

Sensibilidad y Especificidad de la Citología Cervicouterina y la prueba PCR-hrHPV con el diagnóstico Histopatológico, en el Hospital “Solon Espinosa Ayala”, Solca-Quito.

Sensitivity and Specificity of cervical cytological diagnoses, PCR-hrHPV test and histopathological diagnoses, at the “Solón Espinosa Ayala” Hospital, Solca-Quito.

*Correspondencia:

ivanaraujo00@hotmail.com

Teléfono [593] 099 811 2298

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 225

Recibido: 13 Mayo 2016

Aceptado: 20 Mayo 2017

Publicado: 30 Diciembre 2017

Membrete bibliográfico:

Araujo I, Rosales B, Peña I, Araujo-Grijalva I. Sensibilidad y especificidad de diagnósticos citológicos cervicouterinos, prueba PCR-hrHPV y diagnósticos histopatológicos, en el Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca-Quito. Rev. Oncol. Ecu 2017;27(3):218-227.

DOI: <https://doi.org/10.33821/227>

Copyright Araujo, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Iván Araujo^{1*} , **Blanca Rosales¹**, **Isabel Peña¹**, **Iván Araujo Grijalva¹**.

1. Servicio de Citología del Hospital “Solón Espinosa Ayala” de la Sociedad de Lucha contra el cáncer, núcleo de Quito.

Resumen

Introducción: La implementación de las pruebas moleculares para la detección de la infección por hrHPV ha generado cambios en las directrices del tamizaje en la detección oportuna del carcinoma cervicouterino. El objetivo del estudio es presentar la sensibilidad y especificidad de los estudios citológicos y las pruebas moleculares con los estudios histológicos.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo en el hospital de Solca-Quito de enero a diciembre 2014. Se recolectaron los casos con los diagnósticos citológicos cervicouterinos, los resultados de la prueba de PCR tiempo real de hrHPV (Hibribio®) y los diagnósticos histopatológicos en las pacientes a las que se realizó biopsia. El análisis realizado fue “de prueba diagnóstica” para medir la sensibilidad y especificidad de las pruebas.

Resultados: 730 estudios moleculares de hrHPV conjuntamente con estudios citológicos fueron realizados. Los casos positivos para hrHPV fueron 301/730 casos (41.2 %). La mayoría de casos hrHPV positivos corresponde a los genotipos 16/18 (59.5 %) y se encuentra en los rangos de edad entre 30 y 49 años (58.8 %). En 168 casos se realizó además estudio histopatológico, en los que se determinó la sensibilidad (S) de la citología Vs Histología la cual fue de 76 %, la especificidad (E) fue de 48 %, con un valor predictivo positivo (VPP) de 90 %. La S de HrHPV vs Histología fue de 74%, E 39 %, VPP 89 %; la S de Citología + HrHVP vs Histología fue de 91 %, E 40 %, VPP 90 %.

Conclusión: La mayor sensibilidad para el diagnóstico de cáncer cervicouterino la realización de la Citología y la presencia de HrHVP. La mayor especificidad se consiguió con el estudio de Citología.

Palabras Claves: INFECCIONES POR PAPILLOMAVIRUS, NEOPLASIAS DEL CUELLO UTERINO, NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL, LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE CUELLO UTERINO.

DOI: 10.33821/227

Abstract

Introduction: The implementation of molecular tests for the detection of hrHPV infection has generated changes in the screening guidelines in the timely detection of cervical carcinoma. The aim of the study is to present the sensitivity and specificity of cytological studies and molecular tests with histological studies.

Methods: A cross-sectional, retrospective study was carried out in the Solca-Quito hospital from January to December 2014. Cases were collected with cervical cytological diagnoses, the results of the real-time PCR test of hrHPV (Hibribio®) and the diagnoses Histopathological findings in patients who underwent a biopsy. The analysis performed was "diagnostic test" to measure the sensitivity and specificity of the tests.

Results: 730 molecular studies of hrHPV in conjunction with cytological studies were performed. The positive cases for hrHPV were 301/730 cases (41.2 %). The majority of hrHPV positive cases correspond to genotypes 16/18 (59.5 %) and are in the age ranges between 30 and 49 years (58.8 %). In 168 cases, a histopathological study was also carried out, in which the sensitivity (S) of the cytology Vs Histology was determined, which was 76 %, the specificity (E) was 48 %, with a positive predictive value (PPV) of 90 % The S of HrHPV vs Histology was 74%, E 39%, PPV 89 %; S for Cytology + HrHVP vs Histology was 91 %, E 40 %, PPV 90 %.

Conclusion: The highest sensitivity for the diagnosis of cervical cancer is the completion of Cytology and the presence of HrHVP. The highest specificity was obtained with the Cytology study.

Keywords: PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS, NEOPLASIAS OF THE UTERINE NECK, CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA, INTRAEPITELIAL INJURIES, ESCAMOSA OF UTERINE NECK.

DOI: 10.33821/227

Introducción

Las guías del tamizaje para la detección oportuna del cáncer cervicouterino y de sus lesiones precursoras, difieren alrededor del mundo, las diferentes sociedades científicas han propuesto varios consensos [1-4], en términos generales se plantea el seguimiento para mujeres entre 30 a 65 años con la prueba molecular para el virus del papiloma humano (VPH) junto con la citología cervical cada tres a cinco años. En mujeres entre 21 a 29 años se prefiere el tamizaje con citología sola cada 3 años. La FDA (USA) aprobó recientemente el tamizaje primario con la prueba molecular cada tres años, a partir de los 25 hasta los 65 años [5]. El objetivo del presente estudio es describir la prevalencia de infección por Papiloma Humano en el grupo de estudio, establecer la sensibilidad y especificidad de las pruebas de citología y Biología molecular para el diagnóstico de carcinoma cervicouterino.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio transversal retrospectivo. Se registraron los resultados de los diagnósticos citológicos y los resultados de la prueba de PCR tiempo real de hrHPV (Hibribio®) realizados en el Hospital Solón Espinosa Ayala de SOLCA núcleo de Quito en el año 2014 (Enero a Diciembre) y luego con los diagnósticos histopatológicos en las pacientes que se realizaron colposcopia y biopsia.

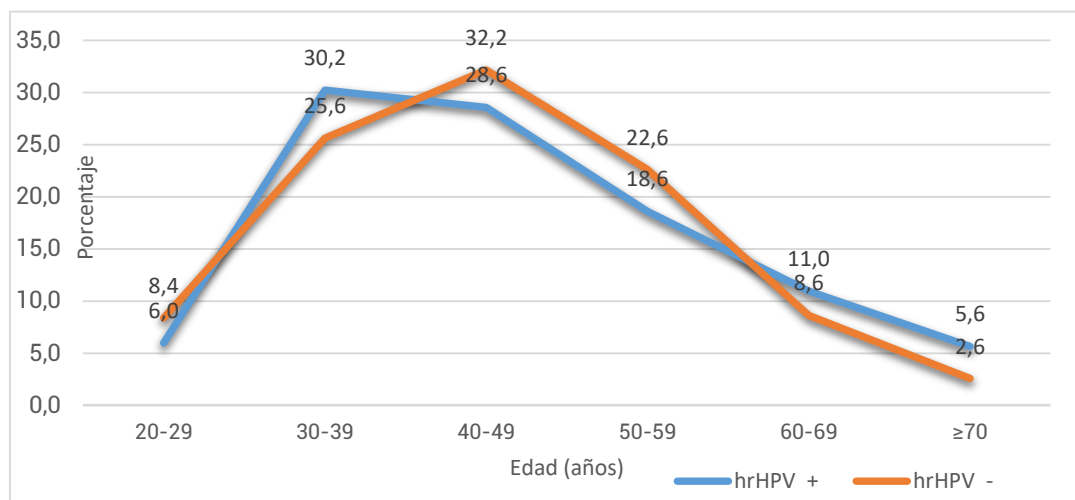
El estudio citológico se realizó mediante el método convencional y para la prueba de hrHPV se recolectó la muestra en medio líquido. La prueba hrHPV (Hibribio®) detecta específicamente los genotipos 16 y 18, además en bloque los siguientes 12 tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. El estudio histológico se realizó mediante el método rutinario de parafina. El diagnóstico citológico fue reportado con la nomenclatura con el Sistema Bethesda [6, 7]. Se usó el sistema informático CITOLAB®, para el registro de los diagnósticos citológicos. Los resultados del estudio molecular e histopatológico se obtuvieron de las historias clínicas del sistema informático médico del Hospital. El análisis estadístico utilizado fue univariado y se usó el análisis de pruebas diagnósticas.

Resultados

Estudios moleculares de hrHPV

En el año 2014 se realizaron 730 estudios moleculares de hrHPV conjuntamente con estudios citológicos. 425 casos (58.2 %) entre las edades de 30 a 39 años (Figura 1).

Figura 1. Prevalencia de hrHPV por edad, Solca-Quito 2014 (n=730)



Los casos positivos para hrHPV fueron 301/730 casos (41.2 %). El Odds ratio LIE-BG y LIE-AG con HrHPV positivo fue estadísticamente significativo (Tabla 1 y figura 2).

Figura 2. Diagnóstico citológico, hrHPV y diagnóstico Histopatológico - Solca Quito.

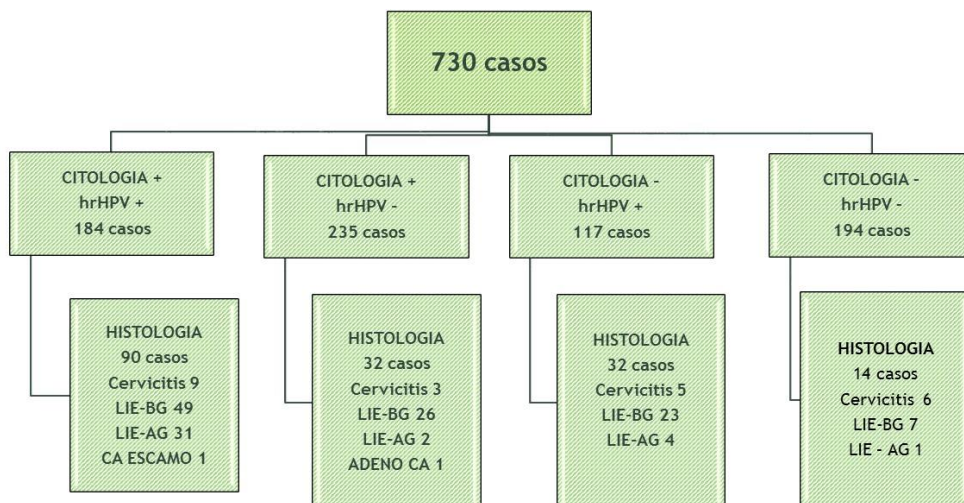


Tabla 1. Diagnóstico citológico y prevalencia hrHPV - Solca-Quito 2014 (n=730)

DX. CITOLÓGICO	hrHPV +	%	hrHPV -	%	OR	IC95%	P
Atipias	122	38.5	195	61.5	0.818	0.607 -1.102	0.093
LIE-BG	41	56.9	31	43.1	2.023	1.238 - 3.332	0.004*
LIE-AG	13	81.3	3	18.8	6.410	1.810 - 22.694	0.001*
Ca. Escamocelular	1	100	0	0	2.430	2.228 - 2.650	0.23
ADENOCARCINOMA	0	0	1	100	0		NS
CAMBIOS RT/QT	7	58.3	5	41.7	2.019	0.635 - 6.423	0.22
NEGATIVOS	117	37.6	194	62.4	0.770	0.571 - 1.039	0.087
TOTAL	301	41.2	429	58.8	730		

LIE-BG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. LIE-AG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. RT: radioterapia. QT: quimioterapia.

HPV Genotipos 16/18

La prevalencia global de los genotipos 16/18, fue de 179/301 casos (59.5 %) y siendo la prevalencia específica de acuerdo al diagnóstico citológico: Atípías 23.7 % (75 casos de 317), LIE-BG 30.6 % (22 casos de 72), LIE-AG 50 % (8 casos de 16) RT/QT 16.7 % (2 casos de 12). El único caso de Ca escamocelular invasor fue positivo para este genotipo (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico citológico y prevalencia hrHPV 16/18 – Solca-Quito 2014 (n=730)

DG. CITOLÓGICO	hrHPV + 16-18	%	hrHPV Otros +	%	hrHPV -	TOTAL
Atipias	75	23.7	47	14.8	195	317
LIE-BG	22	30.6	19	26.4	31	72
LIE-AG	8	50.0	5	31.3	3	16
Ca. Escamocelular	1	100	0	0	0	1
Adenocarcinoma	0	0	0	0	1	1
Cambios RT/QT	2	16.7	5	41.7	5	12
Negativos	71	22.8	46	14.8	194	311
Total	179	24.5	122	16.7	429	730

Un total de 291 pacientes correspondientes al 39,8% de la población de estudio, tenían antecedentes de tratamiento de LIE-BG (54 casos 7.4 %), LIE-AG (212 casos 29.0 %) y Carcinoma (25 casos 3.4 %), en estos pacientes la prevalencia de hrHPV fue 48.1 %, 42 % y 44 % respectivamente. La prevalencia de los genotipos 16/18 fue de 68/126 casos (53.9 %).

Estudios de Histología

Dentro del grupo en los que se solicitó hrHPV, 168 pacientes se realizaron Histología mediante biopsia con colposcopia, datos presentados en la **figura 2**. La prevalencia de infección por hrHPV fue de 122 casos (72.6 %). Se dividieron para estudio en 4 grupos, Grupo 1: Citología+ hrHPV+: 90 casos; Grupo 2: Citología-, hrHPV-: 32 casos; Grupo 3: Citología- hrHPV+: 32 casos; Grupo 4: Citología- hrHPV-: 14 casos. La cervicitis en el grupo 1 fue de 9 casos (10 %), en el grupo 2 fue de 3 casos (9.4 %), en el grupo 3 de 5 casos (15.6 %), y en el grupo 4 de 6 casos (42.9 %). La distribución de lesiones de alto y bajo grado está representada en la **tabla 3**.

La prevalencia para hrHPV de los tipos 16/18 fue de 74/168 casos (44.05 %). Datos presentados en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Diagnóstico Histopatológico y prevalencia hrHPV - Solca Quito 2014 (N=168)

DG. HISTOLÓGICO	hrHPV +	%	hrHPV -	%	TOTAL	%
Cervicitis	14	60.9	9	39.1	23	100
Lie-Bg	72	68.6	33	31.4	105	100
Lie-Ag	35	92.1	3	7.9	38	100
Ca Escamocelular	1	100	0	0	1	100
Adenocarcinoma	0	0	1	100	1	100
Total	122	72.6	46	27.4	168	100

Tabla 4. Diagnóstico histopatológico y prevalencia hrHPV 16/18 -Solca- Quito 2014 (n=168).

DG HISTOLÓGICO	hrHPV + 16-18	%	hrHPV + OTROS	%	HrHPV NEGATIVO	%	TOTAL
Cervicitis	9	39.1	5	21.7	9	39.1	23
Lie-Bg	44	41.9	28	26.7	33	31.4	105
Lie-Ag	21	55.3	14	36.8	3	7.9	38
Ca Escamocelular	0	0.0	1	50.0	1	50.0	2
Total	74	44.0	48	28.6	46	27.4	168

La sensibilidad de la Citología para el diagnóstico de carcinoma cervicouterino fue de 76 %, del hrHPV fue de 74 % y de la citología conjunta con hrHPV fue del 91 % (**Tabla 5**).

Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad de la citología, HrHPV para el diagnóstico de carcinoma cervicouterino

	S	E	VPP	Vpn	LR+	LR-
Citología	76 %	48 %	90 %	24 %	1.46	0.5
hrHPV	74 %	39 %	89 %	20 %	1.21	0.67
Citología + hrHPV +	91 %	40 %	90 %	43 %	1.52	0.22

S: Sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. LR+: likelihood ratio positivo, LR-: Likelihood ratio negativo.

Discusión

En el presente estudio se presenta que la sensibilidad de la Citología conjuntamente con la determinación de hrHPV es del 91% para el diagnóstico de carcinoma cervicouterino, con un valor predictivo positivo de 90%. Adicionalmente se presenta la prevalencia del virus de HPV en la muestra de 301/730 casos (41.2 %). Odds ratio para desarrollar LIE-BG 2.023 (IC95% 1.238 - 3.332) $P=0.004$ con respecto al virus HPV y riesgo de desarrollar LIE-AG OR=6.410 (IC95% 1.810 - 22.694) $P=0.001$ con respecto al virus HPV. Se considera actualmente que la infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, la prevalencia es muy variable dependiendo del tipo de población estudiada; el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos USA [8] estima que aproximadamente un tercio de la población femenina americana de vida sexual activa presenta la infección en un momento dado y que cerca del 80% de mujeres la presentarán en el transcurso de su vida, alrededor de la mitad de casos corresponderán a virus de alto riesgo oncogénico.

Entre las investigaciones publicadas en Ecuador mediante la técnica de PCR-tiempo real destacan las realizadas en el Hospital Carlos Andrade Marín (Vivar N y col) [9] y en la Universidad de Cuenca (Cárdenas O, Cabrera J y col) [10, 11], en la primera en un estudio de 10 011 muestras de pacientes que acudieron a 18 dispensarios de la zona norte del país, a realizarse pruebas de tamizaje, la prevalencia de infección por hrHPV fue del 11.9 %, correspondiendo el 2.1 % al genotipo 16 y el 0.6 % al genotipo 18; los otros estudios se realizaron en la ciudad de Cuenca y en 14 cantones de la Provincia del Azuay, en muestras aleatorias de 500 mujeres en cada estudio, la prevalencia de hrHPV fue de 35.9 % y de 20.8 % respectivamente, correspondiente al genotipo 16 el 7.1 % y 2.2 % y al genotipo 18 el 0.9 % y 0.6 %. La prevalencia más alta en la presente casuística, tanto en la global como en los genotipos 16/18, se explica por la población de alto riesgo que acude a Solca, tratándose de una Institución especializada en tratamiento del cáncer y que en cerca del 40 % de pacientes tenían antecedentes de lesiones intraepiteliales precursoras (36.5 %) o de carcinoma (3.5 %).

En cuanto a la prevalencia por grupos de edad los estudios nacionales mencionados coinciden con las prevalencias más altas entre los 30 y 50 años, sin embargo también son los grupos con mayor número de pacientes. Los reportes de la literatura indican que la prevalencia más alta de la infección por VPH en la población general es en mujeres menores de 30 años [12, 13]; en nuestro medio no tenemos estudios de prevalencia específicamente

en grupos de pacientes jóvenes, sin embargo es probable que la prevalencia más alta se encuentre en grupos de mayor edad, que los reportados en otras poblaciones.

La alta prevalencia (37.6 %) encontrada en pacientes con citología negativa corrobora el criterio muy conocido de la baja sensibilidad de la citología para el diagnóstico de la infección por VPH [14]. La prevalencia encontrada en el grupo de pacientes con atipias citológicas (38.5 %), está en relación a lo esperado en este grupo, siendo lo usual entre 30 y 50 % [15, 16], además es un indicador útil para el control de calidad en el diagnóstico de estos cambios celulares.

En términos generales la prevalencia en las lesiones o neoplasias intraepiteliales encontradas en este estudio, tanto en el citológico como histológico, es menor al reportado internacionalmente, que varían entre alrededor de un 85 % en las lesiones de bajo grado y del 95 % o más en las de alto grado [17, 18], es probable que otros tipos virales además de los estudiados, se encuentren involucrados en nuestro medio en el desarrollo de las lesiones precursoras.

Las LIE-AG (NIC 2 y NIC 3) son las de mayor riesgo en el desarrollo del carcinoma [19] y son las lesiones precursoras que mayor importancia tienen en el tamizaje, en el presente estudio el mayor porcentaje de casos [35.5 %] de LIE-AG+ se diagnosticó en el estudio histopatológico cuando la citología y la prueba para hrHPV fueron positivas; sin embargo se encontró estas lesiones en todas las variables analizadas, inclusive cuando ambas pruebas fueron negativas. En grandes series publicadas internacionalmente, el tamizaje primario por hrHPV es tan efectivo como la coevaluación [20]. Las debilidades del estudio incluyen las de un manejo de una base de datos dada ya que no se tuvo acceso a detalles clínicos de las pacientes como peso, talla, etc. Nuevos estudios deberán realizarse a futuro incluyendo estos detalles.

Conclusiones

La prevalencia global de infección por hrHPV en pacientes que tuvieron estudios citológicos fue de 41.2% y la mayoría corresponde a los genotipos 16/18. La prevalencia de hrHPV se incrementa conforme la gravedad de la lesión celular, detectada en los estudios citológico e histológico. La sensibilidad de la Citología conjuntamente con la determinación de hrHPV para el diagnóstico de carcinoma cervicouterino es muy alta. Existe asociación en la presencia de LIE-BG y de AG con la presencia del virus HPV.

Agradecimientos

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como los pacientes, como personal técnico, otras en general del Hospital Solon Espinoza Ayala, Solca, Núcleo de Quito.

Información adicional

Abreviaturas

AG: Alto grado.
BG: Bajo grado.
E: Especificidad.
hrHPV: Virus del papiloma humano.
LIE: Lesión intraepitelial Escamosa.
PCR: Reacción de cadena de polimerasa.
S: Sensibilidad.
VPP: Valor Predictivo Positivo.
VPN: Valor Predictivo Negativo.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

IA, IAG realizaron la idea de investigación, revisión bibliográfica, el análisis crítico del artículo. BRV, IPM realizaron la recolección de datos, escritura del artículo. IA realizó las correcciones y análisis estadístico. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica ya que es un estudio de revisión de historias clínicas.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Información de los autores

Iván Araujo, Médico patólogo del laboratorio de Citología- Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca-Quito.  <https://orcid.org/0000-0002-4344-6155>

Blanca Rosales Villarreal, Médica patóloga Jefa del laboratorio de Citología-Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca-Quito.

Isabel Peña Maldonado, Licenciada Citotecnóloga del laboratorio de Citología-Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca-Quito.

Iván Araujo Grijalva, Médico patólogo del laboratorio de Citología- Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca-Quito.

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace:
<https://publons.com/review/3344716>

Referencias

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object

Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

1. American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer. Accessed at: <http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/> Reviewed: March 28, 2013.
2. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156(12):880-891.
3. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam S, Cain J, et al. 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(3):147-172. DOI: [10.3322/caac.21139](https://doi.org/10.3322/caac.21139)
4. Lorincz A, Castanon A, Wey Lim A, Sasieni P. New Strategies for HPV-based Cervical Screening Womens Health. *Lond Engl*. 2013; 9(5):1-14. DOI: [10.2217/whe.13.48](https://doi.org/10.2217/whe.13.48)
5. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, García FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(2):178-82. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022)
6. Kurman RJ, Solomon D. (Eds.). The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag; 1994. DOI: [10.1007/978-1-4684-0201-8](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0201-8)
7. Nayar R, Wilbur DC (Eds.). The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2015.

8. Nacional Cancer Institute. HPV and Cancer. NCI, Nacional Institute of Health; Washington (DC); 2015. Accessed at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/> Reviewed: February 19, 2015.
9. Vivar N, Loayza F, Astudillo Y, Ruiz A, Cruz C. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico en mujeres de 30 a 65 años afiliadas al Seguro Social. *Revista Medica Cambios*. 2014; 13 (22):5-9.
10. Cárdenas O, Cabrera J, Campoverde M. La prevalencia de genotipos del papiloma virus en mujeres de Cuenca. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*. 2014; 32 (1):6-15.
11. Cabrera J, Cárdenas O, Campoverde M, Ortiz J. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *Maskana* 2015;6(1):79-93.
12. Ospina M, Moga C, Harstall Ch, Kingston-Riechers J, Chuck A. Human paillomavirus (HPV) Testing in Alberta. Institute of Health Economics Alberta Canada; May 2009. **PMID:** 29708679.
13. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-428. **DOI:** [10.1056/NEJM199802123380703](https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380703)
14. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing and adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):304-310. **DOI:** [10.1097/01.AOG.0000109426.82624.f8](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000109426.82624.f8)
15. Cibas E, Ducatman B (Eds.). *CYTOLOGY Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2014.
16. The 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):1383-1392. **PMID:** 12824967.
17. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ALTS Group. Qualifi cation of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:386-394. **DOI:** [10.1309/JM3V-U4HP-W8HJ-68XV](https://doi.org/10.1309/JM3V-U4HP-W8HJ-68XV)
18. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500-1505. **PMID:** 11255427.
19. Kumar V, Abbas A, Aster J. (Eds). *Patología estructural y funcional Robbins y Cotran*. Barcelona. Elsevier; 2015.
20. 20. Wrigth TC, Stoler MH. Tamizaje primario de cáncer de cuello uterino con virus del papiloma humano: resultados finales del estudio ATHENA utilizando el VPH como prueba de tamizaje de primera línea. *Gynecologic Oncology* 2015;136:189-197.