

## CAPÍTULO 5

### Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)

Dres.  Ernesto Lara,  Luz Salazar,  Natalia Antón.

Las mujeres con biopsia que reporte lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3) tienen una elevada probabilidad de tener o desarrollar cáncer de cuello uterino (CCU). Clásicamente se ha considerado este diagnóstico como el umbral para indicar tratamiento de las lesiones premalignas del cuello uterino. En los últimos años, el mejor conocimiento de la historia natural de estas lesiones ha confirmado como verdadero precursor del CCU al NIC 3 ya que los casos de NIC 2 constituyen un grupo heterogéneo con riesgo variable de progresión y regresión (1).

Las tasas de regresión son más bajas y la progresión al cáncer es más común en las mujeres con NIC 3 que en aquellas con NIC 2 (2, 3). A pesar de la evidencia sobre las diferencias en el curso clínico de la NIC 2 y NIC 3, la clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud clasificó estas lesiones como una sola entidad: lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) (4).

El objetivo de la conducta clínica en este grupo de mujeres implica identificar los casos con riesgo de progresión, que requieren tratamiento inmediato como

opción prioritaria, y reconocer los casos excepcionales en los que es posible una regresión espontánea y en los que puede plantearse una conducta conservadora (1).

Este capítulo tiene como finalidad analizar el manejo de las LIEAG (NIC 2 – NIC 3) a través de la formulación de diversas preguntas.

#### 1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos que reporten LIEAG (NIC 2 – NIC 3)?

##### a) Recomendación:

i) En todas las pacientes no embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 3), se recomienda el tratamiento y la observación es inaceptable (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) Todas las pacientes no embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 2) deben ser tratadas. La observación es aceptable en pacientes menores de 30 años, durante un máximo de 2 años, si cumplen con todas las siguientes condiciones: colposcopia adecuada y zona de transformación visible, lesión totalmente visible, no exista compromiso endocervical, aceptación de la paciente y

Correo de correspondencia: [ernestolarav@gmail.com](mailto:ernestolarav@gmail.com)  
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

**Forma de citar este artículo:** Lara E, Salazar L, Antón A. Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 – NIC 3). En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1) 38-46. DOI 10.51288/0085S100

posibilidad de seguimiento (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

iii) En pacientes embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 2 – NIC 3) no se recomienda el tratamiento. El seguimiento deberá realizarse en una unidad de colposcopia especializada, con citología y colposcopia cada 12 semanas. Posterior a la resolución obstétrica, reevaluar no antes de las 4 semanas, preferentemente entre las 6 – 8 semanas (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Globalmente las LIEAG (NIC 2-3) presentan un mayor riesgo de persistencia o progresión que de regresión (1) siendo considerada la NIC 3 un precursor inmediato de cáncer, mientras que la NIC 2 tiene una variable tasa de regresión (5).

ii) Dado que la NIC 3 se considera un precursor inmediato del cáncer, siempre se recomienda el tratamiento y la observación nunca es aceptable, excepto durante el embarazo (5). Se ha estimado que la tasa de regresión de NIC 3 es de alrededor del 32 % y la progresión a cáncer invasivo de hasta el 12 % (2).

iii) Las pacientes con NIC 3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a CCU del 50 % a largo plazo, en cambio, este riesgo en el grupo de mujeres correctamente tratadas es del 0,7 % (6). Por lo tanto, existe evidencia de que el tratamiento de dichas lesiones reduce la incidencia y mortalidad por CCU (7).

iv) En personas menores de 30 años con diagnóstico histológico de NIC 2, en las que las consideraciones de fertilidad superan el riesgo de enfermedad preinvasiva o invasiva, y en las que se puede hacer una distinción patológica fiable entre NIC 2 y NIC 3, se puede adoptar un enfoque conservador (8).

v) A diferencia de la NIC 3, que se considera un precursor directo del cáncer, la NIC 2 tiene una tasa de regresión variable. Una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios realizados entre 1973 y 2016 indicaron que, entre los casos de NIC 2 sin tratamiento, el 50 % experimentó regresión, el 32 % persistió y el 18 % progresó a neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+). Cabe destacar que la mayor parte de la regresión se produjo en los primeros 12 meses, especialmente en mujeres menores de 30 años. Las tasas de regresión fueron más altas (60 %) en mujeres menores de 30 años (9).

vi) Un estudio reciente del KPNC de 2417 pacientes con NIC 2 seguidas durante una mediana de 48 meses con colposcopia y pruebas conjuntas a intervalos de 6 meses encontró resultados similares: el 50 % experimentó regresión a NIC 1 o menos, el 30 % recibió tratamiento por persistencia o progresión y el 20 % volvió a las pruebas de detección de rutina. Seis pacientes de la cohorte KPNC desarrollaron CCU, la mitad de los cuales tuvieron retrasos significativos en el seguimiento (10).

vii) Para pacientes jóvenes con un diagnóstico histológico de NIC 2 cuyas preocupaciones sobre los efectos del tratamiento en un futuro

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:  
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

embarazo superan sus preocupaciones sobre el cáncer, en las cuales se haya optado por la observación en lugar de tratamiento, la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP), recomienda que el control debe realizarse cada 6 meses durante 2 años, con colposcopia y citología en menores de 25 años y en mayores de 25 años con pruebas de VPH en lugar de citología. Si el NIC 2 permanece presente durante un período de 2 años, se recomienda el tratamiento (5).

viii) Por su parte la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda en los casos de LIEAG en los que se decida la observación sin tratamiento, realizar citología y colposcopia (eventual biopsia) cada 6 meses y prueba VPH anual (periodo máximo de seguimiento de 2 años). Según el resultado del seguimiento, si existe progresión en cualquier momento del seguimiento o persistencia histológica de LIEAG tras 2 años de seguimiento, debe indicarse tratamiento (1).

ix) En cuanto al embarazo, no se recomienda el tratamiento de la LIEAG (NIC 2 o NIC 3) durante la gestación. El embarazo representa una población especial en la que se deben considerar las opciones de manejo y tratamiento que ponderan el riesgo para el feto y la madre frente al riesgo de no detectar el cáncer. No se considera que la tasa de progresión al cáncer sea diferente en el embarazo. La hiperemia cervical y otros cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar la probabilidad de detección de lesiones preinvasoras y cáncer y se sabe que la experiencia del colposcopista, específicamente en la evaluación de la paciente embarazada, afecta la capacidad de distinguir visualmente los cánceres de los cambios relacionados con el embarazo, lo que aumenta

el riesgo de un diagnóstico de cáncer no detectado, por ello se prefiere la colposcopia realizada por un colposcopista experimentado durante el embarazo (5).

**2. ¿Cuál es el tratamiento de elección de las LIEAG (NIC 2- NIC 3)?**

a) Recomendación:

i) El tratamiento recomendado preferentemente es el tratamiento escisional, el tratamiento con ablación es aceptable en seleccionados casos **(Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte)**.

ii) La histerectomía no es recomendable como tratamiento inicial de LIEAG (NIC 2 NIC 3) **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

iii) En caso de considerar tratamiento ablativo, es imprescindible que se cumplan todos los siguientes requisitos: 1) colposcopia adecuada y completa visualización de toda la zona de transformación, 2) no evidencia de afectación endocervical, 3) confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario), 4) resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia), 5) lesiones cuya extensión sea menor al 75 % de la superficie del exocérvix, 6) no tener antecedente de tratamiento previo por LIEAG **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

b) Justificación:

i) Los tratamientos escisionales son aquellos que extirpan la lesión obteniendo una pieza

quirúrgica para su posterior estudio histológico, estos pueden realizarse mediante escisión electroquirúrgica con asa (LEEP o LLETZ), aguja de diatermia (NETZ), conización con bisturí frío y biopsia cónica con láser. Mientras que los tratamientos ablativos, son aquellos que destruyen la lesión premaligna sin obtener una pieza para su estudio histológico, estos incluyen: crioterapia, ablación con láser y termoablación (1, 11)

ii) Un metaanálisis de ensayos aleatorios demostró una tasa de recurrencia de NIC del 26,6 % a los 12 meses después del tratamiento con LEEP en comparación con el 31 % para la crioterapia (12). Sin embargo, otro metaanálisis calculó que la tasa de recurrencia de NIC 2-3 fue del 5,3 % después de la crioterapia y LEEP y del 1,4 % después de la conización con bisturí frío. Observándose más eventos adversos con la conización con bisturí frío que con la LEEP, y más con la LEEP que con la crioterapia (13). Por su parte, una revisión Cochrane que comparó las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la NIC concluyó que ninguna técnica era claramente superior en términos de fracaso del tratamiento o morbilidad asociada (14).

iii) El tratamiento escisional elimina la totalidad de la lesión con la finalidad de que pueda ser evaluada histológicamente, casi siempre implica la exéresis de toda la zona de transformación, permitiendo como beneficios: confirmar el diagnóstico de la lesión, descartar lesión microinfiltrante o invasora y la necesidad de un tratamiento complementario, y comprobar el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica, obteniendo así información del riesgo de recidiva y confirmando que la exéresis ha sido completa (1).

iv) Los tratamientos ablativos eliminan la lesión mediante destrucción completa incluyendo la totalidad de la zona de transformación hasta una profundidad mínima de 5-7 mm (15). Tienen como desventajas: imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvasión, no controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido por lo que puede aumentar el riesgo de persistencia de lesión (infratratamiento) y no conocer el estado de los márgenes (1). Por ello, la terapia ablativa es apropiada solo para pacientes seleccionadas con lesiones bien caracterizadas histológica y colposcópica, que cumplan con todos los siguientes criterios: colposcopia adecuada y visualización completa de la zona de transformación, no evidencia de afectación endocervical, lesiones que ocupen una extensión menor del 75 % de la superficie del exocérvix, resultados concordantes (citología, colposcopia, biopsia), no existir la sospecha de cáncer, no haber sido tratada anteriormente por lesión intraepitelial cervical (5).

v) La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la LIEAG (NIC 2-3) (5). Es un procedimiento con mayor morbilidad y mayor riesgo de sobretratamiento si no se aplican con rigor las indicaciones o infratratamiento en aquellos casos en los que existe un carcinoma oculto. Pudiera considerarse cuando no es posible realizar una conización con cualquier técnica por estenosis vaginal, distorsión anatómica importante o conizaciones previas (1).

**3. ¿Cómo realizar el seguimiento posterior al tratamiento?**

a) Recomendación:

i) El seguimiento posterior al tratamiento se recomienda cada 6 meses por 2 años con prueba de VPH (en caso de estar disponible) y citología acompañada de colposcopia (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor**).

b) Justificación:

i) El objetivo del seguimiento postratamiento de una lesión cervical es diagnosticar precozmente la persistencia o recurrencia de dicha lesión. Se designa persistencia de la lesión a las lesiones detectadas en el primer año de seguimiento postratamiento. Se denomina recurrencia de la lesión, a las lesiones detectadas tras el primer año de tratamiento (1).

ii) Las pacientes que han recibido tratamiento por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) siguen teniendo riesgo de persistencia y recurrencia de la lesión, por lo que requieren un seguimiento adecuado (16, 17). El tratamiento de una lesión preinvasora en el cuello uterino permite en un elevado porcentaje de casos eliminar la lesión y el VPH causante (18). La escisión de la lesión se asocia a negativización del VPH en el control a los 6-12 meses en aproximadamente el 70 % de las pacientes (19).

iii) Dos revisiones sistemáticas recientes han demostrado que la prueba de VPH con una prueba de citología conjunta es más sensible y específica que la prueba de VPH o la citología por sí solas para determinar el riesgo de LIEAG después del tratamiento (20, 21).

iv) Katki y cols. (22), en un estudio de más de 3000 personas tratadas por LIEAG o adenocarcinoma *in situ*, mostró que el riesgo de recurrencia a 5 años fue menor después de una prueba conjunta negativa (VPH más citología) con 2,4 %, en comparación con una prueba de VPH negativa con 3,7 % o solo citología negativa con 4,2 %.

v) El uso preferencial de las pruebas basadas en el VPH (prueba conjunta o pruebas de VPH) está respaldado por la evidencia de que estas pruebas de VPH posteriores al tratamiento son el predictor más preciso del resultado del tratamiento (23). Esta mayor sensibilidad de la prueba VPH respecto a la citología para diagnosticar persistencia y recurrencia de la lesión, ha condicionado su incorporación como test preferente en los protocolos de seguimiento postratamiento (24, 25).

vi) La habilidad de las pruebas basadas en el VPH para predecir LIEAG persistente o recurrente es del 91 %, con independencia del estado de los márgenes (26). Por otra parte, una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia de lesión (valor predictivo negativo próximo al 100 %) (23) especialmente en mujeres vacunadas postratamiento (27).

vii) El riesgo aumentado de CCU en pacientes tratadas por LIEAG (NIC 2 - NIC3) se mantiene al menos durante 25 años y es

significativamente superior en mujeres mayores de 50 años (17, 28, 29). Por ello, el seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente.

#### 4. ¿Se recomienda la vacuna contra el VPH en pacientes sometidas a tratamiento por LIEAG (NIC 2 - NIC 3)?

##### a) Recomendación:

i) Se sugiere administrar la vacuna contra el VPH en pacientes menores de 45 años que hayan sido sometidas a tratamiento por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

##### b) Justificación:

i) Las mujeres tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) tienen un mayor riesgo de CCU en comparación con la población general, incluso después de un tratamiento adecuado (17, 28 - 30). Dentro de los mecanismos que contribuyen a este mayor riesgo, la infección persistente por VPH después del tratamiento es claramente el factor de riesgo más importante y otro posible mecanismo es la adquisición de una nueva infección por VPH. (1, 31). Por otro lado, la tasa de enfermedad persistente o recurrente varía del 4 % al 18 %, dependiendo de factores que incluyen el estado del margen quirúrgico, el estado del VPH y la técnica quirúrgica (23, 26, 32, 33).

ii) Aunque la vacuna contra el VPH no es terapéutica, vacunar a las personas tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) puede ser beneficioso

si la vacuna proporciona protección contra nuevas infecciones futuras con tipos de VPH a los que la persona no ha estado expuesta previamente (34). Además, la vacunación contra el VPH puede proporcionar protección cruzada contra otros tipos de VPH no cubiertos por la vacuna (35) y también puede estimular la respuesta inmune a la infección por VPH del mismo tipo, proporcionando así protección adicional contra la reinfección con el mismo tipo de VPH (36, 37).

iii) En los últimos años, diversos estudios han evidenciado que la vacunación contra el VPH en las mujeres tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) reduce en un 64 % - 88 % el riesgo de lesiones persistentes y recurrentes durante el seguimiento en comparación con las mujeres tratadas no vacunadas (27, 38 - 43).

iv) Un reciente metaanálisis, tras la revisión sistemática de la literatura publicada, incluyó la evaluación de tres estudios prospectivos (27, 40, 44) tres estudios retrospectivos (41, 43, 45) y tres estudios *post hoc* de trabajos originales con diseño prospectivo (39, 46, 47) y un trabajo prospectivo en base a registros poblacionales de anatomía patológica (48) concluye que la vacunación de mujeres tratadas reduce significativamente el riesgo de recurrencia (RR: 0.41; IC 95%: 0,27-0,64) y que haría falta vacunar a 45,5 mujeres para prevenir una recurrencia de LIEAG (49).

## REFERENCIAS

1. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:  
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

- y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
2. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12(2):186-92. DOI:10.1097/00004347-199304000-00018
  3. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8. DOI: 10.1093/jnci/91.3.252.
  4. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
  5. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al*. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
  6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, *et al*. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
  7. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, *et al*. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):516–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.07.008.
  8. Willows K, Selk A, Auclair MH, Jim B, Jumah N, Nation J, *et al*. 2023 Canadian Colposcopy Guideline: A Risk-Based Approach to Management and Surveillance of Cervical Dysplasia. *Curr Oncol*. 2023;30(6):5738-5768. DOI: 10.3390/curroncol30060431.
  9. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, *et al*. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499.
  10. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al*. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165–70. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0293.
  11. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Ginebra: World Health Organization [Internet]. 2019 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>.
  12. D’Alessandro P, Arduino B, BorgoM, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, *et al*. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:145–51. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT\_56\_18.
  13. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, *et al*. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132:266–71. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026.
  14. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12);CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
  15. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(Suppl 1):20–5. DOI: 10.1002/ijgo.12191.
  16. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al*. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):132–43. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
  17. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Population based cohort study. *Br Med J*. 2007;335(7629):1077–80. DOI: 10.1136/bmj.39363.471806.BE.
  18. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, *et al*. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2001;84(6):796–801. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1689.

19. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, *et al.* Intraoperative postconisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):392–9. DOI: 10.1111/1471-0528.12072.
20. Costa-Fagbemi M, Yakubu M, Meggetto O, Moffatt J, Walker MJ, Koné AP, *et al.* Risk of Cervical Dysplasia after Colposcopy Care and Risk-Informed Return to Population-Based Screening: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 42:607–624. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.05.017.
21. Clarke MA, Unger ER, Zuna R, Nelson E, Darragh TM, Cremer M, *et al.* A Systematic Review of Tests for Postcolposcopy and Posttreatment Surveillance. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24,148–156. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000526.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-Year Risk of Recurrence after Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):78–84. DOI: 10.1097/lgt.0b013e31828543c5.
23. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;20:30 Suppl5:F88-99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095. Erratum in: *Vaccine.* 2013;31(52):6266.
24. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1): S7–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.033.
25. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, *et al.* Pre- and post-conization highrisk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):631–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016.
26. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, 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;18:1665–79. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3.
27. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, *et al.* HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines.* 2020;8(2):245. DOI: 10.3390/vaccines8020245.
28. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):721–8. DOI: 10.1093/jnci/djp089.
29. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Retrospective cohort study. *Br Med J.* 2005;331(7526):1183–5. DOI: 10.1136/bmj.38663.459039.7C.
30. Soutter WP, Butler JSB, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(5):511–4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00915.x.
31. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(3):169–80. DOI: 10.1002/cncy.22103.
32. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, *et al.* Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:441–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.
33. Bogani G, Lalli L, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, *et al.* Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia. *Vaccines* 2022;10:579. DOI: 10.3390/vaccines10040579.
34. Sharpless KE, Marcus JZ, Kuroki LM, Wisner AL, Flowers L. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(1):93-96. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000703.
35. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol.* 2013;130:642–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033.
36. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez - Avila M, Wheeler CM *et al.* Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009;5:696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515.

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:  
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

37. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, *et al.* A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine* 2016;10:55–64. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.042.
38. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Niemenen P, Redman CW, *et al.* Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019;116:21–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.032.
39. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, *et al.* Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2812–26. DOI: 10.1002/ijc.30391.
40. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, *et al.* SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229–34. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
41. Kang WD, Choi HS, Kim SM. 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):264–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
42. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, *et al.* Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):110–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.253.
43. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, *et al.* Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience. *Vaccines*. 2020;8(1):45. DOI: 10.3390/vaccines8010045.
44. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, *et al.* Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205–10. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y.
45. Ortega-Quiñonero P, Remezal-Solano M, Carazo-Díaz MC, Prieto-Merino D, Urbano-Reyes MI, García de Guadiana RL, *et al.* Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol*. 2019;40(3):402–7. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019.
46. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):212.e1-212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021.
47. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344(7851):e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401.
48. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2020;147(3):641–7. DOI: 10.1002/ijc.32752.
49. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055.