

Riesgo de persistencia postratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical con infección por VPH 16

Risk of Persistence Post-Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia with HPV Infection 16

Javier GarvÍ Morcillo^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-8827-836X>

Rosario Lara Peñaranda^{1,3} <https://orcid.org/0000-0001-9130-9369>

Javier Plitt Stevens⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8452-5386>

David Sánchez Gutiérrez⁵ <https://orcid.org/0000-0003-0547-4195>

Víctor Vázquez Villar^{6,7} <https://orcid.org/0000-0003-3628-8512>

Juan Pedro Martínez Cendán^{1,3} <https://orcid.org/0000-0003-0818-7212>

¹Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, España.

²Universidad Católica de Murcia, Programa de Ciencias de la Salud. Murcia, España.

³Universidad Católica San Antonio de Murcia, Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Murcia, España.

⁴Universidad Católica San Antonio de Murcia, Departamento de Turismo, Murcia, España.

⁵Hospital Universitario Santa Lucía, Departamento de Anatomía Patológica. Cartagena, España.

⁶Universidad de Castilla La Mancha. Facultad de Farmacia, Departamento de Química Orgánica e inorgánica y Bioquímica. Albacete, España.

⁷Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Albacete, España.

*Autor para la correspondencia: garvimorcillojavier@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El proceso de oncogénesis para el desarrollo de lesiones cervicales de alto grado requiere de la infección persistente de un virus del papiloma humano de alto riesgo, entre los cuales, el VPH16 es el subtipo con menor tasa de aclaramiento.

Objetivo: Determinar si la infección VPH16 previa a la conización constituye un factor de riesgo para la persistencia de lesión precursora tras tratamiento.

Métodos: En febrero de 2020 se realiza una revisión sistemática sobre la persistencia de enfermedad tras LEEP/LLETZ en pacientes con infección de VPH16 previo al tratamiento. Se procede a una búsqueda en las bases de datos PubMed-Medline del *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) y ClinicalTrial.gov de la *National Library of Medicine*, ambos en EE.UU. Se obtuvieron 418 artículos, de los cuales fueron elegibles 8, todos ellos de cohorte retrospectiva. En cuatro artículos se encontró una relación significativa entre la presencia de infección con VPH16 en los controles previos a la conización, y el riesgo de fallo de tratamiento; en los cuatro restantes no se encontró esta relación.

Conclusiones: En la literatura no existe unanimidad sobre si la infección de VPH16 previo al tratamiento es un factor independiente de persistencia de lesión. Se requieren más estudios, con una mayor población para determinar si el VPH16 positivo previo al tratamiento sirve para identificar un grupo de riesgo de fallo de tratamiento.

Palabras clave: neoplasia intraepitelial cervical; infección por VPH; *Papillomavirus* humano16; conización.

ABSTRACT

Introduction: The oncogenesis process for the development of high-grade cervical lesions requires persistent infection of a high-risk human papillomavirus, among which HPV16 is the subtype with the lowest clearing rate.

Objective: To determine if HPV16 infection prior to conization is a risk factor for the persistence of the precursor lesion after treatment.

Methods: In February 2020, a systematic review was carried out on the persistence of disease after LEEP/LLETZ in patients with HPV16 infection prior to treatment. A search was performed in the pubic-medline databases of the National Center of Biotechnology Information (NCBI) and ClinicalTrial.gov of the National Library of Medicine, both in the US. 418 articles were obtained, of which 8 were eligible. All were retrospective cohort. Four articles discussed significant relationship between the presence of infection

with HPV16 in the controls prior to conization, and the risk of treatment failure; the remaining four did not talk over this relationship.

Conclusions: There is no agreement in the literature on whether HPV16 infection prior to treatment is an independent factor of lesion persistence. More studies are required, with larger population, to determine if positive HPV16 prior to treatment serves to identify a group at risk of treatment failure.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia; HPV infection; Human Papillomavirus16; Conization

Recibido: 29/09/2020

Aceptado: 08/11/2020

Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad muy frecuente, es el cuarto tipo de cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial.⁽¹⁾ El virus del papiloma humano (VPH) es una causa imprescindible para su desarrollo.⁽²⁾ Las neoplasias intraepiteliales (CIN) de alto grado (CIN 2+) son lesiones precursoras que, si no se tratan, tienen un riesgo elevado de progresar a un cáncer cervical. Para que se produzca el proceso de oncogénesis es necesaria la persistencia de infección con un tipo de VPH de alto riesgo (VPH-AR),^(3,4) y el VPH16+ es el subtipo oncogénico más persistente con una menor tasa de aclaramiento.⁽⁵⁾

El *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) o *Large Loop Excision of the Transformation Zone* (LLETZ) han demostrado ser técnicas altamente eficaces para el tratamiento de CIN y la prevención de CCU. Sin embargo, las tasas de persistencia de lesión oscilan entre 5-30 %.⁽⁶⁾ Múltiples estudios han investigado los factores de riesgo de persistencia de enfermedad tras LEEP, y se han identificado algunos como: la edad, la carga viral del VPH, la afectación de márgenes, el grado de lesión o la persistencia del VPH tras conización.^(6,7,8,9,10)

En la literatura previa, uno de los predictores de persistencia de enfermedad tras conización ha sido la presencia o no de márgenes afectados. Recientes publicaciones⁽¹¹⁾

ponen en duda la validez de este único criterio para conseguir una estimación del riesgo real de recaída de la enfermedad.

El objetivo fue determinar si la infección VPH16 previa a la conización constituye un factor de riesgo para la persistencia de lesión precursora de CCU tras tratamiento escisional, que permita identificar un grupo de riesgo que precise de un seguimiento más estrecho.

Métodos

En febrero de 2020 se realizó una revisión sistemática sobre la persistencia de enfermedad tras LEEP/LLETZ en pacientes con infección de VPH16 previo al tratamiento, basados en la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹²⁾

Realizamos una búsqueda en la base de datos PubMed-Medline del *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) y ClinicalTrial.gov de la *National Library of Medicine*, ambos en EE.UU.

Los términos de persistencia y recurrencia de enfermedad son controvertidos en la literatura actual sin unanimidad para su correcta definición. Aunque de un modo académico, se considera persistencia si la detección de alteración se produce en el año posterior al tratamiento y su recurrencia cuando ha pasado más de un año del tratamiento. Para la realización del siguiente estudio, aunque se incluyeron ambos términos en nuestra estrategia de búsqueda, utilizamos el término persistencia independientemente del tiempo pasado tras la técnica escisional.

La estrategia de búsqueda fue realizar dos búsquedas en PubMed-Medline y una tercera en ClinicalTrial.gov. Estas búsquedas se exponen a continuación (Fig. 1).

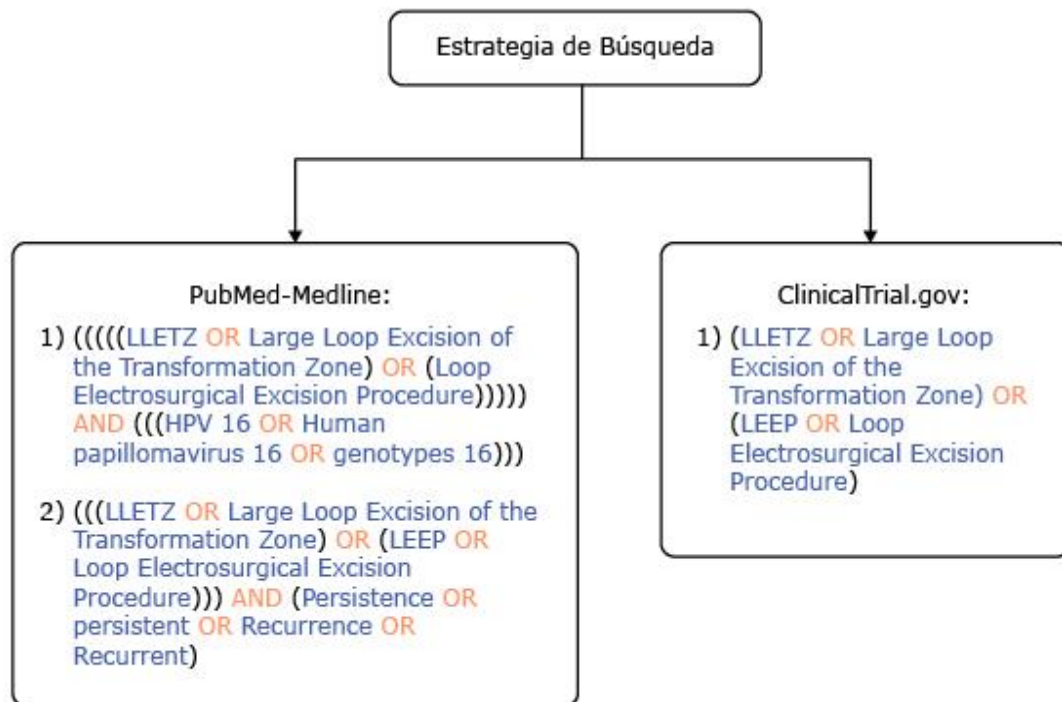


Fig. 1 - Estrategia de búsqueda.

El proceso de selección de artículos se realizó en dos pasos. En un primer momento, se cribaron los artículos en función de su título y resumen y se seleccionaron aquellos enfocados en el objetivo del estudio. Posteriormente, se revisaron de forma exhaustiva todos los trabajos recogidos y se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión.

Criterios de inclusión y exclusión

Para ser admitidos en nuestra revisión sistemática se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos que refiriesen la persistencia de enfermedad e infección de VPH tras terapia escisional en pacientes con CIN 2+ y VPH 16 positivo previo a la intervención.

Se establecieron como criterios de exclusión:

- Estudios publicados en idiomas distintos al español o al inglés.
- Estudios realizados en pacientes con inmunosupresión adquirida o congénita, o sometidas a tratamiento inmunosupresores crónicos.
- No se incluyeron en el presente estudio aquellos artículos no finalizados, artículos que no utilizaban datos propios, sino que realizaban un análisis estadístico de diferentes publicaciones, manuscritos que habían sido aceptados para su publicación, pero no habían sido publicados todavía y las presentaciones en congresos, no publicadas.

Análisis y síntesis de la información

En esta revisión sistemática se recogieron 442 títulos de las bases de datos revisadas: Medline, 436 artículos (entre las dos búsquedas) y ClinicalTrial.gov, 6 artículos. Con la eliminación de los artículos duplicados (24 artículos) la muestra quedó en un total de 418 publicaciones. Se llevó a cabo una selección de los mismos en base a la lectura de título/resumen según el criterio de los realizadores. De estos 418 estudios, 377 no fueron seleccionados. Se realizó una evaluación exhaustiva de los textos de las 41 publicaciones restantes. Del mismo modo, también se revisó la bibliografía de los diferentes artículos leídos para disponer de mayor información, pero no se encontró ningún artículo que cumpliera con los criterios de inclusión y que no estuviera en las búsquedas anteriormente realizadas. No se encontró ninguna revisión sistemática publicada referente a la importancia de la infección del VPH16 previo al tratamiento.

De los 41 artículos revisados con profundidad se determinó que 32 de ellos no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, un total de 8 artículos (1,8 % del total de artículos recogidos inicialmente) cumplieron con los criterios de inclusión de este trabajo, y se muestran en la siguiente tabla.

Tabla - Riesgo de persistencia de lesión tras conización en pacientes con infección previa de HPV16

Autor	Año	País	Tipo de estudio	N	Criterios de inclusión	Seguimiento	HPV16+ pre-LEEP (%)	Qué consideran como persistencia de enfermedad	Persistencia de enfermedad con HPV16+ pre-LEEP
<i>Lara-Peñarand et al.</i> ⁽¹⁴⁾	2019	España	Estudio observacional retrospectivo	149	CIN2+ confirmado histológicamente tras LEEP.	12-18 meses	83 (55,7 %)	Evaluación citológica \geq ASCUS	19 ($p=0,495$)* 8 ($p=0,956$) [†]
<i>Bruno MT. et al.</i> ⁽¹⁶⁾	2019	Italia	Estudio observacional retrospectivo	182	CIN2+ confirmado histológicamente tras LEEP, estudio de VPH pre- y post-LEEP, no vacunadas frente al VPH y mínimo 2 años seguimiento.	24-30 meses	104 (57,1 %)	Confirmación histológica de \geq CIN2	17 ($p=0,0126$)
<i>Wu J. et al.</i> ⁽¹⁷⁾	2016	China	Estudio observacional retrospectivo	835	CIN2+ confirmado histológicamente tras LEEP.	Media de 20,4 meses (rango, 2-60 meses)	320 (38,3 %)	Confirmación histológica de CIN2+	14 ($p=0,0052$)
<i>Kang WD y Kim SM.</i> ⁽¹³⁾	2015	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	216	Mujeres posmenopáusicas con CIN2+ confirmado histológicamente tras LEEP, estudio VPH pre- y post-LEEP y mínimo 2 años de seguimiento	No especificado (Citología y test de VPH a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y, después, controles anuales).	64 (38,5 %)	Confirmación histológica de CIN2/3	10 ($p>0,05$)
<i>Ku CH. et al.</i> ⁽¹⁵⁾	2014	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	446	CIN (CIN1/2/3/CIS) histológicamente confirmado tras LEEP y test VPH pre- y post-LEEP.	Media de 11 meses (rango, 3-54 meses)	120 (26,9 %)	Evaluación citológica \geq ASCUS	($p=0,66$)
<i>Ryu A. et al.</i> ⁽¹⁸⁾	2012	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	183	CIN2+ con confirmación histológica, seguimiento mínimo a los 3 y 6 meses sin histerectomía y test VPH pre- y post-LEEP	Media de 25.3 \pm 13.3 (rango, 4 – 60 meses)	77 (42,1 %)	Confirmación histológica de \geq CIN2	6 ($p=0,517$) [‡]
<i>Wu D. et al.</i> ⁽¹⁹⁾	2011	China	Estudio observacional retrospectivo	236	Confirmación histológica de CIN2+ con márgenes negativos	24 meses	62 (28,9 %)	Confirmación histológica de \geq CIN2	27 ($p<0,007$)
<i>Kang WD. et al.</i> ⁽²⁰⁾	2010	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	672	Confirmación histológica de CIN2+ tras LEEP, estudio pre- y post-LEEP de VPH y seguimiento mínimo de 2 años	No especificado (Citología y test de VPH a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y, después, controles anuales)	243 (36,16 %)	Confirmación histológica de \geq CIN2	20 ($p<0,05$)

Nota: ASCUS, atipia de células escamosas de significado indeterminado; CIN, Neoplasia Intraepitelial Cervical; CIN2, Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2; HPV, virus del papiloma humano; LEEP, Loop Electrosurgical Excision Procedure; LLETZ, Large Loop Excision of the Transformation Zone. * Evaluación citológica a los 6 meses de la intervención. † Evaluación citológica a los 12-18 meses de la intervención. ‡ Se valoró el genotipado pre-LEEP positivo de VPV16 y VPH18 (77 y 8, respectivamente) en cuanto a la tasa de persistencia de enfermedad (6 de 85) en comparación con la infección de otros VPH-AR. OR 0,590 (0,124-2,860) ($p=0,517$)

Todo el proceso de selección realizado se muestra en el siguiente diagrama de flujo PRISMA (Fig. 2).

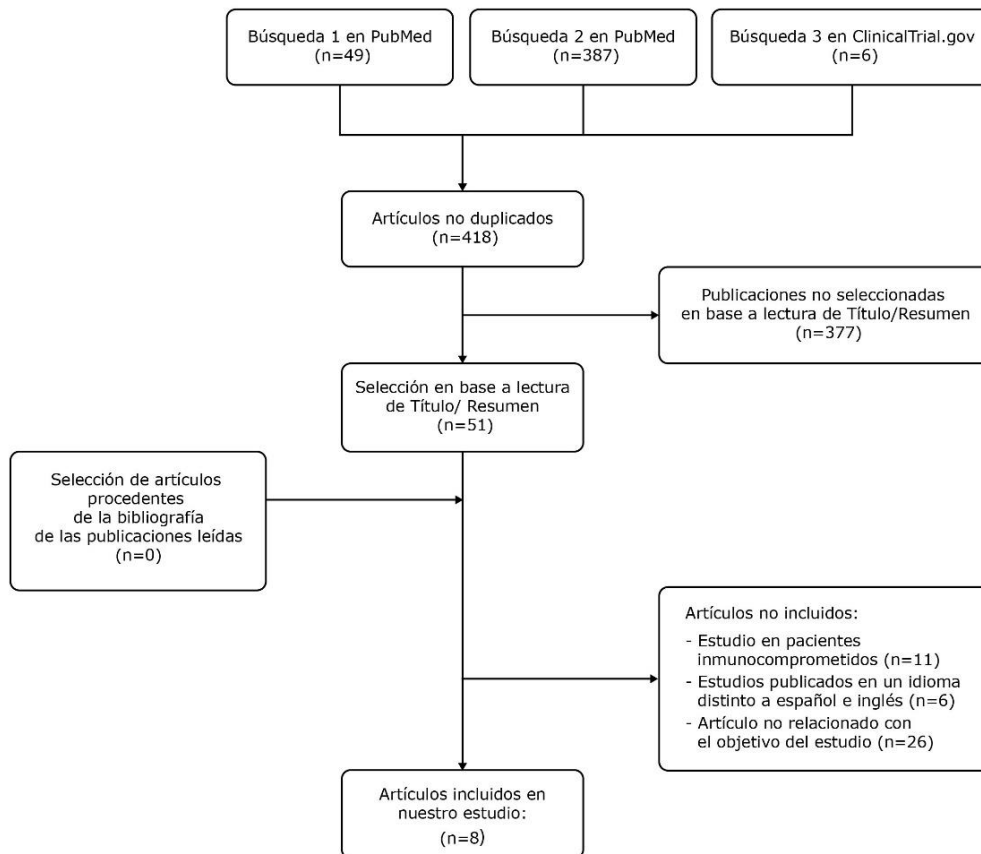


Fig. 2 - Diagrama de flujo de la revisión sistemática realizada según la declaración PRISMA.

Los 8 artículos incluidos en este trabajo son estudios observacionales de tipo retrospectivo. Entre todos los trabajos suman 2919 pacientes estudiados. La contribución de cada estudio varía de 835 a 149 casos. Los estudios fueron publicados a partir del 2010 y hasta 2019 y fueron realizados en los continentes europeo (España e Italia) y asiático (China y Corea del Sur). El rango de edad varió entre 17 y 73 años, en su mayoría mujeres premenopáusicas, con excepción del trabajo de *Kam* y *Kim*⁽¹³⁾ que se llevó a cabo en población posmenopáusica. El seguimiento de las pacientes varió entre estudios con un rango de 2 - 60 meses y una media entre 11 y 20 meses. El criterio por el cual los autores consideraron la persistencia de enfermedad varió entre los artículos revisados. Se tomaron dos artículos,^(14,15) con la alteración citológica (resultado igual o superior a células escamosas atípicas de significado indeterminado o ASCUS) y los seis artículos

restantes,^(13,16,17,18,19,20) con la confirmación histológica de CIN2/3 o superior. La prevalencia de VPH16 en los controles previos a LEEP varió de 26,9 % a 57,1 %. La infección con VPH16 previo a LEEP presentó una asociación significativa con la persistencia de infección tras el tratamiento en cuatro estudios,^(16,17,19,20) y por otro lado, en los otros cuatro estudios^(13,14,15,18) no se encontró tal relación.

Discusión

Nuestra revisión sistemática recopiló 8 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión/exclusión propuestos. Estos representaron el 1,8 % de todos los artículos revisados y se destaca que no se encontró ningún trabajo estadístico o de revisión sobre el objetivo de nuestro estudio. Todos los estudios seleccionados presentaron un diseño observacional retrospectivo. Cuatro trabajos^(16,17,19,20) encontraron una relación significativa entre la presencia de infección con VPH16 en los controles previos a la conización, con el riesgo de fallo de tratamiento. Otros cuatro trabajos,^(13,14,15,18) no encontraron tal relación. Entre los artículos revisados, no existió un criterio unánime a la hora de definir la persistencia de lesión, lo que puede dar lugar a diferencias en los resultados. Se pone de manifiesto la laguna del conocimiento que existe sobre la influencia de la infección del VPH16 en pacientes con lesiones precursoras de CCU y el fallo de tratamiento tras conización.

Persistencia de lesión

El tratamiento de las neoplasias intraepiteliales de alto grado (CIN 2+) es un tratamiento conservador mediante conización, como lo postulan las guías europeas de colposcopia.⁽²¹⁾ Aunque se ha comprobado que el LEEP es altamente eficaz para el tratamiento de estas lesiones, las pacientes presentan una persistencia de enfermedad entre 5-30 % tras la conización.⁽⁶⁾ La persistencia de infección del VPH tras un LEEP es un factor de riesgo independiente de fallo de tratamiento.⁽²⁰⁾ El estudio de *Kreimer* y otros⁽²²⁾ concluyó que la positividad del VPH16 a los 6 meses tras LEEP se asociaba con un aumento del 37 % del riesgo absoluto a los 2 años para CIN2+, dos veces más que el asociado para VPH18 (18,5 %) y tres veces superior que para el resto de tipo oncogénicos (10,8 %).

El VPH16 es el serotipo oncogénico con mayor grado de persistencia de infección entre las pacientes con y sin tratamiento.⁽⁵⁾ La presencia de VPH16 previo al LEEP podría

umentar el riesgo de persistencia de infección tras el tratamiento y, por consiguiente, la no resolución de la lesión. *Lara* y otros⁽¹⁴⁾ compararon pacientes con y sin infección a VPH16 previo al tratamiento (82 y 64, respectivamente), y al valorar el resultado citológico a los 6 y 12-18 meses, no encontraron diferencia significativa en ninguno de los meses de control. Estos resultados concuerdan con lo publicado por *Ku CH* y otros,⁽¹⁵⁾ *Ryu A* y otros,⁽¹⁸⁾ y *Kang WD* y *Kim SM*⁽¹³⁾ quienes tampoco encontraron asociación significativa entre la presencia de VPH16 previo a LEEP y el riesgo de persistencia de enfermedad. Por el contrario, *Wu J* y otros,⁽¹⁷⁾ *Wu D* y otros,⁽¹⁹⁾ *Bruno MT* y otros⁽¹⁶⁾ y *Kang WD* y otros⁽²⁰⁾ concluyeron que la infección con VPH16 previa al tratamiento era un factor de riesgo independiente de presentar persistencia de lesión. *Bruno MT* y otros⁽¹⁶⁾ publicaron un fallo de tratamiento en 18 pacientes (9,8 %), con infección persistente por VPH16 en el 94,4 % de los casos (OR 11,33 (IC95 % = 1,25-102,93)).

Persistencia de virus

La persistencia de infección por VPH-AR es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión precursora,⁽²³⁾ lo cual apoya la sugerencia de *Torné* y otros,⁽²⁴⁾ quienes concluyen, que realizar un test de VPH inmediatamente después de la conización podría ser un marcador temprano de fallo de tratamiento con persistencia de CIN 2+. La mayoría de las pacientes sometidas a una terapia escisional, presentan aclaramiento viral a los 6 meses tras LEEP.⁽²⁵⁾ El VPH16 presenta un aclaramiento viral más lento, con mayores tasas de persistencia de infección con y sin tratamiento, en comparación con la infección con otros subtipos.^(25,26,27) Sin embargo, *Lara* y otros⁽¹⁴⁾ no encontraron diferencias significativas en la persistencia de infección tras LLETZ en los pacientes que previamente eran VPH16 positivos. Por el contrario, *Bruno* y otros⁽¹⁶⁾ muestran una persistencia de VPH16 del 15,9 % en comparación con un 4,9 % del resto no VPH-AR.

Otros marcadores pronósticos: bordes afectos

Uno de los factores predictores clásicos de fallo de tratamiento tras terapia escisional ha sido la presencia de márgenes o bordes afectos. En 2015, *Palmer* y otros⁽¹¹⁾ publicaron un estudio con 2093 pacientes con CIN que se sometieron a LEEP en el que no encontraron diferencias significativas entre el grupo de márgenes afectos con el de márgenes libres, respecto a la detección de lesión a los 6 meses tras LEEP. En 2019, *Lara* y otros⁽¹⁴⁾ describieron un efecto estadísticamente significativo para persistencia de lesión

tras LEEP a los 6 meses, pero este efecto desaparecía a los 18 meses. Estos hallazgos, ponen en duda el valor pronóstico aislado del estado de los márgenes quirúrgicos para clasificar a las pacientes en grupos de alto o bajo riesgo de persistencia de lesión tras LEEP.

El estudio de *Bruno MT* y otros⁽¹⁶⁾ remarca el riesgo de persistencia de enfermedad en las pacientes con infección persistente de VPH16+ a pesar de presentar márgenes negativos en la conización (40 % de recaídas). Según sus resultados, la asociación de persistencia de infección con VPH16 y márgenes afectados tras tratamiento produce un aumento del riesgo de recaída (OR=45; IC95 % = 2,229-885,65). Por el contrario, no presentaron ningún caso de recaída en pacientes con márgenes afectados y ausencia de infección persistente de VPH. Estos datos coinciden con lo publicado por *Kocken M* y otros,⁽²⁸⁾ y *Arbyn M* y otros,⁽²⁹⁾ quienes informaron de una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) para el fracaso de tratamiento con el test de VPH, que con el estado de los márgenes. El elevado VPN del genotipado de VPH tras conización en pacientes con márgenes libres hace que el riesgo de persistencia de lesión sea comparable al de la población general.⁽³¹⁾

Posibilidad de reinfecciones

Existe la posibilidad que en los controles realizados tras la intervención presenten una nueva infección, y no una infección persistente. Según *Jung Mi Byun* y otros,⁽⁵⁾ la tasa de infección persistente tras conización era del 29,3 %, mientras que el 70,7 % restante se trataba de nuevas infecciones de VPH. Estos resultados apoyan el uso del genotipado de VPH durante los controles previos y posterior a LEEP, como sugieren otros autores.⁽³⁰⁾

Limitaciones y fortalezas

Entre las limitaciones de nuestro trabajo está el escaso número de artículos publicados que han investigado el VPH16 previo a la conización, como un factor de riesgo de persistencia de lesión, con bajo número de pacientes en los mismos y debemos remarcar que ninguno de ellos era un estudio prospectivo. Además, es importante recalcar la diferencia de criterios a la hora de confirmar la persistencia de enfermedad entre unos y otros trabajos, lo cual puede ser uno de los motivos de la disparidad de resultados.

Por otro lado, la fortaleza de nuestro trabajo está en lo poco que ha sido estudiado este tema, y no haberse encontrado ningún otro trabajo similar que hiciese una revisión

sistemática sobre el mismo. Nuestros resultados muestran la necesidad de realizar más estudios, con una mayor población y con carácter prospectivo.

Consideraciones finales

Existe controversia sobre si la infección de VPH16 previa al tratamiento es un factor pronóstico de fallo de respuesta al tratamiento. El VPH16 es el genotipo de alto riesgo más persistente, por lo que su detección positiva en los controles previos a la conización podría ser un factor de riesgo de persistencia de infección y, por consiguiente, de persistencia de lesión. Existen pocos ensayos publicados que cuenten entre las variables de estudio la presencia de infección VPH16 previa a la intervención. En la actualidad, no existe evidencia para afirmar que la infección con VPH16 previa a la terapia escisional sea o no, un factor de riesgo de persistencia de enfermedad. Se requiere de nuevos estudios en este campo para poder obtener una evidencia científica y poder hacer una mejor selección de la población de alto o bajo riesgo de fallo de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* Septiembre 1999;189(1):12-9. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
3. Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2012;130(6):1387-94. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.26147>
4. Nam K, Chung S, Kim J, Jeon S, Bae D. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(2):91-5. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.2.91>

5. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, *et al.* Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13606. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013606>
6. Yu Y, Han L, Yu W, Duan Y, Wang Z, Hu H, *et al.* High risk factors associated with HPV persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10:1817-24.
7. Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(3):177-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181fee61d>
8. Fernández-Montolí ME, Tous S, Medina G, Castellarnau M, García-Tejedor A, de Sanjosé S. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2-3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(3):377-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15996>
9. Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):24-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000444>
10. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, *et al.* Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1387-96. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr283>
11. Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, Crossley J, Dudding N, Smith JH, *et al.* Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 2016;27(3):210-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12260>
12. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
13. Kang WD, Kim SM. Human papillomavirus genotyping as a reliable prognostic marker of recurrence after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) especially in postmenopausal women. *Menopause N Y N*. 2016;23(1):81-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000488>

14. Lara-Peñaranda R, Rodríguez-López PM, Plitt-Stevens J, Ortiz-González A, Remezal-Solano M, Martínez-Cendán JP. Does the trend toward less deep excisions in LLETZ to minimize obstetric risk lead to less favorable oncological outcomes? *Int J Gynaecol Obstet.* Dec 2020;148(3):316-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13080>
15. Ku CH, Lee SH, Lee SP. Effect of human papillomavirus genotype on severity and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(1):37-43.
16. Bruno MT, Cassaro N, Garofalo S, Boemi S. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP. *Virol J.* 2019;16(1):148.
17. Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. 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: <https://doi.org/10.1159/000437423>
18. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):217-25. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.4.217>
19. Wu D, Zheng Y, Chen W, Guo C, Yu J, Chen G, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):114-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01280.x>
20. Kang WD, Oh MJ, Kim SM, Nam JH, Park CS, Choi HS. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):72.e1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.063>
21. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol.* 2009;20(1):5-16. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2008.00636.x>
22. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):908-14. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0845>
23. Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, Zappa M, Ciatto S. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial

- neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori*. 2004;90(2):225-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/030089160409000211>
24. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, del Pino M, Nonell R, *et al.* Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. March 2013;120(4):392-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12072>
25. Du R, Meng W, Chen ZF, Zhang Y, Chen SY, Ding Y. Post-treatment human papillomavirus status and recurrence rates in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(6):548-51.
26. Nam K, Chung S, Kim J, Jeon S, Bae D. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(2):91-5. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.2.91>
27. Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer*. 2011;129(4):903-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25745>
28. 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):500-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.015>
29. 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):1665-79. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30700-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30700-3)
30. Gök M, Coupé VMH, Berkhof J, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, Hogewoning CJA, *et al.* HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):273-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.011>
31. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, *et al.* Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(11):1303-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Javier GarvÍ Morcillo: Revisión de la bibliografía, análisis de los datos y escritura del artículo.

Rosario Lara Peñaranda: Planificación del artículo y revisión del contenido intelectual.

Javier Plitt Stevens: Revisión del contenido intelectual y aprobación final.

David Sánchez Gutiérrez y Víctor Vázquez Villar: Revisión de la bibliografía y análisis de los datos.

Juan P Martínez Cendan: Realización del diseño del artículo y aprobación final del artículo.