

CAPÍTULO 2

Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado

Dres.  Ernesto Lara,  José Natera,  Carel Martos,  Anny García.

Durante muchos años, las guías de cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) y de conducta clínica ante resultados anormales se han basado en los resultados de la citología (1, 2). La detección mediante la prueba del VPH o la prueba conjunta de VPH y citología proporciona una estratificación de riesgo superior en comparación con la citología sola. De acuerdo con los nuevos estándares, se propone que la conducta clínica se fundamente en la estimación del riesgo, inmediato y a los 5 años, de tener o desarrollar neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) (3-5).

Diferentes resultados se pueden obtener durante el cribado del CCU, por lo tanto, es muy importante definir cuál debe ser la conducta clínica específica ante un resultado anormal, por ello en el presente capítulo se realizarán recomendaciones, mediante la formulación de preguntas que serán respondidas analizando la literatura actualizada.

1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)?

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

Forma de citar este artículo: Lara E, Natera J, Martos C, García A. Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado. 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): 16-23. DOI 10.51288/0085S100

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten ASC-US, en mujeres mayores de 25 años, se recomienda realizar prueba de VPH. De resultar positiva, deberá realizarse colposcopia, en caso de resultar negativa, realizar seguimiento a los 3 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) En caso de no contar con prueba de VPH, repetir la citología al año, durante dos años, o realizar colposcopia (**Nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte**).

iii) No se recomienda realizar prueba de detección de VPH en mujeres con ASC-US menores de 25 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

iv) En menores de 25 años con ASC-US, se recomienda realizar citología anual durante dos años (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) ASC-US es la anomalía citológica más común, pero conlleva el menor riesgo de NIC 3+, en parte porque entre uno y dos tercios no están asociados al VPH (6, 7).

ii) Egemen y cols. (5), comprobaron que en pacientes con citología que reportaban ASC-US, la determinación de VPH permite un triaje más eficiente según el riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3+. La determinación del VPH es equivalente a la colposcopia inmediata en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, con la ventaja de reducir a la mitad el número de colposcopias.

iii) El riesgo inmediato de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+), NIC 3+ y CCU en mujeres con citología ASC-US y VPH positivo es, del 13,5 %; 4,5 % y 0,16 %, respectivamente. En mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa, el riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU es de 0,07 %; 0,04 % y 0,01 %, respectivamente (4). El riesgo de NIC 3+ a los 5 años en mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva o negativa es del 6,8 % o del 0,44 % respectivamente (8).

iv) De acuerdo con las últimas pautas de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) basadas en el riesgo, aquellas pacientes con citología que reporte ASC-US asociado a prueba de VPH positiva deben ser derivadas a evaluación colposcópica por tener un riesgo inmediato para NIC 3+ superior al 4 %; en cambio, en aquellas mujeres con citología que reporte ASC-US asociado a una prueba de VPH negativa tendrán un riesgo inmediato para NIC 3+ inferior al 4 %, por lo cual no ameritan ser derivadas a una evaluación colposcópica, manteniéndose en seguimiento cada 3 años, debido a que el riesgo estimado de NIC 3+ en 5 años es de 0,4 % (3).

v) En mujeres menores de 25 años, la elevada frecuencia de infecciones por VPH transitorias que se manifiestan con alteraciones citológicas menores como: ASC-US y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), condiciona que realizar pruebas de VPH en esta población represente un riesgo significativo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. La observación está indicada para los resultados de citología de bajo grado (ASC-US, LIEBG) en menores de 25 años, ya que probablemente representen infecciones por VPH no 16/18 con una alta probabilidad de regresión y un bajo riesgo de progresión rápida al cáncer (3). Por estos motivos, se recomienda en estos casos realizar una citología anual, durante dos años. Los casos con persistencia o con citología que reporte lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) o células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) deben ser remitidos a colposcopia, y en caso contrario, tras dos controles con citología negativa se pueden remitir a cribado rutinario (9).

2. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten ASC-H se recomienda realizar colposcopia. **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte).**

*CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO*

b) Justificación:

i) Los datos del *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) confirman que un resultado de ASC-H confiere un mayor riesgo de NIC 3+ a lo largo del tiempo que el diagnóstico citológico de ASC-US o LIEBG, aunque el riesgo es menor que el de una citología que reporte LIEAG (10, 11).

ii) Barreth y cols. (12) estudiaron a 517 mujeres con diagnóstico de ASC-H y encontraron una presencia de CCU del 2,9 %, un 1,7 % de adenocarcinoma *in situ* y un 65,6 % de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3).

iii) En otro estudio, 85 mujeres con ASC-H se sometieron a colposcopias y análisis histológico, encontrándose NIC 2 y NIC 3 en 61,2 % de los casos y cáncer invasivo en 8,2 % de los casos (13). Barcelos y cols. (14), reportan resultados similares encontrando 62,6 % de NIC 2 y NIC 3 para pacientes con citología de ASC-H (14).

iv) De acuerdo con los datos del KPNC, el riesgo inmediato de NIC3+ en mujeres con ASC-H y VPH positivo fue del 26 % y el riesgo de CCU del 0,92 %, mientras que en mujeres con ASC-H y VPH negativas el riesgo inmediato de NIC 3+ fue del 3,4 %, pero un riesgo inmediato de CCU del 0,69 %. Debido a que el riesgo inmediato de cáncer para las pacientes con diagnóstico de ASC-H es desproporcionadamente alto en comparación con el riesgo de NIC 3+, las pautas de la ASCCP 2019 mantuvieron vigentes las recomendaciones de 2012 de realizar colposcopia para todas las pacientes con

ASC-H, independientemente de los resultados de la prueba de VPH (3).

3. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten LIEBG se recomienda realizar colposcopia (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) En mujeres mayores de 25 años, en caso de contar con disponibilidad, se puede realizar prueba de VPH. De resultar positiva la prueba de VPH deberá realizarse colposcopia, en caso de resultar negativa la prueba de VPH, realizar seguimiento anual (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La historia natural y el riesgo de NIC 2+ en mujeres con citología que reporte LIEBG es comparable con el de las mujeres con citología ASC-US y VPH positivo lo que sugiere que las mujeres con cualquiera de estas situaciones deberían ser tratadas de manera similar (15).

ii) En pacientes con citología de LIEBG no se plantea la determinación de VPH, ya que menos del 20 % de los casos son VPH negativos. Por tanto, no es eficiente realizar una prueba VPH como método de triaje para remitir a colposcopia (16) Sin embargo, también es cierto que el riesgo inmediato de lesión premaligna o CCU en mujeres con citología LIEBG varía en función del resultado del VPH (5).

iii) El riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU en mujeres con prueba VPH positiva y citología LIEBG es del 15 %; 4,3 % y 0,08 %, respectivamente. En mujeres con prueba VPH negativa y citología LIEBG, el riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU es del 3,2 %; 1,1 % y 0,07 %, respectivamente (4).

iv) Considerando el riesgo inmediato de NIC 3+, en mujeres con LIEBG y prueba de VPH positiva, superior al 4 % es conveniente realizar colposcopia. En cambio, en mujeres con LIEBG y pruebas de VPH negativa, el riesgo inmediato de NIC 3 es de 1,1 % y en 5 años es de 2 % por lo cual no se justificaría una evaluación colposcópica, debiendo realizarse el próximo control en 1 año (3, 5).

4. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten LIEAG se recomienda realizar colposcopia (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Los resultados citológicos de LIEAG identifican mujeres con riesgo sustancial. La NIC 2+ se detecta en la colposcopia en aproximadamente el 60 % de las mujeres con citología que reporte LIEAG (11, 17, 18) y la confirmación histológica de NIC 3+ tras la colposcopia y biopsia es superior al 30 %. Este elevado porcentaje justifica realizar una colposcopia como opción preferente en estos casos (9).

ii) No se acepta la realización electiva de prueba de VPH en estas pacientes, sin embargo, la probabilidad confirmar NIC 3+ difiere en mujeres con prueba VPH positiva o negativa (49 % versus 26 %, respectivamente). En cambio, el riesgo de CCU en ambos casos es similar (4,5 % y 4,3 % respectivamente) (4).

iii) El diagnóstico citológico de LIEAG, se encuentra asociado a un riesgo acumulado de NIC 2+, NIC 3+ y CCU a 5 años de 75 %, 50 % y 6 % respectivamente (8).

iv) La terapia escisional directa (tras realizar una colposcopia, pero sin confirmación histológica) ante una citología de LIEAG debe considerarse un procedimiento excepcional ya que comporta el sobretatamiento de un porcentaje no despreciable de mujeres (9).

5. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células glandulares atípicas (CGA)?

a) Recomendación:

i) Se recomienda realizar colposcopia. Igualmente se sugiere realizar legrado endocervical al momento de la evaluación colposcópica, excepto en las pacientes embarazadas (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

ii) Realizar biopsia de endometrio en mujeres no embarazadas mayores de 35 años de edad y en mujeres no embarazadas menores de 35 años de edad, pero con factores de riesgo para cáncer de endometrio (p. ej., sangrado uterino anormal, obesidad o situaciones de anovulación crónica) (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

*CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO*

b) Justificación:

i) Las CGA pueden estar asociadas con pólipos y metaplasia, así como con adenocarcinomas de cuello uterino; también se encuentran cánceres de endometrio, trompa de Falopio, ovario y otros sitios, especialmente en mujeres mayores que resultan negativo en las pruebas de detección del VPH (19, 20). Utilizando la terminología de Bethesda, las CGA con atipias a favor de neoplasia o adenocarcinoma, son frecuentemente indicativa de enfermedad invasiva o preinvasiva (21).

ii) Los resultados citológicos de CGA se asocian con un diagnóstico histológico de adenocarcinoma *in situ* en el 3 % al 4 %, NIC 2+ en el 9 % y cáncer invasivo en el 2 % al 3 % (22-24).

iii) En los datos del KPNC, las mujeres con CGA (todas las categorías) y VPH positivas tenían un riesgo inmediato de NIC 3+ del 26 % y las pacientes con CGA y VPH negativas tenían un riesgo inmediato de NIC 3+ del 1,1 %. En consonancia con otra literatura, los resultados de CGA con atipias a favor de neoplasia o adenocarcinoma y VPH positivo tuvieron un riesgo inmediato de NIC 3+ del 55 %, mientras que otras categorías de CGA y VPH positivo tuvieron riesgos inmediatos de CIN 3+ de aproximadamente el 20 %. Aunque el cáncer de endometrio es poco frecuente en pacientes premenopáusicas sin factores de riesgo, la prevalencia del cáncer de endometrio premenopáusicas está aumentando, lo que subraya la importancia del muestreo endometrial cuando esté indicado (3, 25, 26)

iv) Por último, ante una citología con CGA, una prueba VPH negativa no excluye

totalmente la posible existencia de una lesión invasora. En estos casos la prueba VPH negativa identifica a un subgrupo con mayor riesgo de neoplasia endometrial que cervical (9).

6. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten sospecha de carcinoma de cuello uterino?

a) Recomendación:

i) Ante resultados de citología con sospecha de CCU, las pacientes deben ser evaluadas de manera urgente mediante colposcopia y biopsia. Si la biopsia no confirma CCU, se requiere un procedimiento escisional diagnóstico tipo conización para confirmar o excluir totalmente el diagnóstico (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El riesgo de lesión cervical grave o muy grave subyacente bajo este resultado citológico es muy elevado en este subgrupo de pacientes, y requerirá con toda seguridad la realización de biopsia o conización para diagnosticar un posible CCU microinvasor o invasor, y así poder determinar la gravedad de la afección cervical permitiendo una posible estadificación (9).

7. ¿Cuál es la conducta recomendada ante una prueba de VPH positiva?

a) Recomendación:

i) Realizar colposcopia a las mujeres con pruebas de VPH positiva para genotipo 16 y/o

18 (Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte).

ii) Realizar una citología refleja (réflex) a las mujeres con pruebas de VPH positiva sin especificar genotipos o positivas para genotipos no 16 y 18 (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El cribado primario con prueba de VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de NIC 2+, pero presenta una menor especificidad. Esto significa que un elevado porcentaje de mujeres con prueba VPH positiva no presentan lesiones premalignas o CCU. Por tanto, es imprescindible realizar a todas las mujeres con prueba VPH positiva una prueba de triaje que permita identificar a las mujeres con mayor riesgo de NIC 2+ (estas mujeres son las que deben remitirse a colposcopia) (27, 28). No realizar una prueba de triaje y remitir a todas las mujeres con prueba VPH positiva a colposcopia implica un riesgo elevado de sobrediagnóstico/sobretatamiento y sobrecoste asociado a la detección de lesiones VPH sin riesgo de progresión (27, 29, 30).

ii) La citología y el genotipado parcial son los métodos de triaje recomendados por las guías europeas (31, 32) y americanas (33) para estratificar el riesgo de tener o desarrollar una lesión premaligna o cáncer de cuello uterino.

iii) La identificación de un VPH 16 supone un riesgo inmediato para NIC 3+ suficientemente alto para llevar a la mujer a colposcopia, incluso con citología negativa. El riesgo de

NIC 3+ en mujeres con VPH 18 es menos elevado, sin embargo, tiene un incremento desproporcionado para CCU que justifica pasar a colposcopia inmediatamente (34).

iv) Thomsen y cols. (35), en un estudio realizado a más de 33 mil mujeres, encontraron que las que fueron positivas a VPH 16 o 18 con citología normal, presentaban riesgo incrementado de progresión a NIC 2+, mucho mayor que las mujeres infectadas por otros VPH de alto riesgo (35, 36). Realizar colposcopia a todas las pacientes con VPH 16/18 ha demostrado permitir una estratificación más eficiente de las pacientes con infección por VPH (37, 38).

REFERENCIAS

1. Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, *et al.* Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):s28-35. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318285423c.
2. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):87-9. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000531.
3. 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.
4. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wisner AL, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000528.

CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

5. 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.
6. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1383-92. DOI: 10.1067/mob.2003.457.
7. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women with HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253.
8. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, *et al.* Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):261–7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000343.
9. 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>
10. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, *et al.* Follow-up Testing After Colposcopy: Five-Year Risk of CIN 2+ After a Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or Less. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S69-77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
11. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):516-22. DOI: 10.1006/gyno.2001.6323.
12. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a result not to be ignored. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(12):1095-1098. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32330-1.
13. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Tantipalakorn C, Suprasert P, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K, *et al.* Underlying pathology of women with “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears, in a region with a high incidence of cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2008;34(2):204-209. DOI:10.1111/j.1447-0756.2008.00758.x.
14. Barcelos AC, Michelin MA, Adad SJ, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011; 2011:904674.1-9 DOI: 10.1155/2011/904674.
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al.* 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):367.
16. Guido R. Secondary prevention of cervical cancer part 2: Initial management of abnormal cervical cancer screening test. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(2):292–301. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000033.
17. Alvarez RD, Wright TC; Optical Detection Group. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):281-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.08.056.
18. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A “see and treat” management for high grade squamous intraepithelial lesion Pap smears. *J Lower Gen Tract Dis.* 2003;7(2):104-6. DOI: 10.1097/00128360-200304000-00006.
19. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol.* 2009;114:383–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.019.
20. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138:303–10. DOI: 10.1002/ijc.29424.
21. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:399–406. DOI: 10.1097/01.OGX.0000070068.74408.F6.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-

- positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S50–5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854282.
23. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:1224–9. DOI: 10.5858/2004-128-1224-BIARRP.
 24. Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, Sorosky JJ. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68.
 25. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol.* 2010;115:243–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c799a3.
 26. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, *et al.* 2019 Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:689.e1–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
 27. Schiffman M, de Sanjose S. False positive cervical HPV screening test results. *Papillomavirus Res.* 2019;7:184–7. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.012.
 28. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
 29. Díaz M, de Sanjosé S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [consultado 30 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2016/documents/eficiencia_cribado_cancer_cervix_RED_aquas2016.pdf.
 30. López de Argumedo M, Bayón JC, Mateos M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual [Internet]. País Vasco: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación; 2016 [consultado 30 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/2016_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/E-16-01.pdf
 31. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, *et al.* 2019 Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer.* 2020;123(4):510-517. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9.
 32. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, *et al.* 2019 European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1:22–31. DOI: 10.1016/j.pvr.2015.06.006.
 33. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, *et al.* 2019 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.
 34. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, *et al.* 2019 A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):144-147. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000530.
 35. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
 36. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2015;137(1):193-203. DOI: 10.1002/ijc.29374.
 37. Xu L, Benoy I, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Arbyn M. Accuracy of genotyping for HPV16 and 18 to triage women with low-grade squamous intraepithelial lesions: a pooled analysis of VALGENT studies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(6):543-551. DOI: 10.1080/14737159.2019.1613890.
 38. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, *et al.* 2019 The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.