciente.

Durante el período de estudio, la vigilancia se basó en una prueba citológica a los seis meses, además de evaluación colposcópica. Se recopiló la siguiente información: edad, edad a la menarquia, al inicio de la vida sexual activa, número de parejas sexuales, método de planificación familiar, paridad, tabaquismo, diagnóstico de referencia, diagnóstico citológico e histológico, estado de los márgenes quirúrgicos, resultados citológicos y colposcópicos a los seis y 12 meses.

La persistencia se definió cuando por citología se identificó lesión de grado alto (HSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado), cuando los resultados de la colposcopia indicaron grado 2 o cuando el diagnóstico histopatológico indicó NIC grado 2 o 3, según la biopsia o muestra quirúrgica (obtenidas por histerec-tomía y LEEP) durante los primeros seis meses antes de que se realizara la LEEP inicial. Por su parte, la recurrencia se definió con esos mismos resultados seis meses después de realizar la LEEP inicial. Los márgenes quirúrgicos positivos se tuvieron en cuenta si el componente endocervical o ectocervical se asociaba al compromiso NIC 2 o 3.

Se utilizaron las pruebas de χ^2 y U de Mann-Whitney para comparar las características entre pacientes con y sin recurrencia de la enfermedad. La incidencia de la recurrencia se calculó con un seguimiento medio de 1000 meses. Para valorar la asociación entre las características del paciente y la incidencia de recurrencia, se calcularon los cocientes de riesgo (HR, *hazard ratio*) y el intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %). También se obtuvieron los HR ajustados utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Finalmente, para valorar el período libre de recurrencia según las características del paciente, se construyeron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se calculó el valor de p con la prueba de log-rank. El análisis estadístico se realizó con la versión 14 de Stata. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 432 mujeres. La media de edad al diagnóstico fue de 38 años. La media de edad a la menarquia y del inicio de la vida sexual activa fueron 12 y 18 años, respectivamente. El número de parejas sexuales tuvo una media de 2; 56.71 % de los pacientes no empleó un método de planificación familiar, 26.39 % de los participantes indicó ser fumador y la media de seguimiento fue de 6.9 meses.

Se realizaron 89 LEEP (20.60 %), con resultados negativos en 1.12 %, lesión intraepitelial de bajo grado en 34.83 % y lesión intraepitelial de alto grado en 56.18 %; se documentó carcinoma invasivo en 7.87 %. Los márgenes quirúrgicos fueron positivos en 38.20 %, por lo cual se requirió un nuevo tratamiento con LEEP en 16.66 %; en cinco pacientes se obtuvo resultado patológico negativo; en cinco, diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado (NIC 1); en tres, diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado; y en dos, diagnóstico de cáncer invasivo.

Se observaron 25 recurrencias en un total de 432 mujeres y 4869 meses de seguimiento (5.13 de incidencia por cada 1000 meses). En 80 % de las pacientes con se trató de lesiones de bajo grado y en 20 %, de lesiones de alto grado. La vigilancia se llevó a cabo en 92 % de los casos de recurrencia, mientras que 8 % recibió tratamiento quirúrgico. Las pacientes con recurrencia fueron más propensas a lesiones intraepiteliales que por citología, colposcopia y biopsia calificaban como de alto grado (Tabla 1).

En el análisis bivariado, los factores asociados al riesgo de recurrencia fueron los siguientes: diagnóstico

citológico de alto grado (HR = 3.04, IC 95 % = 1.18-7.31), informe de colposcopia grado 2 o sospecha de cáncer (HR = 3.04, IC 95 % = 1.25-7.22), diagnóstico de biopsia de alto grado (HR = 3.07, IC 95 % = 1.28-7.30), conización cervical o histerectomía (HR = 2.85, IC 95 % = 1.19-6.78) y glucosa < 110 mg/dL (HR = 2.43, IC 95 % = 1.01-5.77) (Tabla 2).

El período libre de recurrencia transcurridos uno, dos y tres años se observó en 95.47 % (IC 95 % = 91.61-97.58), 82.18 % (IC 95 % = 65.52-88.77) y 44.09 % (IC 95 % = 12.99-71.99) de las pacientes, respectivamente.

El período libre de recurrencia fue mayor en pacientes con niveles de glucosa < 100 mg/dL, con diagnóstico citológico, colposcópico o biopsia de alto grado, así como en aquellas con conización cervical o histerectomía (p log-rank = 0.0201, 0.0039, 0.0017, 0.0038 y 0.0068, respectivamente), Figura 1.

Discusión

Aun cuando se ha descrito que la efectividad del tratamiento de lesiones intraepiteliales es de hasta 95 %, diversos factores influyen en la persistencia o recurrencia de las lesiones preinvasivas, entre ellos la edad, el grado histológico, el estado de los márgenes quirúrgicos en la LEEP, la carga viral intraoperatoria y/o la positividad para VPH.² En nuestro estudio, la edad superior a los 25 años fue el factor asociado a la mayor significación estadística, tanto en los hallazgos obtenidos en la citología como en los obtenidos en la colposcopia y el diagnóstico histológico de alto grado ($p < 0.05$).

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 783 pacientes, Bekos *et al.* demostraron que las tasas de regresión se reducen a medida que se incrementa la edad (33.7 % en mujeres de 25 a 30 años y 24.9 % en mujeres mayores de 40 años), con un descenso de 21 % en la probabilidad de regresión por cada cinco años de vida, independientemente del grado de lesión.⁷ Lo anterior probablemente se deba a la positividad a infección por VPH, con alta prevalencia en mujeres jóvenes (< 25 años) y en mujeres con remisiones de hasta 90 % a los seis meses.⁸

En un estudio retrospectivo que incluyó a 343 128 mujeres, cuyo objetivo fue valorar la asociación entre la edad y los factores virales con la persistencia de VPH de alto riesgo, Li *et al.* confirmaron que la edad avanzada inhibe la eliminación de VPH de alto riesgo: por cada cinco años más de edad, observaron un descenso de 15 % en la tasa de eliminación viral,

Tabla 1. Características generales de los pacientes según la presencia de recurrencia

Característica	Con recurrencia n = 25 (5.79 %)		Sin recurrencia n = 407 (94.21 %)		Ambos grupos n = 432 (100.0 %)		p
	Media (rango)		Media (rango)		Media (rango)		
Seguimiento (meses)	14 (7.7-25.4)		6.8 (0.67-20.3)		6.8 (0.67-21.8)		0.002*
Edad (años)	38 (32-43)		38 (28-47)		38 (29-47)		0.691
Edad a la menarquia (años)	12 (11-13)		12 (11-14)		12 (11-14)		0.755
Edad de inicio de vida sexual (años)	18 (15-20)		18 (16-20)		18 (16-20)		0.909
Número de parejas sexuales	2 (1-4)		2 (1-4)		2 (1-4)		0.535
Glucosa (mg/dL)	92 (89-98)		93 (86-102)		93 (86-102)		0.868
	n	%	n	%	n	%	
Uso de método anticonceptivo	8	32.0	179	43.98	187	43.29	0.241
Menopausia	2	8.0	80	19.66	82	18.98	0.149
Tabaquismo	3	12.0	111	27.27	114	26.39	0.093
Inmunosupresión	1	4.0	15	3.69	16	3.70	0.936
Diagnóstico citológico de alto grado	9	36.0	54	13.27	63	14.58	0.002*
Reporte de colposcopia							
Negativo	5	20.0	168	41.28	173	40.05	
Grado 1	9	36.0	167	41.03	176	40.74	
Grado 2	9	36.0	67	16.46	76	17.59	
Sospecha de cáncer	2	8.0	5	1.23	7	1.62	0.002*
Biopsia cervical	25	100	290	71.25	315	72.92	0.002*
Diagnóstico de biopsia de alto grado	12	48.0	78	19.16	90	20.83	0.001*
Conización cervical o histerectomía	12	48.0	77	18.92	89	20.60	0.002*
Categoría del resultado de conización							
Negativo	0	0.0	1	1.30	1	1.12	
LSIL	4	33.3	27	35.06	31	34.83	
HSIL	7	58.3	43	55.84	50	56.18	
Cáncer invasivo	1	8.3	6	7.79	7	7.87	0.981
Bordes positivos	3	25.0	31	40.26	34	38.20	0.312
Reconización cervical (n = 15)	-	-	-	-	-	-	-
Número de pacientes	0	-	15	-	15	-	-
Categoría de resultado							
Negativo	0	0.0	5	33.33	5	33.33	
LSIL	0	0.0	5	33.33	5	33.33	
HSIL	0	0.0	3	20.0	3	20.0	
Cáncer invasivo	0	0.0	2	13.33	2	13.33	ND

P entre los grupos con y sin recurrencia por prueba de χ^2 o U de Mann-Whitney. *p < 0.05.

HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; ND: no disponible.

situación que refleja que la persistencia de la infección es clave en el desarrollo de lesiones preinvasivas y cáncer invasivo.⁹ En este sentido, el impacto de la edad en la infección por VPH y el grado de gravedad de la lesión quedó demostrado por Aro *et al.* en un estudio que incluyó a 1279 mujeres con citologías anómalas;

64.3 % de las mujeres mayores de 30 años presentaba lesiones de alto grado y en 56.7 % de las muestras evaluadas se identificó VPH 16 y 18; el incremento de NIC 2 y 3 en la población mayor de 45 años fue de 35.1 %.¹⁰

Al valorar el manejo, a pesar de no comparar los diferentes tratamientos, nuestro estudio reveló una

Tabla 2. Incidencia de recurrencia según las características de los pacientes

Característica	Casos (n)	Recurrencia (n)	Seguimiento en meses (n)	Tasa de incidencia	HR (IC 95 %)	HRa (IC 95 %)
Total	432	25	4 869	5.13	—	—
Grupo etario						
18-32 años	154	7	1 568	4.46	Referencia	Referencia
≥ 33 años	278	18	3 314	5.43	1.22 (0.49-3.45)	1.72 (0.67-4.46)
Inmunosupresión						
No	416	24	4 740	5.06	Referencia	Referencia
Sí	16	1	142	7.05	1.39 (0.03-8.53)	1.75 (0.19-15.93)
Glucosa						
≥ 110 mg/dL	327	13	3 536	3.68	Referencia	Referencia
< 110 mg/dL	105	12	1 346	8.92	2.43 (1.01-5.77)*	1.39 (0.30-6.49)
Diagnóstico citológico de alto grado						
No	369	16	4 120	3.88	Referencia	Referencia
Sí	63	9	762	11.81	3.04 (1.18-7.31)*	1.74 (0.48-6.35)
Informe de colposcopia grado 2 o sospecha de cáncer						
No	349	14	3 880	3.61	Referencia	Referencia
Sí	83	11	1 002	10.98	3.04 (1.25-7.22)*	2.44 (0.90-6.62)
Diagnóstico de biopsia de alto grado						
No	342	13	3 753	3.46	Referencia	Referencia
Sí	90	12	1 129	10.63	3.07 (1.28-7.30)*	1.68 (0.28-9.97)
Conización cervical o histerectomía						
No	343	13	3,689	3.52	Referencia	Referencia
Sí	89	12	1,193	10.06	2.85 (1.19-6.78)*	1.45 (0.14-15.52)
Informe de conización cervical HSIL o cáncer invasivo						
No	375	17	4,028	4.22	Referencia	Referencia
Sí	57	8	854	9.37	2.22 (0.83-5.43)	0.33 (0.08-1.36)

*p < 0.05. Tasa de incidencia por cada 1000 meses de seguimiento. El cociente de riesgo ajustado (HRa) se obtuvo mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado. El diagnóstico de alto grado incluyó HSIL y sospecha de cáncer/cáncer invasivo por diagnóstico citológico y de biopsia, respectivamente. IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; HR: cociente de riesgo (*hazard ratio*).

positividad de los márgenes quirúrgicos de 38 %, una variable que desempeña un papel importante en el riesgo de recurrencia. En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a casi 45 000 pacientes, Arbyn *et al.* demostraron que el riesgo de recurrencia de la lesión NIC2 o NIC3 posterior a una intervención escisional con márgenes negativos es de 7.2 % cuando hay compromiso del margen exocervical, de 16.3 % cuando hay compromiso del margen endocervical y de 18.9 % cuando ambos están comprometidos, con una sensibilidad de 55.8 % y una especificidad de 84.4 % para recurrencia. Resultados similares fueron obtenidos por Zhu *et al.*, para quienes la tasa de márgenes afectados de HSIL pos-LEEP fue de 6.34 %.¹¹ A pesar de lo descrito, identificamos una tasa de recurrencia de 5.7 %, similar cuando los márgenes permanecen negativos, aunque estos hallazgos deben

tomarse con cautela debido al tamaño de la cohorte y al período de seguimiento.

A pesar de la buena especificidad del estado del margen quirúrgico de la LEEP como variable en la predicción de la recurrencia, nuevas investigaciones han concluido que las pruebas de VPH de alto riesgo son más precisas y sensibles (91 % *versus* 56 %), con especificidad parecida (84 %),¹² razón por la cual su inclusión en el seguimiento permitirá una mejor estratificación del riesgo en la población.

En cuanto al papel de la colposcopia en el seguimiento, documentamos que el riesgo de recurrencia se asocia a hallazgos colposcópicos de alto grado, información similar a la presentada por Lili *et al.*, quienes registraron que la valoración colposcópica alcanzó una sensibilidad de 97 % y una especificidad de 93.4 % para recurrencia. No obstante, este hallazgo

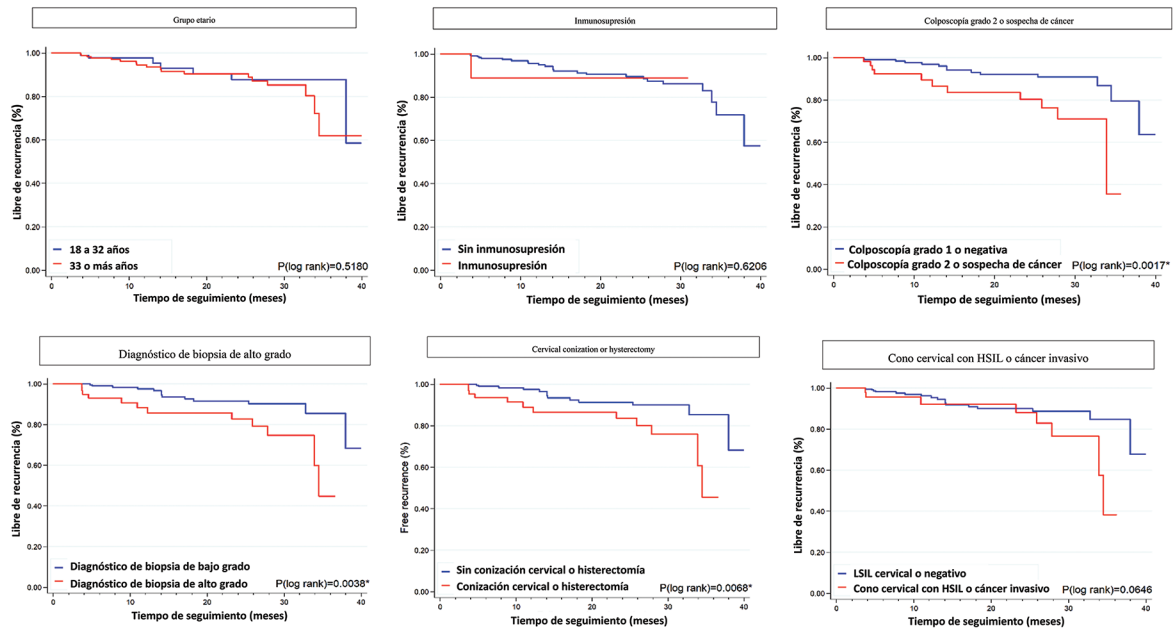


Figura 1. Período libre de recurrencia según las características del paciente.

debe tomarse con cautela, ya que las pruebas colposcópicas también muestran una alta tasa de resultados falsos positivos, pues solo 33 % de los casos con persistencia y recurrencia mostraron indicios colposcópicos de alto grado posterior al tratamiento. Los resultados han sido contradictorios dado que la inmensa mayoría de los estudios han mostrado casos de cáncer invasivo a lo largo de períodos largos, y no termina de esclarecerse si el proceso de curación podría dar resultados erróneos, además de no proporcionar información sobre una valoración profunda del canal cervical.¹³⁻¹⁵

En este sentido, en una reciente revisión sistemática que incluyó a 1513 mujeres tratadas, la tipificación del VPH para la predicción de recurrencia postratamiento desempeñó de nuevo un papel fundamental: la predicción fue de 92 % con VPH solo y de 95 % en el co-test.¹⁶

Al analizar el período libre de recurrencia por grupo de edad en nuestro estudio, las pacientes mayores de 25 años y con lesiones de alto grado alcanzaron porcentajes de aproximadamente 90 %, lo cual probablemente se relaciona con la eliminación viral en la población tratada, que se alcanzó en promedio a los seis meses en 70 a 81 % de la población y con porcentajes más altos en poblaciones menores de 30 años.¹⁷⁻¹⁹ En cualquier caso, estos hallazgos también deben tomarse con cautela, ya que la enfermedad residual

y/o recurrente podría incrementarse durante el seguimiento. Kanayama *et al.*, en un estudio retrospectivo de 812 pacientes, encontraron que 42.8 % de las pacientes con márgenes negativos presentaron enfermedad residual en las muestras de histerectomía en un período de 11 años.²⁰ Nuestros hallazgos requieren un análisis detallado, ya que debido al corto seguimiento no fue posible establecer un valor estadístico; existe controversia sobre si la escisión completa permite una eliminación viral total o si se alcanza un período de latencia y/o reactivación, por lo que hacen falta más pruebas y una mayor seguimiento para obtener resultados concluyentes.

A pesar de disponer de diferentes estrategias de seguimiento y su posible asociación con la persistencia o recurrencia, nuestro estudio permite documentar que las lesiones de alto grado requieren un seguimiento más cercano en la población mayor de 25 años que en otros grupos poblacionales; lo cual, no obstante, no reducirá el sobretratamiento ni los exámenes colposcópicos periódicos en la población con bajo riesgo de lesión de alto grado. En este sentido, la incorporación de biomarcadores tales como la tipificación genética, la tinción dual, los genes, el ADN, el ARN, las proteínas, las enzimas y otros productos celulares y biológicos se erige como una ventana de oportunidad para ofrecer una mejor estratificación y pronóstico.²¹

Las principales debilidades del estudio presentado estriban en los sesgos inherentes asociados al diseño del estudio retrospectivo, la duración del seguimiento y que las mujeres no fueron sometidas a pruebas de ADN del VPH, las cuales en la actualidad desempeñan un papel significativo en el seguimiento postratamiento.

Conclusiones

Nuestros resultados revelan que la mayor edad es el principal factor asociado a los casos de enfermedad recurrente, relacionado con tasas de regresión más bajas a medida que se incrementa. Tanto los hallazgos citológicos como los colposcópicos mostraron una alta asociación con la recurrencia. Este estudio debería considerarse de naturaleza retrospectiva, con una muestra pequeña de pacientes y posibles factores que podrían interferir en la interpretación de los resultados. La falta de tipificación de VPH antes del manejo o durante el seguimiento, así como el corto período de este último, limitan la estimación del riesgo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo del “Programa Integral para la Atención, Investigación, Difusión y Capacitación del Cáncer Cervicouterino en sus diferentes etapas: MICAELA”.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Financiamiento

Para esta investigación no se recibió financiamiento externo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores reconocieron y siguieron las

recomendaciones según las guías SAGER, dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Castle PE, Murokora D, Pérez C, Álvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138 Suppl 1:20-25. DOI: 10.1002/ijgo.12191
3. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani 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):1665-1679. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30700-3
4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub2
5. Bogani G, Pinelli C, Chiappa V, Martinelli F, Lopez S, Ditto A, et al. Age-specific predictors of cervical dysplasia recurrence after primary conization: analysis of 3,212 women. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(5):e60. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e60
6. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg.* 2016;16:70. DOI: 10.1186/s12893-016-0185-7
7. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8:6383. DOI: 10.1038/s41598-018-24882-2
8. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450-3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
9. Li W, Meng Y, Wang Y, Cheng X, Wang C, Xiao S, et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: a retrospective follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):345-353. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.026
10. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, Jakobsson M, Virtanen S, Lehtinen M, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):354-359. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.024
11. Zhu M, He Y, Baak JP, Zhou X, Qu Y, Sui L, 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
12. Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e3. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e3
13. Founta C, Papagiannakis E, Ratnavelu N, Feusi A, Natsis S, Bradbury M, et al. Diagnostic accuracy of colposcopy with dynamic spectral imaging for cytology-negative/high-risk HPV positive (failed test of cure) after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix. *Medicine.* 2018;97(1):e9560. DOI: 10.1097/MD.00000000000009560
14. Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, Moysiadis T, Agorastos T. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up. *Medicine.* 2018;97(4):e9719. DOI: 10.1097/MD.00000000000009719

15. Morton R, Mylvaganam G, Anderson L, Farrell R, Carter J, Pather S, et al. Follow-up after treatment of high-grade cervical dysplasia: The utility of six-month colposcopy and cytology and routine 12-month colposcopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(6):959-964. DOI: 10.1111/ajo.13248.
16. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):500-507. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015
17. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol.* 2020;31(2):213-227. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.004
18. Zhang W, Gong X, Wu Q, Liu Y, Lao G, Xiao J, et al. The clearance of high-risk human papillomavirus is sooner after thin loop electrosurgical excision procedure (t-LEEP). *J Invest Surg.* 2019;32(6):560-565. DOI: 10.1080/08941939.2018.1483449
19. Loopik DL, IntHout J, Ebisch RMF, Melchers WJG, Massuger LFAG, Siebers AG, et al. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecol Oncol.* 2020;157(1). 195-201. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.023
20. Kanayama S. Outcomes of laser conization for cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and microinvasive cervical cancer. *World J Oncol.* 2014;5(2):62-67. DOI: 10.14740/wjon799w
21. Arip M, Tan LF, Jayaraj R, Abdullah M, Rajagopal M, Selvaraja M. Exploration of biomarkers for the diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer: a review. Vol. 13, *Discov Oncol.* 2022;13(1):91. DOI: 10.1007/s12672-022-00551-9