



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Evaluación de un nuevo protocolo de cribado de cáncer cervical con citología convencional y test del virus del papiloma humano



Rosa Oncíns Torres^{a,*}, María Ángeles Aragón Sanz^b, María Dolores Comes García^a, Víctor Vallés Gallego^c y Ana Cortés Ramas^d

^a Unidad de Patología, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

^b Servicio de Ginecología, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

^c Dirección de Atención Primaria, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

^d Unidad de Medicina Preventiva, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

Recibido el 24 de julio de 2013; aceptado el 20 de septiembre de 2013

Disponibile en Internet el 21 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cribado de cáncer de
cérnix;
Co-test;
Test del virus del
papiloma humano de alto
riesgo

Resumen

Objetivo: Comparar la eficacia del cribado de cáncer de cérvix con citología ginecológica más el test del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) durante el año 2011, frente al cribado solo con citología en el año 2010.

Método: Atención Primaria es la responsable del cribado. Población diana del sector Barbastro: 26.936 mujeres (de 25 a 65 años). El test del VPH-AR se realiza con captura de híbridos (HC2) y cobas[®] 4800, entre los 30 y 65 años. Con el resultado negativo del test y la citología, nuevo control a los 5 años, según el último protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO, 2010).

Resultados: Se recibieron 4.770 citologías en 2010 y 5.241 en 2011 con una cobertura entre el 36,8 y el 46,8%. Se realizaron 784 test VPH-AR en el 2010 y 3.560 en el 2011 con un 10,58% de casos positivos el primer año y 7,5% el segundo. Se diagnosticaron 18 nuevos casos de CIN2/3 en 2010 y 35 en 2011, así como 3 carcinomas invasores cada año (en 2011, 3 carcinomas microinvasores).

Conclusiones: La implementación del test VPH en el cribado primario de cáncer de cérvix nos ha permitido incrementar el número de lesiones preinvasivas en un 98% al año de su introducción. La implicación de Atención Primaria permite un cribado poblacional de cáncer de cérvix eficaz sin costes adicionales.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roncins@hotmail.com (R. Oncíns Torres).

KEYWORDS

Cervical cancer screening;
Co-testing;
High risk human papillomavirus test

Evaluation of a new cervical cancer screening protocol with pap and human papillomavirus tests

Abstract

Objective: To compare the effectiveness of cervical cancer screening using cytology plus the high risk human papillomavirus (HR-HPV) DNA test in 2011 versus cytology alone in 2010.

Method: Screening was performed in primary care. The target population in the Barbastro sector consisted of 26,936 women (aged 25 to 65 years). The HPV test was performed with hybrid capture (HC2) and the PCR cobas[®] system in women between the ages of 30 and 65 years. Women with negative Pap and HPV test results underwent a 5-year recheck as per the latest protocol of Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO, 2010).

Results: A total of 4,770 Pap tests were received in 2010 and 5,241 in 2011 with coverage between 36.8 and 46.8%; 784 HPV tests were carried out in 2010 and 3,560 in 2011, with positive results in 10.58% the first year and in 7.5% the second year. Eighteen new cases of cervical intraepithelial neoplasia grades 2/3 were diagnosed in 2010 and 35 in 2011, along with 3 invasive carcinomas each year (in 2011, 3 microinvasive carcinomas).

Conclusions: The implementation of HPV testing in primary screening for cervical cancer increased the number of pre-invasive lesions detected by 98% in the year of its introduction. Primary Care involvement allows screening for cervical cancer to be performed without additional costs.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cérvix es un tumor maligno evitable, que cuenta con programas de cribado que pueden diagnosticar la enfermedad en fases incipientes. Desde mediados del siglo pasado se realiza el cribado mediante citología ginecológica. Se ha estimado que la sensibilidad media de la citología para detectar lesiones CIN2 o superiores fue del 53%¹. Sin embargo, los nuevos métodos basados en la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) han demostrado una sensibilidad media del 91%². Con esta evidencia se ha rediseñado el cribado del cáncer de cérvix y la mayoría de los protocolos auspiciados por las sociedades científicas incluyen en su algoritmo la posibilidad de la realización del test citado, si se dispone del mismo.

El cribado que se ha venido haciendo en nuestro país es un cribado oportunista que, a pesar de emplear muchos recursos, no ha conseguido reducir la mortalidad por cáncer de cérvix.

En nuestra zona, sector Barbastro de la provincia de Huesca, existe una baja incidencia del cáncer de cérvix, como se comprueba en el Registro poblacional de Aragón que registra 5,1 casos por 100.000 mujeres en la provincia de Huesca entre los años 2001 y 2005³. En publicaciones de años anteriores (entre 1989 y 1998) del Registro Hospitalario de Tumores del Hospital de Barbastro, se citan 5,9 casos de CIN3 en el sector⁴. En la última década ha existido un ligero aumento de la enfermedad preneoplásica, atribuible al cambio de hábitos de la población, al aumento de la población inmigrante (que en su mayoría no había seguido un control del cribado) y a los planes de mejora del cribado. Se está trabajando desde 2005 para que Atención Primaria (AP) sea la responsable de la captación y realización de las técnicas de cribado, ya que este nivel asistencial llega al 100% de la población y lo tiene incluido en su cartera de servicios⁵. Se evita así el cribado oportunista que se hacía en las consultas de los especialistas y se establecen las bases de un cribado poblacional eficaz.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la mejora del cribado de cáncer de cérvix con la aplicación de la citología convencional más el test de VPH-AR (también llamado co-test) durante el año 2011, comparándola con los resultados del año anterior, 2010.

Material y métodos

Población: 108.631 habitantes (50.065 mujeres).

Población diana susceptible de cribado (25 a 64 años): 26.936 mujeres.

Población diana susceptible de cribado primario con citología y test de VPH-AR: 30 a 65 años.

Periodo de tiempo: 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2011.

Descripción de las técnicas del test del virus del papiloma humano de alto riesgo

El estudio se ha realizado mayoritariamente con la técnica de captura de híbridos de segunda generación HC2[®] (HR-HPV DNA, Qiagen, Hilden, Alemania), que se basa en la hibridación de ácidos nucleicos en microplaca obteniendo una señal detectada por quimioluminiscencia. La cantidad de luz generada por el método HC2[®] es proporcional al ADN problema en la muestra, dando una idea aproximada de la cantidad de virus que contiene la muestra. La señal se mide en unidades relativas de luz (URL) estableciendo como corte para distinguir entre positivo y negativo la cantidad de 1 pg/ml. La técnica puede ser manual o automática. Detecta 13 genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

En los últimos meses del 2011 se empleó el sistema cobas[®] 4800 (Roche, Pleasanton, California, EE. UU.), que es una técnica automática que realiza en el mismo tubo la preparación de la muestra y la amplificación de la PCR a tiempo

real. Utiliza un control de calidad interno de betaglobina para confirmar la validez de la muestra. El test es un ensayo múltiple que puede detectar el VPH 16, VPH 18 y otros 12 serotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

El test de VPH-AR de cobas[®] se ha aprobado recientemente por la FDA y se ha validado clínicamente por el ensayo ATENS (*Addressing the need for advanced HPV diagnostics*)⁶ tanto para el cribado de mujeres con ASC-US \geq 21 años como para el test complementario («*adjunctive*») en mujeres \geq 30 años con citología normal. En este mismo estudio se comparó con HC2[®] y se apreció que tenían parecida sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para CIN 2/3.

Protocolo

Durante el año 2011 el test VPH-AR se realizó según las recomendaciones del protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2010⁷ en el que se recomienda su utilización entre los 30 y 65 años. En los años anteriores se seguía el protocolo de consenso 2006⁸, auspiciado en nuestro país por la SEGO, Sociedad Española de Anatomía Patológica, Patología Cervical y Colposcopia y Sociedad Española de Citología. En ambos protocolos la edad de inicio para el cribado con citología es después de 3 años del inicio de las relaciones. Tras un diagnóstico de ASC-US, está indicada la realización del test en ambos protocolos. No existen otras diferencias que afecten al planteamiento de este estudio.

Toma de muestra

Se realizan ambas tomas en la misma visita: primero la toma citológica con espátula de Ayre[®] y cepillo endocervical. Inmediatamente después se realiza la toma para la detección de VPH-AR con el cepillo incluido en el kit de HC2[®] o bien con el cepillo Cervex-Brush[®] cuando se cambió al sistema cobas[®] 4800, según las indicaciones establecidas para cada tipo de toma.

Las matronas son las encargadas del cribado primario y realizan ambas tomas.

Todo el material se recibió en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Barbastro. Las citologías se tiñeron con Papanicolaou con el procedimiento de rutina para esta técnica. Las extensiones se interpretaron por la citotécnica y se clasificaron según el sistema Bethesda⁹. Posteriormente, el patólogo revisó las lesiones y el 10% de las citologías negativas.

Los ginecólogos realizaron las colposcopias y biopsias en las consultas del hospital o en los 2 centros de especialidades. Las citadas biopsias se recibieron en el mismo laboratorio y se clasificaron las lesiones intraepiteliales en 3 grados: CIN1 (displasia leve), CIN2 (displasia moderada) y CIN3 (displasia severa, carcinoma *in situ*).

Control de calidad de Anatomía Patológica

El laboratorio de Anatomía Patológica se halla acreditado para la citología ginecológica según la norma ISO 15189. Los resultados de la citología y del test fueron independientes. Después del diagnóstico citológico se revisó su concordancia

con el virológico y se volvieron a interpretar los casos VPH-AR positivos con citología negativa para detectar errores. También se revisaron los ASC-US con test positivo para evaluar si correspondían a un LSIL. Se recogieron los CIN2+ y se correlacionaron con las citologías, tanto los casos con citología positiva como negativas. Se llevó un control estadístico de los casos con citología anormal según las normas CLIA-88¹⁰, con especial atención en las desviaciones de la norma.

Estudio estadístico

Número de citologías realizadas en AP y en especializada, cobertura del sector, número de lesiones CIN2/3 y número de cánceres invasores. Estudio estadístico descriptivo de las lesiones, casos CIN2+: se estableció la correlación cito-histológica¹¹. Se incluyen los HSIL cuando el resultado histológico fue CIN2+. En estos casos se recogieron las citologías previas (si las había) hasta 3 años antes. Se determinó:

valor predictivo positivo (VPP), mediante la fórmula $VPP = VP / (VP + FP)$, donde los verdaderos positivos (VP) fueron las citologías anormales (LSIL, HSIL, carcinoma —se excluyeron ASC y AGC—) con biopsia CIN2+. Los falsos positivos (FP) fueron las citologías anormales con biopsia negativa.

Sensibilidad: $VP / (VP + FN)$, donde los falsos negativos (FN) correspondieron a las biopsias CIN2+ con citología negativa en los 3 últimos años.

Se recogieron también las biopsias CIN2+ aunque no tuvieran citología. Además de la edad, centro de salud y datos clínicos se recogió la nacionalidad. En el test de VPH-AR se calculó especialmente la tasa de test positivos con citología normal o ASC-US.

Resultados

Se muestran en la [tabla 1](#) las características del cribado citológico desglosadas por año. En el sector se realizaron 4.770 citologías en 2010 y 5.241 en 2011 con coberturas entre 36,8 y 46,8%. Las muestras proceden preferentemente de AP, el 72,8% de las citologías en 2010 y el 80,9% en 2011. Destaca el cribado citológico de 21 HSIL en el 2011 y de 35 en el 2010. Se detectaron un 1,57% de lesiones en las citologías en 2010 y un 2,57% en 2011. El incremento del segundo año fue tanto de LSIL como de HSIL. La tasa de ASC-US se ha mantenido siempre baja y por debajo del 3%.

La mayoría de los test VPH-AR se realizaron en AP (409 de 784 en 2010 y 2.884 de 3.560 en 2011). El test cobas[®] se aplicó en 579 casos. El resto se realizó con HC2[®]. En la [tabla 2](#) se muestra el porcentaje de test positivos, 10,58% en 2010 y 7,5% en 2011. Es mayor la tasa en el 2010 porque no se realizó como cribado para todo el sector. El VPH-AR con citología normal tiene una frecuencia parecida en ambos años (5,1 y 4,12%). La tasa de test positivo y ASC-US es baja ambos años.

La [tabla 3](#) presenta los verdaderos nuevos casos de cada año (CIN2 y CIN3), comprobados con biopsia y excluidos los casos de seguimiento: 18 en 2010 y 35 en 2011. La mayoría se diagnostican en pacientes sin antecedentes de lesión cervical (procedían directamente del cribado): 14 de 18 (77,77%) en 2010 y 27 de 35 (77,14%) en 2011. Se detallan también el resto de casos CIN2/3 que aparecen tras el seguimiento de las citologías anormales (LSIL y ASC): 4 casos en el 2010 (16,66%) y 6 en el 2011 (17,14%). Todas estas citologías tenían VPH-AR

Tabla 1 Resultados de citologías por año

Citología anormal	Sector Barbastro (2010)		Sector Barbastro (2011)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
ASC-US	68	1,43	104	1,98
ASC-H	6	0,13	9	0,17
LSIL	54	1,13	99	1,89
HSIL	21	0,44	35	0,67
Carcinoma	0		1	0,02
N.º total de citologías anormales	149	3,12	254	4,84
Lesiones (LSIL, HSIL, carcinoma)	75	1,57	135	2,57
ASC/SIL	0,99		0,86	
VPP	95%		90%	
Sensibilidad	70,83%		78,94%	

Tabla 2 Resultados de VPH por año

Test VPH-AR	Todo el sector (2010)	Todo el sector (2011)
N.º total de test	784	3.560
VPH+	83 (10,58%)	267 (7,5%)
VPH+ y CC ^a normal	40 (5,1%)	147 (4,12%)
VPH+ y ASC-US	5 (0,63%)	41 (1,15%)

^a CC: citología convencional.

Tabla 3 Nuevos casos de CIN 2/3 por año

Nuevos casos	2010	2011
<i>Total</i>	18	35
CIN2	4	5
CIN3	14	30
<i>Procedencia de los casos</i>		
Del cribado	14 (3 LSIL, 11 HSIL)	27 (6 LSIL, 21HSIL)
Seguimiento de LSIL y VPH+	1	2
Seguimiento de ASC-US y VPH+	3	3
Seguimiento de ASC-H		1
Seguimiento de citología normal y VPH+		2
<i>Media de edad y desviación estándar</i>	36,94 ± 10,50	37,54 ± 11,05
<i>Rango</i>	24-62	20-66
<i>Nacionalidad extranjera</i>	33,33%	28,57%

positivo. Además hay 2 casos en 2011 (5,71%) con citología normal y VPH-AR positivo. Si se excluye el seguimiento de los LSIL, el seguimiento del resto de casos se apoya en la positividad del test, que resulta en un 8,49% de casos por año.

El tratamiento realizado fue la conización en la que se confirmó el diagnóstico de CIN2/3. En 2010 se perdieron 2 casos tras el diagnóstico. Se hallaron bordes libres, salvo en 3 casos con bordes afectados que requirieron una

histerectomía posterior. En el 2011 se realizó la conización en el Hospital de Barbastro en todos los casos. En 2 de ellos el hallazgo del cono fue de cervicitis y ulceración (diagnóstico previo de CIN3 en la biopsia). Los bordes de resección estaban afectados en 3 casos y en uno se decidió una histerectomía. Los otros 2 casos y 3 más con bordes indeterminados (los dos conos con cervicitis y ulceración y un borde endocervical a menos de 1 mm) se hallan en seguimiento, sin recidiva.

La [tabla 4](#) muestra los casos invasores por año, con diferentes características entre ambos. Destaca que los 3 casos del 2011 sean microinvasores (en 2 de los 3 casos se había seguido el cribado) frente a solo uno microinvasor en el 2010, en pacientes en las que se desconoce si habían seguido o no el cribado.

La población inmigrante en la población diana ha sido del 14%. Son extranjeras entre un 28 y un 33% de las pacientes con CIN o carcinoma invasivo.

Discusión

La sensibilidad de la citología, entre el 70 y 78% y el VPP que oscila entre el 90 y 95% se hallan entre los estándares aceptados, así como otros parámetros como la relación ASC/SIL, y el porcentaje de ASC-US menor de 3^{12,13}. La alta tasa de citologías y test de VPH-AR realizados en AP reflejan el planteamiento de cribado poblacional ofertado a toda la población diana, con igualdad de oportunidades, aunque no

Tabla 4 Nuevos casos de carcinoma invasivo por año

Carcinoma invasor	2010	2011
<i>Nuevos casos</i>	3	3
<i>Estadio</i>		
IA	1	3 ^a
Resto	2 ^b	0
<i>Media de edad</i>	36,94 ± 10,50	37,54 ± 11,05
<i>Nacionalidad extranjera</i>	33,33%	28,57%
<i>Cribado</i>	No	Sí (en 2 de ellas)

^a Un adenocarcinoma, un carcinoma adenoescamoso y un carcinoma escamoso.

^b Un carcinoma neuroendocrino y un carcinoma escamoso.

se hayan logrado coberturas totales. Es indiscutible el valor del test VPH-AR en el cribado de cáncer de cérvix tanto por la sensibilidad del test como por el valor predictivo negativo (VPN) 99,2%⁶.

La realización conjunta del test de VPH y la citología (co-test) se ha demostrado beneficiosa en 4 ensayos clínicos que han publicado 2 rondas de cribado^{14,15}. Refieren un incremento en la detección de CIN3+ del 17 al 31%. En el estudio de nuestra zona el incremento de casos coincide con la realización conjunta del test de VPH-AR y la citología: 33 CIN3+ en 2011 frente a 15 en 2010, lo que representa más del doble de los casos (incremento del 120%). En otros estudios con el test se incrementan especialmente las lesiones de bajo grado¹⁶. El incremento del número de citologías tampoco es relevante entre estos 2 años (aumento del 9% y aumento de la cobertura de 10%). Hay que resaltar que el número de citologías realizadas en el año 2010 fue parecido al de años anteriores y también lo fue el número de HSIL detectados por citología, por lo que la introducción del co-test parece responsable de este incremento.

Actualmente están en marcha ensayos clínicos que utilizan el test de VPH como cribado primario y posteriormente realizan la citología solo en los casos positivos^{6,17}.

La mayor parte de los casos proviene de pacientes del cribado, sin antecedentes, –14 de 18 en 2010 y 27 de 35 en 2011– y solo entre un 16 y un 17,14% respectivamente, proviene del seguimiento. Es conocido que un porcentaje de casos con LSIL o ASC pasan a HSIL en el seguimiento. Para Alejo et al.¹⁸ un 12,8% de los LSIL pasan a HSIL en 14,2 meses. En esta serie este porcentaje parece menor, en parte atribuible a que no se ha completado el seguimiento del último año.

Los casos con citología normal y test positivo (4 a 5%) se hallaron también algo más bajos que en otros estudios como el estudio ATHENA, que era de un 6,7%¹⁹. Nos parece importante evaluar este grupo ya que será el que requerirá un seguimiento, o bien si es positivo el serotipo 16 o 18, se citarán para colposcopia inmediata. Desde los últimos meses del año 2011, se ha logrado poner en práctica este aspecto del protocolo con el sistema cobas[®] 4800 con el que se logra un cumplimiento completo del protocolo.

El lugar de nacimiento fuera de España se ha identificado en otra publicación²⁰ como un factor de riesgo para la infección por el VPH en España, lo que también sucede en nuestro estudio.

En un solo caso de 2011 el test (con HC2[®]) ha sido negativo en un CIN3. Las lesiones de alto grado negativas con el test VPH-AR son muy raras. Pueden deberse a fallos en la toma, estar asociadas a subtipos de VPH todavía no identificados o tratarse de un subtipo de tumores con mutaciones somáticas en genes supresores²¹.

El número de carcinomas invasores ha permanecido estable. Llama la atención que los casos detectados en 2011 sean todos microinvasores (característica relacionada con el cribado), aunque este dato no puede ser tomado como una tendencia ya que se trata de muy pocos casos y solo de un año. También se han hallado un adenocarcinoma y un carcinoma adenoescamoso en 2011 (microinvasores) en mujeres asintomáticas en las que la realización del test de VPH-AR favoreció el diagnóstico, ya que es conocido que el adenocarcinoma es difícil de detectar en el cribado citológico^{22,23}.

La organización del cribado reduciendo consultas e incrementando el intervalo de cribado ha permitido desplazar este coste a la realización del test de VPH-AR. No conocemos otros sectores sanitarios en España que hayan puesto en marcha este cribado conjunto.

Conclusiones

El cribado conjunto de la citología y el test de VPH-AR es efectivo ya que en el año en que se ha introducido se ha detectado un aumento significativo del 94% de casos CIN2/3, sin aumento significativo del número de citologías (9%). Se puede atribuir directamente a la realización del test un 8,49% de los diagnósticos anuales de nuevos casos de CIN2/3.

Tras un año de cribado con citología y HPV hay un 4,12% de pacientes con HPV positivo y citología normal que necesitan seguimiento. En los años sucesivos se podrá precisar mejor más cuánto contribuye esta técnica en la detección de nuevos casos.

Los planes de mejora, la organización del cribado y el aumento de la cobertura han sido otros factores contribuyentes en este incremento de detección de enfermedad preinvasora.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119:1095–101.
2. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S78–89.
3. Incidencia de cáncer en Aragón 2001-2005 mortalidad por cáncer 1999-2008 Sección de Información e Investigación Sanitaria Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública [fecha de elaboración Ene 2011] [consultado 2 May 2013]. Disponible en: <http://www.saludpublicaaragon.es>
4. Oncíns R, Fuente C, Nájjar M. Estudio descriptivo de los casos de neoplasia intraepitelial grado III (CIN III) en el Área del Hospital de Barbastro. *Aten Primaria*. 2001;28:557–62.
5. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
6. Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Apple R, Gutkunst K, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics)

- HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:468–75.
7. Cortés J, Martín-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53 Supl 1:1–19.
 8. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49 Supl 2:5–62.
 9. Solomon D, Davey D, Kurman RJ, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:2114–9.
 10. Commission on Laboratory Accreditation Laboratory Accreditation Program. Cytopathology checklist. October 2006:CYP. 07650 [consultado 9 Feb 2007]. Disponible en: http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytopathology_october2006.doc
 11. Jones AB, Noveis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes Study of 22439: Correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:523–31.
 12. Nascimento A, Cibas E. The ASC/SIL ratio for cytopathologist as a quality control measure. A Follow-up study. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:653–6.
 13. Davey D, Nielsen ML, Naryshkin S, Robb JA, Cohen T, Kine TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: Current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:440–4.
 14. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1589–97.
 15. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:249–57.
 16. Leinonen M, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pökhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: Prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 2012;345:e7789.
 17. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Manley J, Ferenczy A, et al. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579–88.
 18. Alejo Sánchez M, Sardá Roca M, Verdagué Autonell MA, De Sanjosé Llongueras S, Autonell Reixach J. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. *Rev Esp Patol*. 2004;37:395–400.
 19. Wright Jr TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:578–86.
 20. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosk FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: The CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:145.
 21. Sigurdsson K. Cervical cancer, Pap smear and HPV testing: An update of the role of organized Pap smear screening and HPV testing. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78:467–77.
 22. Saslow D, Solomon D, Herschel W, Lawson H, Killackey M, Kulasingam SL, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–72.
 23. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*. 2012;131:1969–82.