



Escuela de Salud Pública de México

Título

“Beneficio de la doble lectura de citología cervical: escenarios de tamizaje y triage”

Alumno

Daniel Alvarez Escobedo

**Maestría en Ciencias de la Salud con área de concentración en Epidemiología
Clínica**

Generación 2012-2014

Directora de tesis

MCS Leticia Torres Ibarra

Instituto Nacional de Salud Pública

Centro de Investigación en Salud Poblacional

Asesor de tesis

Dr. Jorge Salmerón

Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Morelos.

Cuernavaca Morelos, Febrero 2015

Título

“Beneficio de la doble lectura de citología cervical como prueba de triage en mujeres VPHar positivas”

Título Breve

Doble lectura de citología cervical

Autores

Daniel Alvarez-Escobedo,^{1,2,3,4} Leticia Torres-Ibarra,^{3,4} Indira Rocio Mendiola-Pastrana,^{1,3,4} Eduardo Lazcano,³ Berenice Rivera,^{3,4} Patricia Alonso de Ruiz,³ Paula Ramírez,^{1,2} Samantha Rudolph,^{3,5} Leith León,^{3,4,6} Pablo Méndez,⁷ Enrique Carmona,⁸ Elizabeth Barrios,^{1,3,4} Rubi Hernández,^{1,3,4} Jorge Salmerón,^{3,4} y el Grupo de estudio FRIDA*

¹ Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos, México.

² Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, Morelos, México.

³ Centro de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

⁴ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, Morelos, México.

⁵ UC Berkeley-UCSF Joint Medical Program. Berkeley, CA, USA.

⁶ Departamento de Control de Enfermedades Transmisibles por Vector y Zoonosis, Subdirección de Servicios de Salud, Dirección de Servicios de Salud, Secretaría de Salud de Michoacán. Michoacán, México.

⁷ Departamento de Investigación Estatal. Secretaria de Salud Tlaxcala. Santa Ana Chiautempan, Tlaxcala, México.

⁸ Laboratorio CITOMED. Cuernavaca, Morelos, México.

Autor de correspondencia:

Leticia Torres-Ibarra. Centro de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Avenida Universidad 655, Colonia Sta. María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, México. Teléfono: +52 55 54 852136. Email: leticia.torres@insp.mx

Resumen

Antecedentes. La doble lectura de citología en forma independiente, por dos citotecnólogos, se ha propuesto como una posible estrategia para mejorar el desempeño de la citología.

Objetivo. Evaluar la doble lectura de citología, como prueba de triage para referir a diagnóstico colposcópico, en un programa de tamizaje basado en detección de VPHar.

Métodos. Se analizó la información de 24,731 mujeres de 30-64 años del Estudio FRIDA. El criterio para realizar una citología fue tener resultado positivo a VPHar. La interpretación de cada citología se hizo en forma independiente por dos citotecnólogos. Las citologías detectadas como ASCUS+ fueron evaluadas por un citopatólogo quien realizó el diagnóstico final. La ganancia de la doble lectura se definió como: el número de casos ASCUS+ detectados sólo en la segunda lectura, discordantes con la primera evaluación y confirmados por el citopatólogo entre el total de los casos ASCUS+ detectados y confirmados en la primera lectura.

Resultados. Se analizaron 2,406 citologías de mujeres positivas a VPHar. La primera lectura detectó 12.2% ASCUS+ y la segunda 13.1%, existiendo un 5.9% de discordancia entre lecturas. La interpretación final confirmó 12.2% ASCUS+. La doble lectura incrementó la detección un 20.1% como prueba de triage en mujeres VPHar+ en comparación con una lectura.

Conclusiones. La estrategia de doble lectura para mejorar el desempeño de la citología, como prueba de triage, puede significar un beneficio muy importante en la detección absoluta de casos ASCUS+ en condiciones reales de trabajo y el costo marginal de esta estrategia podría ser aceptable para la detección oportuna de lesiones pre-malignas de cáncer cervical.

Palabras clave: Citología cervical, doble lectura, triage, tamizaje, prueba de virus del papiloma humano.

Introducción

Los programas de detección oportuna de cáncer cervical (PDOCC) basados en citología, han permitido una franca disminución de las tasas de mortalidad por cáncer cervical en países desarrollados.^{1, 2} Sin embargo, no se han observado los mismos resultados de países en desarrollo.^{3, 4} Diversos países han documentado las dificultades en el aseguramiento y control de calidad en la citología,⁴ los cuales han derivado en la baja sensibilidad de esta prueba.^{5, 6} Se han identificado problemas específicos como mala calidad del frotis en la colección y deficiente preparación de la citología,⁷ así como una baja reproducibilidad en la interpretación citológica.⁸⁻¹⁰ Esta variabilidad en la interpretación citológica puede ser provocada por diversos factores, entre los que destacan la experiencia y el adiestramiento del citotecnólogo.¹¹⁻¹⁴

Para efecto de resolver las dificultades en los PDOCC basados en citología, en la última década diversos países entre ellos México, han introducido la prueba de Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPHar) como tamizaje primario,¹⁵ dado que ofrece una mayor sensibilidad que la citología para detectar Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o mayor (NIC2+).^{3, 6} Sin embargo, no hay una postura clara sobre cuál es el procedimiento de triage más eficiente y seguro para mujeres VPHar positivas.

La citología es una prueba que puede ser evaluada como posible estrategia de triage¹⁶ dada su elevada especificidad^{5, 6, 17} y a la mayor cobertura que puede lograrse al realizarla en mujeres con tamizaje positivo. Sin embargo resulta necesario implementar mecanismos que permitan mejorar su desempeño y para ello, se han propuesto distintas alternativas: la revisión rápida de un patólogo;¹⁸ el marcaje de anormalidades por computadora^{19, 20} y la doble lectura de citología.²¹ Esta última, consiste simplemente en la lectura de la laminilla en forma independiente por dos citotecnólogos^{9, 21} y, considerando que la evaluación citológica puede ser sencilla, rápida y de bajo costo,^{22, 23} el procedimiento de doble lectura podría ser llevado a cabo en condiciones reales de trabajo. En consecuencia, el posible incremento en la detección de casos ASCUS+ [ASCUS o mayor: ASCUS+] pudiera ser de enorme beneficio para mejorar la efectividad del programa de tamizaje en nuestro país. Resulta pues, de gran interés realizar el análisis del posible aumento en la detección de ASCUS+ secundario a una estrategia de doble lectura en condiciones reales de un programa de detección oportuna basado en VPHar como prueba primaria; en el cual, la citología es empleada como procedimiento de triage para referencia a evaluación colposcópica y confirmación diagnóstica en mujeres de 30 a 64 años de edad. El presente estudio tiene por objetivo evaluar la utilidad de la doble lectura de citología cervical para detectar ASCUS+ vs una lectura simple, como prueba de triage, en mujeres VPHar positivas.

Metodología

Procedimientos del estudio

Llevamos a cabo el análisis de datos de las citologías en las primeras 24,731 mujeres de 30 a 64 años reclutadas en el estudio FRIDA entre Agosto de 2013 y Diciembre de 2014. El proyecto Frida es un estudio con base poblacional que tiene como objetivo evaluar una serie de alternativas de pruebas de triage, sugeridas como seguimiento de mujeres, entre 30 y 64 años de edad, positivas a la prueba de VPHar. Lo anterior, anidado en el programa de detección oportuna de cáncer cervical de los servicios de atención médica de la Jurisdicción Sanitaria No. 1, de la Secretaría de Salud del Estado de Tlaxcala (SST). El estudio FRIDA se encuentra registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS (R-2013-785-070), la Comisión de Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública (1094), la Comisión de Investigación de la SST (SS.DECI-OI-13/12) y COFEPRIS (CAS/OR/01/CAS /123300410C0044-3578/2012).

Previo al ingreso en el estudio, el consentimiento verbal de las participantes fue colectado por el personal de los centros de salud participantes y fue documentado en la hoja de solicitud de tamizaje (VPH/citología) del PDOCC. Se excluyeron mujeres con histerectomía o embarazadas. Una vez que las mujeres fueron reclutadas, las muestras cervicales se colectaron por médicos o enfermeras previamente capacitados para el desarrollo de las actividades del estudio. Se colectaron dos muestras cervicales; la primera muestra endo-exocervical fue colectada con un cepillo Cervexbrush (Rovers) y se conservó en un vial de SurePath® (Becton, Dickinson and Company). Esta muestra fue procesada para obtener la laminilla de citología. La segunda muestra fue colectada siguiendo el mismo procedimiento que la primera, con el objetivo de realizar la determinación de VPHar y otras pruebas de triage molecular.

Evaluación citológica

El procesamiento y evaluación de la citología se llevó a cabo en el Laboratorio de Citología del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Tlaxcala. El procedimiento para la preparación y tinción de las muestras se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante PrepStain® System (TriPath Imaging, Inc., Burlington, NC, USA).^{24, 25}

La interpretación microscópica de las laminillas fue realizada por un equipo de 5 citotecnólogos los cuales, al inicio del estudio, recibieron entrenamiento para lectura de citología en base líquida. Previo a las lecturas, las laminillas disponibles se distribuyeron de forma aleatoria entre los

citotecnólogos con objeto de asegurar un volumen equitativo entre ellos. Se consideró como citología positiva a toda anormalidad citológica, a partir de un diagnóstico de Células Escamosas Anormales de Significado Incierto o superior (ASCUS+), de acuerdo a la clasificación Bethesda 2001.²⁶ El procedimiento estándar para la lectura de citología implica una lectura simple, esto es, la interpretación de un citotecnólogo y en caso de detectarse un ASCUS+ esta laminilla es revisada por el citopatólogo. En el caso de la doble lectura, cada laminilla es leída por dos citotecnólogos diferentes, de forma independiente y cegada a la interpretación del otro. Todas las laminillas con al menos una lectura detectada como ASCUS+ fueron evaluadas por el citopatólogo responsable del laboratorio para establecer el diagnóstico citológico final. Siguiendo las recomendaciones de la NOM-014-SSA2-1994,²⁷ toda anormalidad citológica en la prueba de triage citológico fue enviada a evaluación colposcópica.

Análisis de los datos

Se analizaron los datos socio-demográficos de todas las mujeres reclutadas, tanto tamizadas como VPHar positivas, aplicando estadística descriptiva como media y desviación estándar para variables cuantitativas y proporciones para variables cualitativas. También se describieron las proporciones de ASCUS+ detectadas por cada citotecnólogo y las proporciones confirmadas por el citopatólogo. El acuerdo inter-observador fue evaluado con el estadístico de kappa.

La detección de ASCUS+ de la lectura simple resultó de: el número de casos de citología con células anormales confirmados como ASCUS+ por el citopatólogo, dividido entre el número de muestras evaluadas por los citotecnólogos. De forma similar la detección de la doble lectura estuvo dada por el número de casos de citologías con células anormales detectados por cualquiera de los dos citotecnólogos y confirmados como ASCUS+ por el citopatólogo divididos por el número de muestras evaluadas por los citotecnólogos.

La ganancia de ASCUS+, secundaria a la doble lectura, se evaluó mediante la capacidad para detectar casos ASCUS+ con respecto a una sola lectura. Así, el incremento en detección de casos se definió como: el número de ASCUS+ detectados sólo en la segunda lectura, discordantes con la primera evaluación y confirmados por el citopatólogo entre el total de los ASCUS+ detectados y confirmados en la primera lectura. Se estimó un intervalo de confianza del 95%. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software STATA versión 12.0.

Resultados

El presente análisis se realizó con la información completa de 24,731 mujeres de 30-64 años de edad que fueron tamizadas con la prueba de VPHar de Agosto de 2013 y Diciembre de 2014. La edad media de estas mujeres fue de 41.8 años y sus características socio-demográficas se muestran en la tabla 1. Entre las mujeres tamizadas 2,646 fueron positivas a VPHar, y por tanto referidas a una prueba de citología refleja. Entre las 2,406 citologías se observó una prevalencia del 12.2% (294/2406) confirmada por el citopatólogo.

Para este análisis se tuvieron resultados completos de 2,406 citologías. El total de estas laminillas de citología, se distribuyó de manera aleatoria entre los 5 citotecnólogos generando volúmenes semejantes entre ellos. La proporción de ASCUS+ detectados varió entre cada citotecnólogo, observándose una mayor detección de anormalidades por el citotecnólogo 1 y la menor proporción por el citotecnólogo 5 (Tabla 2). En la primera lectura se observó un 12.2% (293/2406) de ASCUS+ y en la segunda 13.1% (315/2406).

El acuerdo observado entre las lecturas al interior de cada par de citotecnólogos fue relativamente variable; el menor acuerdo observado fue entre los citotecnólogos 4 vs 5 ($\kappa = 0.36$) y el mayor entre los citotecnólogos 3 vs 4 ($\kappa = 0.85$). En consecuencia, la discordancia entre lecturas de cada par de citotecnólogos, también fue distinta y por ello se envió un 5.9% (142/2406) más de citologías a lectura por el citopatólogo para su evaluación. Las proporciones de lecturas discordantes detectadas entre el total de casos variaron desde un 25% a 80% (Tabla 3).

Un total de 375 laminillas fueron consideradas como ASCUS+ al menos por un citotecnólogo. 142 fueron lecturas discordantes de las cuales se confirmó el 56.3% de ASCUS+ por medio de la lectura del citopatólogo (Tabla 4). De total de las 375 citologías sospechosas, 234 citologías de las confirmadas por el citopatólogo correspondían a un hallazgo de la primera lectura, y 47 citologías adicionales fueron confirmadas por el citopatólogo entre los diagnósticos discordantes de la primera y segunda lectura. En total 281 casos ASCUS+ fueron confirmados por el citopatólogo entre las citologías sospechosas derivadas de ambas lecturas.

El procedimiento de la doble lectura de citologías incrementó la detección de casos ASCUS+ en 20.1% como prueba de triage en mujeres VPHar+ en comparación con una única lectura. Esto resulta de la razón del riesgo de detección de ASCUS+ en la doble lectura entre el riesgo de detección de una lectura simple. $[(281/375)/(234/375)]$ (RR=1.201, IC95%1.185-1.217) (Figura 1).

Discusión

De acuerdo con nuestros resultados, la estrategia de doble lectura de citología cervical como prueba de triage en mujeres VPHar+ de 30 a 64 años de edad ofrece una clara ganancia en la detección de casos ASCUS+ para referencia a evaluación colposcópica. Este es el primer estudio que reporta los resultados de una estrategia de doble lectura de citología en la operación de un laboratorio establecido dentro de un programa de prevención de cáncer cervical basado en VPHar.

La prevalencia de ASCUS+ observada en mujeres VPHar+ es de 12.2%, lo cual menor a lo encontrado en el estudio ATHENA, que compara distintas estrategias de tamizaje y triage en mujeres de Estados Unidos. En este estudio, una de las estrategias evaluadas fue la citología como prueba de triage en mujeres VPHar positivas, encontrando una prevalencia de 13.7%.²⁸

En forma adicional, nuestros hallazgos sugieren una mayor eficiencia en la detección de anomalías citológicas en una población pre-seleccionada como es el grupo de mujeres VPHar positivas. En contraste con un 2.2% de lo que pudiera observarse en una población tamizada con citología como prueba primaria.³

La estrategia de doble lectura ha sido propuesta por números grupos de investigación dedicados al tamizaje con citología para tratar de mejorar el pobre desempeño de esta prueba.^{9, 21} Sin embargo, no contamos con evaluaciones de esta alternativa. Nuestros resultados constituyen pues un avance importante para la documentación de los beneficios de la estrategia de doble lectura. La información derivada de nuestro trabajo permite demostrar la capacidad de un laboratorio de citología dentro de los servicios de salud para adoptar esta propuesta. En nuestro medio, un laboratorio de citología de los servicios de salud estatales está conformado al menos 4 citotecnólogos.¹⁵ La capacidad de los recursos humanos disponibles, así como de la infraestructura física de un laboratorio de este tipo, hacen de ésta, una estrategia factible.^{4, 15}

Nuestros hallazgos al igual que otros estudios permiten documentar la baja reproducibilidad inter-observador de la citología.^{29, 30} El acuerdo entre nuestros citotecnólogos varía del 0.36 al 0.85%. Fenómeno observado también por otros autores como Bigras *et al* en 2013.¹⁴ Si bien esta es una limitante de la citología, esta limitación puede utilizarse como una fuente de oportunidad para el incremento de casos detectados tras una doble lectura. La discordancia de ASCUS+

detectados entre ambas lecturas es el elemento de origen para los potenciales casos que pudieran ser confirmados por el citopatólogo.

Es importante mencionar que las lecturas se realizaron de manera independiente y cegada entre el primer y segundo lector. Este método de asignación de lecturas, cegadas y sin conocimiento previo de resultados, permitió asegurar las mismas condiciones entre los lectores,⁹ disminuyendo así la posibilidad de un sesgo diferencial al distribuir las citologías.

Ahora bien, al interpretar nuestros resultados debemos considerar que la ganancia de los casos definidos como ASCUS+ dependió directamente del desempeño del citopatólogo quién otorgó el diagnóstico final. La medida reproducibilidad en lecturas, no es fenómeno exclusivo de la citología y los citotecnólogos sino que también involucra a los citopatólogos.²⁹ Valdría la pena tomar en cuenta la sensibilidad del citopatólogo para detectar verdaderos ASCUS+. Esto es, una baja sensibilidad del citopatólogo, condicionará a una menor detección de verdaderos casos positivos para su referencia a colposcopia. Un elemento que no podemos olvidar es que nuestros resultados evalúan solamente resultados citológicos. Sin embargo resulta de enorme interés poder evaluar la ganancia con casos confirmados histológicamente.

En resumen, el incremento en la detección de casos ASCUS+ pudiera ser de enorme beneficio para mejorar la efectividad del programa de tamizaje en nuestro medio. Estos resultados sugieren que por un procedimiento de doble lectura se logra una ganancia en la detección de casos que ameritan un procedimiento de confirmación diagnóstica en una clínica de colposcopia; en consecuencia una mayor detección de casos NIC2+. Finalmente, desde un punto de vista costo-efectivo, la estrategia de doble lectura puede tener un costo marginal razonable, al contrastarlo con el costo promedio del tratamiento en la pérdida de un caso de cáncer cervical no detectado.

Tabla 1. Características socio-demográficas de la población de estudio.

Características	Grupo 30 a 64 años tamizadas para VPHar n=24,731	Grupo 30 a 64 años VPHar positivas n=2,646
Edad, años Media (DE)	41.8 (8.5)	41.3 (9.1)
Inicio de vida sexual, años Media (DE)	19.2 (4.0)	18.9 (3.8)
Igual o mayor a 16 años, n (%)	21,205 (85.7)	2,255 (85.2)
Missing	50 (0.2)	3 (0.1)
Número de parejas sexuales Media (DE)	1.5 (2.1)	1.7 (1.3)
1 pareja, n (%)	17,736 (71.7)	1,554 (58.7)
2 parejas, n (%)	4,674 (18.9)	669 (25.3)
Más de 2 parejas, n (%)	2,238 (9.0)	415 (15.7)
Missing	104 (0.4)	8 (0.3)
Número de embarazos previos Media (DE)	3.7 (2.0)	3.7 (2.1)
Ninguno, n (%)	551 (2.2)	82 (3.1)
1 a 2, n (%)	5,848 (23.6)	676 (25.6)
Más de 3, n (%)	18,298 (73.9)	1,881 (71.1)
Missing	55 (0.2)	7 (0.3)
Uso de anticonceptivos, Siempre/Nunca		
DIU		
Alguna vez n (%)	8,261 (33.4)	919 (34.7)
Missing	662 (2.7)	68 (2.6)
Condón		
Casi siempre, n (%)	2,196 (8.9)	280 (10.6)
Siempre, n (%)	1,314 (5.31)	195 (7.4)
Missing	618 (2.5)	67 (2.5)

Hormonales		
Nunca, n (%)	19,241 (77.7)	1,989 (75.2)
Missing	222 (0.9)	16 (0.6)
Tabaquismo, Estado actual		
Actualmente, n (%)	502 (2.0)	94 (3.6)
Ex fumadora, n (%)	265 (1.1)	44 (1.7)
Nunca, n (%)	23,434 (94.7)	2,454 (92.7)
Missing	551 (2.2)	54 (2.0)
Citología en base líquida		
ASC-US+ n(%)		294* (12.2)
Total		2,406

* De 2,406 citologías evaluadas, se confirmaron 294, de las cuales 281 tuvieron al menos una lectura positiva para ASCUS+ del primero o el segundo citotecnólogo. Las 13 restantes, fueron detectadas entre una proporción del 8% (192/2406) de ambas lecturas inicialmente negativas, que se envían a re-evaluación para vigilar el control de calidad en el Laboratorio de Citología.

Tabla 2. Detección de ASCUS+ por citotecnólogo y confirmación citopatológica, en mujeres de 30 a 64 años de edad VPHar+. n=2,406

	Citotecnólogo 1	Citotecnólogo 2	Citotecnólogo 3	Citotecnólogo 4	Citotecnólogo 5
Total de lecturas	869	959	1,096	1,015	873
ASCUS+					
Citotecnólogo n (%)	118 (13.6)	129 (13.5)	131 (12.0)	121 (11.9)	87 (10.0)
Citopatólogo n (%)	112 (12.9)	133 (13.9)	131 (12.0)	115 (11.3)	97 (11.1)

Tabla 3. Acuerdo de 1a y 2a lectura entre citotecnólogos, en mujeres VPHar+ de 30 a 64 años.

Lectores	kappa	Número de laminillas n=2,406	Casos detectados por 1er Citotecnólogo	Casos detectados por 2o Citotecnólogo	Lecturas discordantes	Casos confirmados por Patólogo entre discordantes	Total de casos confirmados	Proporción detectada de discordantes
Citotec 1 vs Citotec 2	0.70	192	27	30	15	4	23	26.7%
Citotec 1 vs Citotec 3	0.81	204	23	25	8	2	20	25.0%
Citotec 1 vs Citotec 4	0.79	273	45	42	15	7	36	46.7%
Citotec 1 vs Citotec 5	0.71	200	23	30	13	7	24	53.8%
Citotec 2 vs Citotec 3	0.72	344	49	56	25	16	50	64.0%
Citotec 2 vs Citotec 4	0.65	209	24	31	17	11	26	64.7%
Citotec 2 vs Citotec 5	0.71	214	29	32	15	12	32	80.0%
Citotec 3 vs Citotec 4	0.85	311	38	36	10	6	34	60.0%
Citotec 3 vs Citotec 5	0.77	237	21	22	9	6	22	66.7%
Citotec 4 vs Citotec 5	0.36	222	14	11	15	9	14	60.0%
		2406	293	315	142	80	281	56.3%

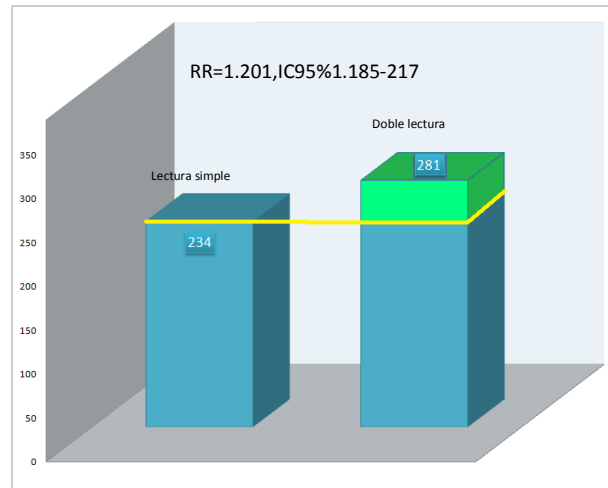
*Citotec=Citotecnólogo

Tabla 4. Detección de ASCUS+ por doble lectura de citología cervical.

	Citotecnólogo	Citopatólogo	Discordantes confirmados	%ASCUS+
Primera lectura	293	234	33	79.9%
Segunda lectura	315	248	47	78.7%
Primera + Segunda lectura	375	281		74.9%
Discordantes	142	80	80	56.3%*

* El 56.3% de las lecturas discordantes entre la primer y segunda lectura resultó ser caso ASCUS+ confirmado por el citopatólogo.

Figura 1. Ganancia de casos ASCUS+ por doble lectura de citología cervical.



****** Un total de 234 ASCUS+ fueron confirmados por el citopatólogo detectados en la primera lectura y se agregaron 47 ASCUS+ de entre los discordantes con la segunda lectura. (Incremento=20.1%).

Referencias

1. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine* 2008; 26(S10):K29-K41.
2. Van Der Aa M, Pukkala E, Coebergh J, Anttila A and Sabine Siesling. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 2008; 122:1854-1858.
3. Lazcano-Ponce E, Lörinicz A, Salmerón J, Fernández I, Cruz A and Hernández P. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10):1693-700.
4. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O and Jerónimo J. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26(S11):L37-L49.
5. Bradford L and Goodman A. Cervical Cancer Screening and Prevention in Low-resource Settings. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2013; 56(1):76-87.
6. Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes and Control* 2003; 14:505-512.
7. Gullo Ce, Tannús-Dami Al, Pires-Barbosa A, De Vita-Marques Am, Angelo-Palmejani M and Cernaglia-Aureliano De Lima Lg. Results of a control quality strategy in cervical cytology. *Einstein* 2012; 10(1):86-91.
8. Garrett L and Mccann Ch. Abnormal Cytology in 2012: Management of Atypical Squamous Cells, Low-grade Intraepithelial Neoplasia, and High-grade Intraepithelial Neoplasia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 56(1):25-34.
9. Renshaw A. Measuring Sensitivity in Gynecologic Cytology, A Review. *Cancer Cytopathology* 2002; 96(4):210-217.
10. Lazcano-Ponce E, Moss S, Alonso-De Ruiz P, Salméron-Castro J and Hernández-Avila M. Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why Is It Ineffective? The Case of Mexico. *Archives of Medical Research* 1999; 30:240-250.
11. Djemli A, Khetani K, Case B and Auger M. Correlation of cytotechnologists' parameters with their performance in rapid prescreening of papanicolaou smears. *Cancer Cytopathology* 2006; 108(5):306-310.
12. Rositch A, Silver M, Burke A, Viscidi R, Chang K and Duke C. The correlation between HPV positivity and abnormal cervical cytology differs by age among perimenopausal women. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(1):38-47.

13. Gilani S and Mazzara P. Cytohistologic Correlation in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Acta Cytologica* 2013: 57:575-580.
14. Bigras G, Wilson J, Russell L, Johnson G, Morel D and Saddik M. Interobserver concordance in the assesement of features used for the diagnosis of cervical atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions (ASC-US, ASC-H, LSIL and HSIL). *Cytopathology* 2013: 24:44-51.
15. Salud Secretaria De, *Programa de acción específico 2007-2012 Cáncer Cervicouterino*, Sd Salud, Editor. 2008: México.
16. Ronco G, Segman N, Giorgi_Rossi P, Zappa M, Casedi Jp, Carozzi F, et al. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006: 98(11):765-774.
17. Mayrand M, Duarte-Franco E, Rodríguez I, Walter S, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 2007: 357(16):1579-1588.
18. Arbyn M and Schenck U. Detection of False Negative Pap Smears by Rapid Reviewing A Metaanalysis. *Acta Cytologica* 2000: 44(6):949-957.
19. Parker E, Foti J and Wilbur D. FocalPoint Slide Classification Algorithms Show Robust Performance in Classification of High-Grade Lesions on SurePath Liquid-Based Cervical Cytology Slides. *Diagnostic Cytopathology* 2004: 30(2):107-110.
20. Bengtsson E and Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of pap-smears. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2014: 2014:1-12.
21. La Ruche G, Mensah I, Bergeron C, Welffens C and Dabis F. Cervical Screening in Africa: Discordant Diagnosis in a Double Independent Reading. *J Clin Epidemiol* 1999: 52(10):953-958.
22. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers A and Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics Gynecology* 2008: 111(167-77).
23. Pinto A, Barroso-Guedes G, Bondan-Tuon F, Felde-Maia H and Martins-Collão L. Cervical Cancer Screening Program of Paraná: Cytohistological Correlation Results After Five Years. *Diagnostic Cytopathology* 2005: 33(4):279-283.
24. Howell L, Davis R, Belk T, Agdigos R and Lowe J. The Autocyte Preparation System for Gynecologic Cytology. *Acta Cytologica* 1998: 42:171-177.
25. (English) Bd Surepath™ Liquid-Based Pap Test. SurePath® Collection Product Insert. [cited 2014 July 15th]; Available from: http://www.bd.com/tripath/downloads/surepath_ctgc/779-07084-00_Rev_B_PI_SP.pdf.

26. Solomon D Davey D, Kurman R, Moriarty a, O'Connor D, Prey M, Et Al The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMA 2002: 287(16):2114-2119.
27. Salud Secretaría De, *Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino*, CCNdNdPyCd Enfermedades, Editor. 2007, Diario Oficial de la Federación: México, D.F. p. 54.
28. Castle P, Stoler M, Wright T, Sharma A, Wright T and Behrens C. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancer Oncol 2011: 12:880-890.
29. Stoler M and Schiffman M. Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologyc and Histologic Interpretations, Realistic Estimates From the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA 2001: 285(11):1500-1505.
30. Lee K, Darragh T, Joste N, Krane J, Sherman M, Hurley L, et al. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) Interobserver Reproducibility in Cervical Smears and Corresponding Thin-Layer Preparations. Anatomic Pathology 2002: 117:96-102.