

CAPÍTULO 1

Cribado del cáncer de cuello uterino

Dres.  Ernesto Lara,  Mireya González Blanco,  José Natera,  Diego Díaz.

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer más común en términos de incidencia y mortalidad en mujeres, con un estimado de 660 000 nuevos casos y 350 000 muertes en todo el mundo durante el año 2022, siendo el cáncer más diagnosticado en 25 países y la principal causa de muerte por cáncer en 37 naciones (1). En Venezuela, constituye la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina, con 3965 nuevos casos y 2246 defunciones para el año 2022 (2).

El cribado del cáncer es el término utilizado para describir una serie de pruebas médicas diseñadas para identificar el cáncer en una etapa asintomática o para identificar cambios celulares precancerosos (3). El cribado poblacional del CCU tiene como objetivo final reducir la mortalidad por dicha entidad (4).

Las recomendaciones para el cribado del CCU han evolucionado a lo largo de los años, influenciadas por una mayor comprensión de la historia natural de la enfermedad, el papel causal de la infección con genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPHar) y la cambiante tecnología de las pruebas de detección (5).

En el presente capítulo se desarrollan recomendaciones para el cribado del CCU, basadas en la evidencia científica, a través de la formulación de las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la edad recomendada para el inicio del cribado del CCU?
2. ¿Cuál es la edad recomendada para la finalización del cribado del CCU?
3. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 21 – 30 años?
4. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 30 – 65 años?
5. ¿Debe continuarse el cribado del CCU posterior a una histerectomía?

Estas recomendaciones se aplican a las mujeres que no tienen signos o síntomas de CCU, independientemente de su historial sexual o estado de inmunización contra el virus de papiloma humano (VPH).

1. ¿Cuál es la edad recomendada para el inicio del cribado del CCU?

a) Recomendación:

- i) Iniciar el cribado del CCU a partir de los 21 años, independientemente del inicio de relaciones sexuales y del estado de

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, González Blanco M, Natera J, Díaz D. Cribado de cáncer de cuello uterino. 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): 8-15. DOI 10.51288/0085S100

inmunización contra el VPH (**Nivel de Evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La edad recomendada para comenzar la detección del CCU ha evolucionado a lo largo de los años a medida que se comprende mejor la historia natural de la enfermedad y el papel causal del VPH (5). El CCU es raro antes de los 21 años. La exposición de las células del cuello uterino a VPH durante el coito vaginal puede provocar carcinogénesis cervical, pero el proceso tiene múltiples pasos, incluida la regresión y, generalmente, no es rápido. Debido a la lenta progresión de la enfermedad y la alta probabilidad de regresión en este grupo de edad, la evidencia sugiere que la detección antes de los 21 años, independientemente de los antecedentes sexuales, produciría más daño que beneficio (6,7).

ii) En menores de 20 años el CCU es poco común, según los datos del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, solo el 0,1 % de todos los casos ocurren en este grupo de edad (8). En Venezuela, la incidencia de CCU en menores de 25 años representa el 1,76 % de todos los casos (2).

iii) El cribado en mujeres más jóvenes significa la detección en un elevado número de casos, con alteraciones citológicas menores e infecciones por VPH transitorias cuyo estudio se traduce en un elevado coste económico, sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones con escaso potencial maligno (9,10). Antes del inicio de la pesquisa se debe promover la prevención primaria del CCU, y recomendar la vacunación contra el VPH (9).

2. **¿Cuál es la edad recomendada para la finalización del cribado del CCU?**

a) Recomendación:

i) Finalizar el cribado del CCU en las mujeres con cuello uterino mayores de 65 años, que no tengan antecedentes de NIC 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en los últimos 25 años y que hayan documentado pruebas de detección previas negativas adecuadas en el período de 10 años antes de los 65 años (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

ii) El cribado del CCU en mujeres con antecedente de NIC 2+, deberá continuar al menos durante 25 años, independientemente que la mujer haya alcanzado la edad de finalización del cribado (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) En mujeres mayores de 65 años con cribado adecuado y negativo la incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) / NIC 2+ es extremadamente baja (11). Actualmente, se define como cribado previo adecuado a 2 pruebas de VPH negativas consecutivas, o 2 pruebas conjuntas negativas consecutivas, o 3 pruebas de citología negativas consecutivas en los últimos 10 años, y la prueba más reciente se haya realizado dentro del intervalo recomendado para la prueba utilizada (5).

ii) La evidencia sobre la efectividad del cribado después de los 65 años es limitada y se basa únicamente en estudios observacionales y modelos estadísticos, no hay estudios

aleatorizados que digan hasta que edad se debe realizar el cribado del CCU (5).

iii) Estudios de registros del *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) encuentran que la mayoría de los casos de CCU entre mujeres mayores de 65 años ocurrieron entre aquellas que no habían cumplido los criterios para suspender las pruebas de detección (12, 13). Esto sugiere que la decisión de suspender el cribado a los 65 años solo debe tomarse después de confirmar que la paciente ha recibido un cribado adecuado previo (14).

iv) En otro estudio de la población del KPNC, los investigadores observaron que el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3) a 5 años después de 1, 2 o 3 pruebas conjuntas negativas, en el período de 10 años antes de los 65 años, fue del 0,034 %, 0,041 % y 0,016 %, respectivamente. Ninguna mujer con 1 a 3 pruebas conjuntas negativas fue diagnosticada con CCU en el período de seguimiento de 5 años. Estos resultados respaldan la conclusión de que las pruebas de VPH secuencialmente negativas, con o sin citología, se asocian con un riesgo muy bajo de CCU en mujeres mayores (15).

v) Un estudio poblacional de casos y controles basado en los datos del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra y Gales encontró que la detección citológica adecuada hasta los 65 años, definida como 3 pruebas negativas entre las edades de 50 y 64 años y al menos 1 de estas pruebas entre las edades de 60 y 64 años, confirmó un riesgo bajo de desarrollar CCU en los siguientes 20 años (16).

vi) El modelo desarrollado por el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los

Estados Unidos (USPSTF) también respalda la práctica actual de suspender el cribado a los 65 años en mujeres que han sido adecuadamente examinadas. El modelo proyectó que extender el cribado más allá de los 65 años en mujeres con un historial de cribado adecuado no tendría un beneficio significativo utilizando cualquiera de las estrategias de cribado consideradas (14).

vii) Tras finalizar el cribado, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes de patología cervical, no hay motivo para reiniciarlo (17, 18). Aquellas que hayan recibido tratamiento por una lesión preneoplásica deben continuar participando en los programas de cribado como mínimo 20-25 años, dado que tienen un riesgo de CCU entre 5-10 veces mayor que la población general (19).

3. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 21 – 30 años?

a) Recomendación:

i) Entre los 21 y 30 años se recomienda el cribado del CCU con citología sola cada 3 años, igualmente a partir de los 25 años puede realizarse también con pruebas primarias de VPH aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) cada 5 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Dada la alta prevalencia de infección transitoria por VPH entre adolescentes y adultos jóvenes, la detección inicial a los 21 años debe realizarse únicamente con citología. Los cuatro ensayos que compararon la detección con pruebas primarias de VPH versus citología sola, encontraron una tasa

de detección consistentemente más alta de infección por VPH entre las mujeres más jóvenes (menores de 30 o 35 años), lo que genera preocupación por el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de la infección transitoria (20-23).

ii) En comparación con la estrategia de citología sola que comienza a los 21 años y cambia a la prueba conjunta a los 30 años, comenzar el cribado con la prueba primaria del VPH a los 25 años mostró un aumento del 1 % en los casos prevenidos de CCU y un aumento del 7 % en las muertes prevenidas por CCU (5).

iii) El cribado con citología en intervalos de 1-2 años no ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad y aumenta considerablemente el número de colposcopias, los costos, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento (18). Diferentes estudios han evidenciado que el número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años es de 3, 4-6 y 5-8 casos respectivamente con una mortalidad para estos mismos intervalos de 0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1000 mujeres respectivamente (24, 25). Se concluye, por tanto, que el intervalo más adecuado entre citologías negativas es cada 3 años (18).

iv) Por otro lado, estudios de casos y controles mostraron que incrementar este intervalo por encima de 3 años desde la última citología negativa aumentaba considerablemente el riesgo de CCU, por lo que 3 años es el intervalo óptimo para repetir la citología (3, 26).

4. ¿Cómo realizar el cribado del CCU a partir de los 30 años?

a) Recomendación:

i) A partir de los 30 años se recomienda el cribado del CCU con pruebas primarias de VPH aprobadas por la FDA cada 5 años, solo con citología cada 3 años o con pruebas conjuntas aprobadas por la FDA cada 5 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) El cribado del CCU mediante citología cada 3 años es un método aceptable en mujeres mayores de 30 años si no se dispone de prueba VPH (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Cuatro estudios aleatorizados compararon la detección con pruebas de VPHar sola versus citología sola y 4 estudios aleatorizados compararon la detección con citología sola versus pruebas conjuntas (citología en combinación con pruebas de VPHar) (7).

(1) Los cuatro estudios aleatorizados que compararon las pruebas de VPHar vs la citología fueron: el NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer screening*) en Italia (20, 27-29), el HPV FOCAL (*HPV for cervical cancer screening*) en Canadá (21), el estudio FINNISH en Finlandia (22) y el ensayo Compass en Australia (23). En general, los cuatro ensayos encontraron que la prueba del VPHar sola condujo a un aumento en la tasa de detección de NIC 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) en comparación con la citología sola en la primera ronda de cribado.

(2) El ensayo NTCC encontró que la prueba del VPHar sola tenía una tasa de detección acumulativa de NIC 3+ dos veces mayor que la de la citología sola (0,4 % frente a 0,2 %) (20, 27-29). El ensayo FINNISH midió la tasa de detección de CCU a los 5 años, determinando que la detección con la prueba de VPHar tuvo una tasa de detección del 0,03 % y la detección con citología sola tuvo una tasa de detección del 0,01 % (22). Los resultados publicados recientemente del ensayo HPV FOCAL encontraron que las pruebas de VPHar por sí solas tenían una tasa de detección más alta de NIC 3+ (0,7 %) en comparación con la citología (0,4 %) después de 4 años de seguimiento (21). El ensayo Compass informó resultados preliminares consistentes con los de los otros 3 ensayos (23).

ii) Igualmente, cuatro estudios prospectivos compararon el cribado con citología sola versus la prueba conjunta: el estudio de fase I del NTCC en Italia (20, 27-29), Swedescreen en Suecia (30, 31), un estudio aleatorizado de cribado para mejorar la citología (ARTISTIC) en el Reino Unido (32-34) y el Estudio de detección basado en la población de Ámsterdam (POBASCAM) en los Países Bajos (35). En los 4 ensayos, la proporción relativa acumulada de detección de NIC 3+ entre las 2 estrategias (prueba conjunta versus citología sola) no fueron estadísticamente significativos después de 2 rondas de detección.

iii) Varios ensayos clínicos aleatorizados realizados en países europeos en los que se comparó el cribado citológico con el cribado con pruebas primarias de VPH, con seguimiento de al menos dos rondas de cribado, demostraron que la detección con pruebas primarias de VPH, en mujeres

mayores de 30 años, ofrecía un incremento en la protección contra CCU del 60 % - 70 % en comparación con la citología. Además, se vio que el número de casos de CCU registrados en el grupo de VPH fue menor que en el grupo de la citología, y que el intervalo de seguridad tras un resultado VPH negativo fue superior a los 5,5 años mientras que para la citología no superó los 3,5 años. Finalmente, las pruebas primarias de detección de VPH presentan la ventaja de incrementar sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precancerosas en comparación con la citología (36).

iv) Actualmente, solo hay dos pruebas primarias de VPH aprobadas por la FDA disponibles para el cribado del CCU: cobas® HPV (aprobada en 2014) y Onclarity HPV (aprobada en 2018) (37-39); ambas están aprobadas a partir de los 25 años de edad (37). Asimismo, cinco pruebas de VPH están aprobadas por la FDA para la realización de pruebas conjuntas. Digene HC2 (aprobada en 2003), Cervista HPV HR (aprobada en 2009), Cervista HPV16/18 (aprobada en 2009), Aptima HPV (aprobada en 2011) Aptima HPV 16 and 18/45 (aprobada en 2012), cobas HPV (aprobada en 2011), Onclarity HPV (aprobada en 2018) (37, 39).

5. ¿Debe continuarse el cribado del CCU posterior a una histerectomía?

a) Recomendación:

i) En mujeres sin cuello uterino y sin antecedentes de NIC 2 o lesión de mayor gravedad en los últimos 25 años, no deben realizarse pruebas de cribado (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El cribado después de una histerectomía total en mujeres a las que no se les había diagnosticado previamente NIC o CCU no está justificado, ya que el cáncer primario de vagina es uno de los menos frecuentes del tracto genital (0,69 casos por 100 000 mujeres) (40).

ii) Diversos estudios han evaluado el rendimiento del cribado en este grupo de mujeres tras un seguimiento de hasta 20 años, y la tasa de alteraciones citológicas fue inferior al 1 % y no se diagnosticó ningún caso de cáncer de vagina (41 – 43).

iii) Dos estudios a gran escala han documentado el bajo riesgo de anomalías citológicas en mujeres que se han sometido a una histerectomía con extirpación del cuello uterino. Un estudio transversal de más de 5000 pruebas citológicas entre mujeres mayores de 50 años encontró que la identificación de neoplasia intraepitelial vaginal y cáncer era poco común en este grupo de edad después de una histerectomía (41).

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Global Observatory of Cancer – GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. Lyon (Fr): International Agency for Research on Cancer. 2022 [consultado 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/862-venezuela-fact-sheet.pdf>
3. Eeles RA, Berg CD, Tobias JS. Cancer Prevention and Screening: Concepts, Principles and Controversies. In: *Cancer Prevention and Screening.* Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2018. p. 417–24.
4. 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 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>
5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, *et al.* Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-346. DOI: 10.3322/caac.21628.
6. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1117-23. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826e4609.
7. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (Evidence Synthesis, No. 158.);2018 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/>.
8. Cancer Stat Facts: cervical cancer [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute (NCI); 2024 [consultado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
9. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, *et al.*; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84(6):947-56. DOI: 10.1002/jmv.23282.
10. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(1):73-80. DOI: 10.1097/lgt.0b013e3181ce411.
11. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):18-25. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5008.

12. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, *et al.* Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):20-29. DOI: 10.7326/M17-1609.
13. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, Castle PE. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):203-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.037.
14. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, *et al.* Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
15. Landy R, Schiffman M, Sasieni PD, Cheung LC, Katki HA, Rydzak G, *et al.* Absolute risks of cervical precancer among women who fulfill existing guidelines based on HPV and cytology cotesting. *Int J Cancer.* 2020;146(3):617-626. DOI: 10.1002/ijc.32268.
16. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001585. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001585.
17. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, *et al.*; CBCSP-HPV Study Group. 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: 10.1093/jnci/djr283.
18. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.*; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. 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. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42. DOI: 10.1309/AJCP94EVR5JCG.
19. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006;118(8):2048-55. DOI: 10.1002/ijc.21604.
20. 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(3):249-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2.
21. Ogilvie GS, Kraijden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, *et al.* HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(2):440-448. DOI: 10.1002/ijc.30454.
22. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokuhr 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. DOI: 10.1136/bmj.e7789.
23. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, *et al.* Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002388.
24. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, *et al.* Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6855. DOI: 10.1136/bmj.e6855.
25. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1881-9. DOI: 10.1001/archinte.168.17.1881.
26. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968. DOI: 10.1136/bmj.b2968. Erratum in: *BMJ.* 2009;339:b3115.
27. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(7):547-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70731-8.
28. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from

- the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(11):765-74. DOI: 10.1093/jnci/djj209.
29. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):492-501. DOI: 10.1093/jnci/djn065.
 30. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, *et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1589-97. DOI: 10.1056/NEJMoa073204. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1637.
 31. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, *et al.* Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;348:g130. DOI: 10.1136/bmj.g130.
 32. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):743-8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01113.x.
 33. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, *et al.*; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess.* 2009;13(51):1-150. DOI: 10.3310/hta13510.
 34. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, *et al.* HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):672-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70156-1.
 35. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, *et al.* Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0.
 36. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, *et al.*; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
 37. FDA Executive Summary: New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices. Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. White Oak: US Food and Drug Administration (FDA); 2019 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/122799/download>
 38. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, *et al.* Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):91-6. DOI: 10.1097/LGT.000000000000103.
 39. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol.* 2019;8(5):284-292. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.06.001.
 40. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, *et al.* Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer.* 2008;113(10 Suppl):2873-82. DOI: 10.1002/ncr.23757.
 41. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1104-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70601-0.
 42. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med.* 1996;335(21):1559-62. DOI: 10.1056/NEJM199611213352103.
 43. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):424-30; discussion 430-2. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90262-7.