



## Revisión

Artículo español

# Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida.

## Review of available scientific and technical evidence regarding liquid-based cytology.

Alberto Frutos Pérez-Surio<sup>1,2</sup>, Edgar Fernández-Alonso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

<sup>2</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, España.

### Resumen

**Introducción.** El cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante diagnóstico precoz y tratamiento de pacientes con resultados anormales, disminuyendo así su incidencia y mortalidad. Frente a técnicas convencionales (Papanicolau), han surgido técnicas diagnósticas basadas en la preservación de la muestra en una solución estabilizante (citología líquida vaginal). Se evalúan los diferentes métodos de citología líquida utilizados en el cribado de cáncer de cérvix frente a la técnica de Papanicolau.

**Metodología.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura (2010-2015). La búsqueda se desarrolló mediante la inclusión de términos MeSH como *cervical intraepithelial neoplasia* y *papilloma virus infection* en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS e IBECs. Los criterios de inclusión fueron mujeres adultas sometidas a cribado de cáncer de cérvix mediante técnicas de citología líquida vaginal, comparándolas con métodos convencionales.

**Resultados.** Se localizaron 464 referencias relacionadas con la fiabilidad-precisión de la prueba, de las que 13 se incluyeron en el informe. Se localizó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado en 2013 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). La calidad de los estudios fue moderada y moderada-baja. AETSA incluyó estudios que englobaron más de 700.000 mujeres entre 14 y 90 años, a las cuales se les realizó cribado mediante citología líquida, comparándola con la convencional. Los estudios mostraron que las técnicas de citología líquida reducen el porcentaje de muestras insatisfactorias en comparación con las convencionales. El análisis de detección de anomalías celulares e índices de validez diagnóstica no mostraron diferencias significativas al comparar ambos métodos.

**Conclusiones.** Los estudios analizados presentaron limitaciones metodológicas. De ahí, que los resultados deban ser interpretados con cautela. La citología líquida vaginal no presentó mayor capacidad diagnóstica que los métodos convencionales, pero sí redujo, con resultados estadísticamente significativos, el número de muestras insatisfactorias frente a la citología convencional.

### Palabras clave

*Cáncer cervical; neoplasia cervical intraepitelial; citología líquida; prueba de Papanicolaou; cribado de cáncer cervical; prevención de cáncer cervical; técnicas diagnósticas de cáncer cervical*

### Abstract

**Introduction.** Cervical cancer can be prevented by early diagnosis and treatment of patients with abnormal results, thus decreasing their incidence and mortality. In contrast to conventional techniques (Papanicolau), diagnostic techniques have been developed based on the preservation of the sample in a stabilizing solution (liquid-based cytology). The different methods of liquid-based cytology used in the screening of cervical cancer against the Papanicolau technique are evaluated.

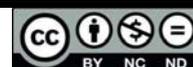
**Material and methods.** A systematic review of the literature has been performed (2010-2015). The search was developed by including MeSH terms as *cervical intraepithelial neoplasia* and *papilloma virus infection* in the MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS and IBECs databases. Inclusion criteria were adult women screened for cervical cancer using liquid-based cytology techniques, compared with conventional methods.

**Results.** 464 references were found related to the reliability-precision of the test, of which 13 were included in the report. A health technology assessment report was conducted in 2013 by the Agency for Health Technology Assessment of Andalusia (AETSA). The quality of the studies was moderate and moderate-low. AETSA found studies that included more than 700,000 women between 14 and 90 years old, who were screened by liquid-based cytology, compared to the conventional one. Studies have shown that liquid-based

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ajfrutos@unizar.es](mailto:ajfrutos@unizar.es) (Alberto Frutos Pérez-Surio).

Recibido el 20 de febrero de 2017; aceptado el 27 de febrero de 2017.



cytology techniques reduce the percentage of unsatisfactory samples compared to conventional ones. The analysis of detection of cellular abnormalities and diagnostic validity indexes showed significant differences when comparing both methods.

**Conclusions.** The studies analyzed presented methodological limitations. Hence, the results should be interpreted with caution. Liquid-based cytology did not present greater diagnostic capacity than conventional methods, but it reduced, with statistically significant results, the number of samples unsatisfactory compared to conventional cytology.

#### KEYWORDS

*Cervical Cancer; cervical intraepithelial neoplasia; Liquid-based citology; Papanicolaou test; Cervical cancer screening; Prevention of cervical cancer; Cervical Cancer diagnostic techniques*

## Introducción

El cáncer de cuello uterino, cervical o de cérvix, comienza en la pequeña abertura en el útero de la vagina. El cérvix, es la parte inferior estrecha del útero (matriz), siendo parte del aparato reproductor femenino. El virus del papiloma humano (VPH) causa el 99% de los cánceres de cérvix. Existen más de 100 tipos de VPH, de los que 40 infectan el tracto genital (género P) y el resto son VPH cutáneos (género Q, responsables de la epidermodisplasia verruciforme cutánea)<sup>1</sup>. Para los VPH genitales, se establece una clasificación epidemiológica de los diferentes genotipos según el riesgo de desarrollar cáncer, distinguiendo entre riesgo alto establecido (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), riesgo alto probable (26, 53, 66, 68, 73 y 82) y riesgo bajo establecido<sup>2</sup>. Los tipos de VPH de alto riesgo pueden causar que células cervicales normales se conviertan en anormales. Con el tiempo, éstas podrían desarrollar cáncer de cérvix.

Según los últimos datos publicados en GLOBOCAN 2012<sup>3</sup> por la *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC), el cáncer cervical es el cuarto cáncer más común en mujeres, y el séptimo en población general con 528.000 casos en 2012. Al igual que con el cáncer de hígado, una gran mayoría (alrededor del 85%) se producen en regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones de alto riesgo, con tasas estandarizadas por edad (TEE) estimadas de más de 30 por 100.000, incluyen el este africano (42,7), Melanesia (33,3), Sur (31,5) y Oriente (30,6). Las TEE son más bajas en Australia/Nueva Zelanda (5,5) y Asia occidental (4,4). El cáncer de cérvix sigue siendo más común en mujeres de África oriental y Oriente.

En 2012 se estimaron 266.000 muertes por cáncer de cérvix en todo el mundo, lo que representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres. Casi nueve de cada diez (87%) muertes se producen en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad varía 18 veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van de menos del 2 por 100.000 en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia/Nueva Zelanda a más de 20 por 100.000 en Melanesia (20,6), Oriente (22,2) y este de África (27,6).

Al realizar la consulta en GLOBOCAN 2012, las proyecciones de población de mujeres con cáncer de cérvix en España en 2020, muestran una incidencia de 2.710 nuevos casos estimados, y 948 muertes.

La técnica de citología se emplea en investigación y práctica clínica como procedimiento para la detección de cáncer de cérvix y VPH. La detección de células cervicales precancerosas y cancerosas se realiza a través de citología convencional mediante la prueba de Papanicolaou, que se utiliza para examinar posteriormente las células del cuello uterino mediante microscopía<sup>4</sup>.

Papanicolau es el método utilizado para el cribado del cáncer de cérvix por su demostrada efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad. Esta reducción de la incidencia y mortalidad (por encima del 70-80%), se alcanza especialmente cuando se realiza en programas de cribado organizados<sup>5</sup>. Sin embargo, la sensibilidad para detectar lesiones cervicales varía del 44% al 86% mientras que la especificidad se sitúa alrededor del 98%<sup>6</sup>. Una sensibilidad baja, ocasiona un elevado volumen de falsos negativos, derivados, en la mayoría de los casos, de una toma de muestra inadecuada que alcanza, por término medio, el 8% de los frotis. La citología en fase líquida (LBC) se propone como alternativa posible por su potencial ventaja al reducir este tipo de errores, que se traduciría en un aumento de la sensibilidad<sup>7,8</sup>.

Los hallazgos patológicos en la biopsia se definen histológicamente como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) clasificadas en niveles: leve (CIN1), moderada (CIN2) y severa (CIN3), carcinoma "in situ" (CIS) y cáncer cervical invasivo (CCI). La histopatología proporciona el diagnóstico final sobre el que se planifica el tratamiento. Nunca debe realizarse el tratamiento sin una colposcopia previa y biopsia dirigida sobre lesiones sospechosas<sup>9</sup>.

La prueba de cribado lleva asociada una serie de riesgos potenciales que deben ser considerados<sup>10</sup>, como son los falsos positivos, falsos negativos, sobrediagnóstico y sobretratamiento. Para mejorar la efectividad del cribado se han desarrollado nuevas técnicas de cribado, basadas en la citología de Papanicolaou o en la detección de VPH: la LBC. La toma de la muestra se realiza como en la citología de Papanicolaou. El material obtenido se introduce en un medio líquido, que permite obtener una muestra en una capa muy fina (monocapa) de células. La muestra, aunque con menor número de células, conserva mejor las características celulares y tiene menos material contaminante (sangre, moco, y otros artefactos) que puede dificultar la visión al microscopio. Una ventaja adicional es que permite realizar la prueba de detección de ADN de VPH u otras técnicas auxiliares en la misma muestra de forma diferida.

Una revisión sistemática (Peirson et al. 2013<sup>10</sup>) identifica la mayor parte de la evidencia disponible sobre los efectos del cribado en mortalidad e incidencia de cáncer de cérvix. Concluye que el cribado ofrece beneficios de protección y está asociado con una reducción de la mortalidad e incidencia.

## Justificación

La incertidumbre respecto a la técnica a utilizar, el rendimiento diagnóstico y eficiencia de las alternativas, motiva la necesidad de realizar un estudio que recupere la información relevante referente al uso de la técnica de citología líquida para el diagnóstico de cáncer de cérvix y del VPH, comparado con la citología convencional.

Objetivos:

1. Estimar la fiabilidad-precisión de la prueba diagnóstica comparada (capacidad diagnóstica de la técnica frente a otras alternativas).
2. Analizar el coste-efectividad de la prueba, comparada con la técnica convencional, las distintas variantes de lectura de muestras en diferentes contextos y desde diversas perspectivas de financiación.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Revision sistemática de la literatura (2010-2015) sobre fiabilidad-precisión y coste-efectividad de las pruebas.

### Búsqueda Bibliográfica

Búsqueda sistemática estructurada en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS e IBECs, y en otros recursos de Internet como informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Los términos según tesauros MeSH y Emtree, así como la terminología libre utilizada en la elaboración de las estrategias de búsqueda de referencias se pueden consultar como material suplementario.

Se localizó un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicado en 2013, que proporciona respuesta a la pregunta de investigación planteada. Por este motivo, se actualizó la búsqueda a partir de esta fecha (desde 2013 hasta 2015), revisando adicionalmente el periodo 2010 a 2012 para detectar estudios no mencionados en el informe de AETSA.

### Selección de estudios

*Criterios de inclusión*

Tipos de estudios:

Ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. No se incluyeron estudios de casos, editoriales y estudios con subpoblaciones especiales (diagnóstico de displasia previo).

No se realizó restricción de idioma para la búsqueda bibliográfica. Se seleccionaron estudios de lengua inglesa y española.

Se desagrega la pregunta de investigación en formato PICO:

- Población: Mujeres con indicación de cribado para detección de cáncer de cérvix.
- Intervención: Técnicas de citología líquida vaginal.
- Comparación: Técnicas convencionales de diagnóstico citológico vaginal.
- Resultados: Se analiza la seguridad de los métodos de citología líquida evaluados, incluyendo efectos adversos locales y sistémicos. Para la evaluación de la eficacia se detectan los índices de validez diagnóstica de las técnicas, la detección de tipos de anomalías celulares, y la determinación de los resultados según los puntos de corte establecidos mediante criterios citológicos o histológicos y por grupos de edad.

*Criterios de exclusión específicos:*

No centrados en la detección del cáncer de cérvix.

Enfocados al tratamiento de CIN, CIS, o CC invasivo.

Enfocados en métodos para promover la captación y permanencia de un examen adecuado.

Enfocados en métodos para mejorar el seguimiento de los resultados de cribado anormales.

Enfocados en la comparación de herramientas para la recolección de muestras citológicas

Enfocados en la educación del paciente, satisfacción o aceptabilidad de la prueba

### Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

Para la lectura crítica de los estudios seleccionados, se emplearon las Fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0) desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco<sup>11</sup>. Adicionalmente se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para ensayos clínicos aleatorizados, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España<sup>12</sup> y la escala de Jadad<sup>13</sup>. En el caso de revisiones sistemáticas: se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP para revisiones sistemáticas, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España<sup>14</sup>, y la calidad de estudios de pruebas diagnósticas se evaluó mediante el listado de comprobación QUADAS-2<sup>15</sup>. En el caso de estudios observacionales, se evaluaron utilizando el listado de comprobación STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)<sup>16</sup>.

## Extracción de datos y resultados

La selección de referencias, inclusión de artículos y extracción de la información en cada uno de ellos la ha realizado un único investigador. Los datos y resultados de los estudios analizados se extrajeron mediante lectura de artículos a texto completo y registro en tablas *ad hoc* de los datos crudos sin depurar.

## Síntesis de la literatura

Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, no pudieron agregarse entre sí para obtener resultados globales, ni se ha realizado una síntesis cuantitativa mediante un meta-análisis. Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, utilizando la valoración crítica de la calidad de los estudios para matizar las conclusiones de los mismos.

## Resultados

### 1. Estimar la fiabilidad-precisión de la prueba diagnóstica comparada con otras alternativas

Se encuentra un informe elaborado por AETSA en 2013<sup>17</sup> que evalúa la eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida así como el cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH. Para la elaboración de ese informe se parte de un informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>18</sup>. Consecuentemente, la revisión sistemática de la literatura comprende el periodo junio 2006 a marzo 2013, obteniendo 851 referencias, de las que finalmente 29 fueron incluidas en el informe de AETSA.

Se realiza la lectura crítica de siete ECA, once estudios de pruebas diagnósticas, y cinco estudios observacionales.

Los siete ECA que evalúan (Taylor et al. 2006, Ronco et al. 2007, Macallini et al. 2008, Sykes et al. 2008, Siebers et al. 2009, Jesdapatarakul et al. 2010 y Klug et al. 2013) englobaban 171.580 mujeres, con edades entre 16 y 75 años. En la mayoría se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, histerectomía y/o estar en tratamiento para CIN. La clasificación citológica en todos los estudios se realizó siguiendo los criterios Bethesda. Las técnicas de LBC evaluadas fueron ThinPrep, SurePath y Liqui-Prep, comparadas siempre frente a las técnicas diagnósticas de CC. Los principales resultados fueron discrepancias y anomalías celulares entre ambas técnicas. Para el cálculo de los índices de validez diagnóstica se utilizaron resultados citológicos positivos y se compararon frente a la prueba de referencia: colposcopia y biopsia.

Los once estudios de pruebas diagnósticas incluidos en el informe de AETSA comprendieron 126.409 mujeres con un rango de edad entre 14 y 90 años. Se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, virginidad, cirugía vaginal o citologías previas anormales. Los estudios que describían la clasificación citológica los hacían siguiendo los criterios de Bethesda o modificación de éstos. Como técnicas de LBC se evaluaron ThinPrep, MonoPrep, Siriraj-LBC, SurePath y NovaPrep, comparadas frente a técnicas diagnósticas de CC. Las medidas de resultados que se determinaron fueron anomalías celulares y cálculo de los índices de validez diagnóstica comparándolo frente al "método de referencia", que a veces era la CC y en otras ocasiones consistía en el diagnóstico mediante colposcopia seguido de estudio histológico.

De los cinco estudios observacionales seleccionados en el informe citado (Schledermann et al. 2006, Park et al. 2007, Celik et al. 2008, Beerman et al. 2009, e Ilter et al. 2012), tres fueron estudios de cohortes prospectivos y dos retrospectivos. Englobaron 404.122 mujeres, con edades entre 22 y 77 años. Se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, no pertenecer a la cohorte de edad descrita, cirugía vaginal o citologías previas anormales, y encontrarse en tratamiento para CIN. Los estudios que describieron la clasificación citológica lo hicieron siguiendo: KOPAC-B, Bethesda y los de la OMS. Las técnicas de LBC evaluadas fueron SurePath, Liqui-Prep, PapSpin, ThinPrep y Cytoscreen, comparadas frente a técnicas convencionales. Se determinaron las anomalías celulares y en algunos se realizó el cálculo de los índices de validez diagnóstica comparando citología líquida frente al método de referencia.

La calidad de los estudios fué moderada y moderada-baja. Engloban 700.000 mujeres de entre 14 y 90 años, a las cuales se les realizó cribado con técnicas de LBC y comparada con métodos de CC. Las técnicas de LBC incluyeron ThinPrep, SurePath y Liqui-Prep en los ECA, y además de estas técnicas, Autocyte-Prep (Tripath-Surepath), DNA citoliq, MonoPrep, CytoRich, NovaPrep o Siriraj-LBC en los estudios de pruebas diagnósticas, o Cytoscreen y PapSpin en los estudios observacionales. Para los métodos de CC se incluyen en los estudios de pruebas diagnósticas VPH test, VIA o colposcopia y biopsia. Las técnicas de detección de ADN del VPH fueron de biología molecular y su objetivo fue detectar VPH de alto riesgo. En el informe se encuentran tres estudios (Almonte et al 2007, Li et al. 2009 y Syrjanen et al. 2008) utilizando para la detección el sistema *Digene Hybrid Capture II (HC2)*. Los estudios localizados muestran que las técnicas de LBC reducen el porcentaje de muestras insatisfactorias en comparación con las de CC. El análisis de la detección de anomalías celulares e índices de validez diagnóstica no muestran diferencias significativas al comparar ambos métodos.

Se encuentran dos ECA fundamentales para responder a esta pregunta y que se evalúan en el informe sobre el cribado del cáncer cervical de la UPSTF<sup>19</sup>. Estos son: Ronco et al. 2007<sup>20</sup> (NTCC) y Siebers et al. 2008<sup>21</sup> (NETHCON). Los ensayos NTCC y NETHCON no mostraron diferencias entre LBC y CC en relación a la detección de CIN2+ o CIN3+. El ensayo NETHCON demostró ausencia de diferencia entre LBC y CC en VPP relativo para la detección de CIN2+ y un mayor VPP marginal con significación estadística ( $p=0,036$ ) a favor de LBC para la detección de CIN3+, mientras que el ensayo NTCC demostró una VPP inferior para LBC en la detección tanto de CIN2+ como de CIN3+, en comparación con CC. El ensayo NTCC encontró una mayor proporción relativa de resultados falsos positivos para LBC en comparación

con CC (1,97 para la detección de CIN2+ y 1,93 para CIN3+), mientras que el ensayo NETHCON encontró una proporción ligeramente inferior de resultados falsos positivos con LBC (0,90 para la detección de CIN2+ y 0,89 para la detección de CIN3+).

Karimi-Zarchi et al. 2013<sup>22</sup> indican que el método más rentable de prevención y detección de cáncer de cuello uterino es la prueba de Papanicolaou. El estudio de Sigurdsson 2013<sup>23</sup> destaca que la sensibilidad comparada de la prueba LBC y Papanicolaou es controvertida. Se analiza la distribución de la citología, histología, colposcopia y escisión con asa grande de la zona de transformación entre mujeres examinadas en Islandia con LBC, así como con Papanicolaou. Los resultados mostraron que las mujeres examinadas con una muestra de LBC habían disminuido significativamente los índices de detección de frotis inadecuados, aumentando la detección de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)/citología atípica y derivaciones a colposcopia, y una mayor tasa de detección de CIN2+ independientemente de la edad. LBC aumentó significativamente las tasas de detección de citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado o peor (HSIL+) e histología CIN3+ en mujeres menores de 40 años. Los valores predictivos positivos para CIN2+ no fueron significativamente diferentes entre las pruebas. Como conclusiones del estudio, apoyan que LBC no es más sensible que CC para la detección de HSIL+ y CIN2+ independientemente de la edad. LBC redujo la tasa de frotis inadecuados, pero aumentó la tasa de la citología de bajo grado a menores de 40 años y disminuyó la tasa total de frotis anormales para mayores de 40 años.

2. Analizar el coste-efectividad de la prueba comparada con la técnica convencional, las distintas variantes de lectura de muestras en diferentes contextos y desde diversas ópticas de financiación

La revisión del informe de AETSA no encuentra diferencias en sensibilidad, especificidad, VPP o VPN, y recurre a variables de eficacia intermedias de las pruebas. Éste análisis sobre el porcentaje de detección de anomalías tipo lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) mostró valores de razón coste-efectividad incremental (RCEI) entre 463,43 y 2.082,81 euros por punto porcentual adicional de anomalía detectada. Las RCEI estimadas para porcentaje de muestras no legibles, cuando no resultó dominante la CC frente a LBC, se encontraron entre 701,17 y 1.168,83 euros por punto porcentual de reducción de muestra ilegible.

Los estudios incluidos presentan diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea, razón por la cual los resultados deben ser interpretados con cautela. La LBC vaginal no presenta mayor capacidad diagnóstica que los métodos clásicos de cribado. La LBC obtiene resultados estadísticamente significativos en relación al número de muestras insatisfactorias (no legibles), reduciendo su número frente a la CC (Papanicolaou). En términos económicos el análisis realizado presentó resultados limitados y variables muy dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.

En la revisión sistemática realizada se encuentra un artículo realizado por Oly de Labry et al. 2012<sup>24</sup>. Si bien este artículo no se referencia en el informe de AETSA, destaca que el cáncer de cérvix es un importante problema de salud pública, ya que produce cerca del 10% de las muertes por cáncer en mujeres en el todo el mundo. Con el objetivo de determinar el ratio coste-efectividad de LBC frente a CC, realizaron un modelo de análisis de decisión, desde la perspectiva del sistema sanitario público. Las alternativas de comparación fueron CC frente a LBC. La evaluación económica comparó la efectividad a corto plazo y el coste de realización de la prueba. Las medidas de efectividad utilizadas fueron los casos encontrados y los casos efectivos (casos encontrados menos falsos negativos). Los valores de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad) y prevalencia se extrajeron de un meta-análisis y los costes fueron facilitados por el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Con objeto de evaluar la incertidumbre de las variables, se realizaron diversos análisis de sensibilidad univariante y probabilístico. Los resultados indican que el coste de la determinación de lesiones mediante LBC en lugar de CC será de 919,49 euros por cada lesión superior a CIN1 encontrada. De la misma manera, al utilizar como medida de efectividad los casos efectivos se observa una efectividad incremental de 0,0375, siendo el ratio coste-efectividad incremental de 574,33 euros por lesión identificada.

El estudio de García-Garrido et al. 2014<sup>25</sup> tiene como objetivos evaluar la cobertura y los costes del cribado realizado durante 2006-2011 en Cantabria, y evaluar los costes durante los últimos años (costes directos en 2008-2010, e indirectos en 2001-2008). Realizaron un estudio descriptivo transversal de la actividad oportunista de diagnóstico precoz. Para el cómputo de los costes directos del cribado, se indica que en dos de las cuatro áreas sanitarias de Cantabria realizan LBC, y en las otras dos CC. La única información relevante recae sobre el detalle de los costes al realizar una citología de cuello uterino considerando CC y LBC. El coste por CC son 10,26 euros, mientras que por LBC son 13,39 euros. Estos datos llevan a un coste total unitario por CC de 91,24 euros y por LBC de 94,37 euros. El estudio no facilita una evaluación económica que compare la eficiencia de ambas alternativas. Los datos de costes presentados en el trabajo pueden ser útiles para futuras evaluaciones económicas.

En el trabajo realizado por Wright et al. 2014<sup>26</sup> analizan la variabilidad interlaboratorios en el rendimiento de LBC. Aunque se reconoce que la CC es muy subjetiva, y que hay una considerable variación entre laboratorios en cómo evalúan las muestras, poco se sabe sobre cómo impacta en el rendimiento de la citología. En el estudio ATHENA, se evaluó la LBC en 46.887 mujeres  $\geq$  21 años en cuatro laboratorios de Estados Unidos. Todas las mujeres con citología anormal fueron remitidas a colposcopia, al igual que todos los VPH-AR en mujeres  $\geq$  25 años y un subconjunto aleatorio de mujeres  $\geq$  25 años que fueron negativos tanto para VPH-AR como citología. Hubo diferencias entre laboratorios, tanto en las tasas citológicas anormales globales (3,8% a 9,9%), como en la sensibilidad de la citología para detectar CIN2+ (42,0% a 73,0%). En contraste, la tasa de positividad VPH-AR varió sólo entre 10,9% y 13,4%, y la sensibilidad de la prueba VPH-AR entre 88,2% y 90,1%. Esto sugiere que la prueba VPH-AR sin citología puede ser considerada como el método inicial para la detección del cáncer cervical. Aunque se reconoce que la CC es subjetiva, con una considerable variación entre laboratorios, poco se sabe acerca de cómo esto afecta el rendimiento en la práctica habitual.

El estudio de Alaghebandan 2013<sup>27</sup> tiene como objetivo comparar el rendimiento de la citología líquida Glucyte, método recientemente desarrollado, con los sistemas de LBC ya conocidos ThinPrep y SurePath. Por otra parte, el estudio de Froberg et al. 2013<sup>28</sup> compara cómo LBC con cribado complementario del VPH puede mejorar la detección de la CIN en comparación con CC. Se compara el rendimiento de LBC + cribado de VPH (n=4.059) con CC (n=4.261) en la detección de CIN2+ y CIN3+. Se utilizó la regresión logística para evaluar las tasas de detección de CIN y las tasas de citología anormal, obteniendo odds ratio (OR) sin ajustar y los respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Como resultados presentan: tasas de detección similares de CIN2+ por LBC + cribado de VPH y la CC; la OR ajustada para la comparación de las tasas de detección de CIN fue 0,87 (IC95%: 0,60 a 1,26) para CIN2+ y para CIN3+ 1,00 (IC95%: 0,64 a 1,58). Por lo tanto, no se encontró ninguna ventaja en el uso de LBC + cribado de VPH en comparación con CC para detectar CIN2+ y CIN3+ histológicamente confirmadas. LBC + cribado de VPH pueden conducir a una reducción de las intervenciones innecesarias para las mujeres con lesiones citológicas anormales que son negativas para el VPH de alto riesgo.

El estudio de Fregnani et al. 2013<sup>29</sup> compara los resultados de diagnóstico de LBC y la CC en muestras cervicales de mujeres de las zonas rurales remotas de Brasil. El brazo LBC detectó significativamente más lesiones (ASC-US+) que CC ( $p < 0,001$ ); sin embargo, cuando se dividió a los diagnósticos en dos grupos, ASC-H (negativo/ASC-US/LSIL) y ASC-H+ (ASC-H/AGC/HSIL), la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,213$ ).

El estudio de Aminisani et al. 2013<sup>30</sup> indica que el cribado cervical se recomienda actualmente en Australia cada dos años en mujeres sexualmente activas de entre 20 y 69 años. El reemplazo directo de CC con LBC para el cribado fue rechazado de la financiación pública por razones de coste-efectividad, por primera vez en 2002 y nuevamente en 2009, pero LBC se realiza como complemento de CC en mujeres que optan por abonar el importe de la prueba. El objetivo fue describir la prevalencia y los predictores de uso de LBC en Nueva Gales del Sur (NSW). Se realizó un estudio transversal de una cohorte de base poblacional usando los datos del registro estatal de pruebas de Papanicolaou en NSW. Se calculó la proporción ajustada por edad de las mujeres de 20 a 69 años que eligen tener LBC coadyuvante en el período 2006-2010. También se calcularon las OR completamente ajustadas para la asociación entre el uso posterior LBC y la edad, el nivel socioeconómico, lugar de residencia, la historia citológica anterior y el tipo de proveedor en una cohorte de 360.247 mujeres que realizaron una prueba de citología cervical en 2006-2008. Presentan como resultados que la captación de LBC variaron entre el 29,7% (IC95%: 29,5% a 30,0%) en 2006/7 y el 26,6% (IC95%: 26,4% a 26,9%) en 2009/10. LBC era más probable que se utilizara en mujeres de 30 a 44 años, si hubiera sido utilizado anteriormente (OR 13,58; IC95%: 13,33 a 13,84), si el resultado de la prueba anterior fue anormal (OR 2,62; IC95%: 2,53 a 2,72) o insatisfactorio (OR 2,37; IC95%: 2,27 a 3,47), o si un ginecólogo solicitó la prueba (OR 1,50; IC95%: 1,46 a 1,54). El recambio era mayor en mujeres de grandes ciudades con respecto a mujeres de áreas remotas/muy remotas (OR 0,68; IC95%: 0,57 a 0,80) y de mayores niveles socioeconómicos con respecto al quintil socioeconómico más bajo (OR 0,41; IC95%: 0,40 a 0,42). El consumo complementario de la LBC depende de la edad de la mujer, su historia de cribado y factores socioeconómicos.

Según el trabajo desarrollado por De Bekker-Grob et al. 2012<sup>31</sup>, la detección del cáncer de cuello del útero con la LBC se ha desarrollado como alternativa a CC. La rentabilidad es uno de los temas al evaluar LBC. Con base en los resultados de un ensayo holandés, realizaron un análisis de coste-efectividad para investigar en qué circunstancias el cribado con ThinPrep LBC manual es coste-efectivo para cribado. Como métodos indican que el modelo de microsimulación MISCAN y los datos del ensayo NETHCON holandés (89.784 mujeres) fueron utilizados para estimar los costes y los años de vida ajustados por calidad (QALYs) ganados para los esquemas de cribado de la UE. El cribado con LBC como prueba primaria puede ser rentable si LBC es menor que 3,2 euros más costosa por prueba de CC, si la sensibilidad de LBC es de al menos 3-5% puntos más alta que CC, si la calidad de vida de las mujeres en el seguimiento del cribado es sólo 0,39, o si la tasa de frotis inadecuados CC es al menos un 16,2%. De acuerdo a las características de las pruebas y los costes de LBC y CC, sólo bajo ciertas condiciones un cambio de CC a sería coste-efectivo. Se necesitan más estudios para establecer si otros sistemas LBC serían más favorables con respecto al coste-efectividad.

## Discusión

En la revisión sistemática se encuentran otras alternativas disponibles. Destaca la publicación realizada por Haguener et al. 2014<sup>32</sup>, que compara la precisión diagnóstica de dos métodos de auto-recolección vaginal, u otros estudios que describen que pueden producirse variantes en la toma de muestra: comparan los resultados en la detección de lesiones cervicales y VPH, según si se realiza un automuestreo, o la toma la realiza el médico.

También se localiza el trabajo de Darlin et al. 2013<sup>33</sup>, en el que figura que se han utilizado estrategias para llegar a mujeres que no asisten a programas de cribado. El automuestreo para el VPH es eficaz para aumentar la cobertura de los programas de cribado, pero requiere kits comerciales de muestreo costosos. Se evaluó si el automuestreo vaginal, es adecuado para la prueba del VPH. Para ello, las mujeres con citologías anormales fueron invitadas a acudir a una clínica de colposcopia. Se tomaron muestras de 121 mujeres mediante hisopo de algodón. A partir de entonces, el ginecólogo recoge una muestra de LBC. Lorenzi et al. 2013<sup>34</sup> proponen un programa de cribado de cáncer de cuello uterino con un automuestreo cervical vaginal mediante la prueba Qiagen care HPV® en todas las mujeres que utilizan la LBC.

Muchos de los estudios encontrados se enfocan hacia la validación del procedimiento de detección de ADN de VPH mediante nuevas tecnologías. Como ejemplo destaca el trabajo de Lee et al. 2013<sup>35</sup>, donde realizan una comparación del análisis de polimorfismos de los fragmentos de restricción mediante espectroscopía de masas de ionización/desorción mediante láser asistido por matriz y la prueba Linear Array® HPV Genotyping.

Como comentan Bonde et al. 2014<sup>36</sup>, la genotipificación del VPH se está convirtiendo en el método de cribado cada vez más atractivo, ya que ofrece la posibilidad de integrar su detección con la monitorización de la vacuna frente al VPH, lo que genera una sinergia entre ambos métodos de prevención. Otro estudio (Keegan et al. 2014<sup>37</sup>) valora tres métodos de detección y genotipado del VPH, mediante HC2, VPH de espectro completo y ensayo *molecular beacon real-time* de VPH.

En nuestro medio se encuentra el trabajo de Lloveras et al. 2013<sup>38</sup>, que revisa la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado del VPH comparando la prueba frente a HC2. El objetivo fue evaluar la prueba de VPH para la detección de infección de cérvix en una población de mujeres en Cataluña mediante HC2 como referencia. Se aplicaron análisis estadísticos de no inferioridad para evaluar la sensibilidad, especificidad y comparación entre HC2 y la prueba cobas. Como resultados, la sensibilidad de HC2 y de la prueba de VPH cobas para la detección de  $\geq$  CIN2 resultó idéntica (98,3%), mientras que la especificidad fue del 85,3% y 86,2%, respectivamente. La prueba de no inferioridad demostró que la prueba VPH cobas superó el 90% de sensibilidad y especificidad del 98% de HC2. Se concluye destacando que VPH cobas presenta resultados en las pruebas de sensibilidad y especificidad que cumplen los requisitos para el cribado y detección de VPH, lo que permite su introducción en la práctica clínica. Sin embargo resulta importante destacar, en relación con la técnica cobas, el trabajo de Preisler et al. 2013<sup>39</sup>, que concluyen que la positividad del cobas ajustado por edad frente a anormalidad citológica fue de 3,9 en este estudio y 1,7 en ATHENA. Si en Copenhague la citología utilizada actualmente fuera reemplazada por cobas en mujeres mayores de 30 años, se podría estimar que un 11% extra de las mujeres tendría una prueba cobas positivo sin un subyacente de CIN3+. Por lo tanto, países con alta prevalencia de infecciones por VPH deben proceder a la detección basada en VPH primaria con precaución.

Además de las técnicas de biología molecular enfocadas hacia la detección y genotipado de VPH<sup>40</sup>, también se están realizando en la actualidad avances en relación con la detección de ARNm de VPH (como el estudio de la validez diagnóstica de la prueba de E6/E7 ARNm en muestras citológicas de VPH, realizado por Liu et al. 2014<sup>41</sup>, y otros<sup>42</sup>) y de ARNm<sup>43</sup> de varios biomarcadores celulares inducidos por el VPH-AR, que se han propuesto como posibles candidatos para identificar a pacientes portadoras de HSIL del cuello uterino. El objetivo fue determinar la factibilidad de la detección del ARNm de seis biomarcadores en muestras de frotis cervical obtenidos mediante LBC y evaluar si este enfoque podría ser útil en la identificación de pacientes con HSIL. Se realizó la prueba de Papanicolaou, la prueba HC2 para alto riesgo, y la colposcopia con biopsia dirigida y/o legrado endocervical. La expresión de ARNm de CDKN2A/p16, BIRC5, MMP9, TOP2A, MCM5 y MKI67 fue analizada por RT-PCR. La expresión se analizó mediante inmunohistoquímica. TOP2A fue el más sensible (97%) para la detección de HSIL y CDKN2A/p16 el más específico (78%). La combinación de TOP2A y CDKN2A/p16 mostró una sensibilidad del 96% (IC95%: 88% a 99%) y una especificidad del 71% (IC95%: 55% a 82%). En el análisis de inmunohistoquímica, todos mostraron alta sensibilidad pero baja especificidad para HSIL, excepto CDKN2A/p16 que tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 63%. La combinación de TOP2A y CDKN2A/p16 mostró una sensibilidad del 100% (IC95%: 91% a 100%) y una especificidad del 43% (IC95%: 32% a 55%). La detección de ARNm es factible. La combinación TOP2A y CDKN2A/p16 tiene un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad para la detección de mujeres con HSIL. Se sugiere una tendencia actual hacia la búsqueda de sistemas de detección inmunohistoquímica. Edgerton et al. 2013<sup>44</sup> evaluaron el sistema CINtec PLUS®, cóctel inmunohistoquímico compuesto por anticuerpos contra p16INK4a (sustituto de infección por VPH) y Ki-67 (marcador de proliferación) propuesto para mejorar la sensibilidad y especificidad para la detección de la displasia de alto grado. En la misma línea apunta el trabajo de Loghavi et al. 2013<sup>45</sup>, que evalúa el papel de CINtec® PLUS p16/Ki-67 de doble inmunotinción como un marcador subyacente de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado cuando se aplica a la prueba Papanicolaou SurePath con ASC o LSIL. La técnica CINtec® PLUS se aplica también en el estudio de Waldstrom et al. 2013<sup>46</sup>, donde realizan la evaluación de p16INK4a/Ki-67 de doble tinción en comparación con una prueba del ARNm del VPH en muestras de LBC con bajo grado de lesión intraepitelial escamosa. La propuesta de utilizar lavado cervicovaginal con posterior análisis mediante ensayo ELISA para p16INK4 no es adecuado para la detección de CIN de alto grado según el trabajo de Jentschke et al. 2013<sup>47</sup>.

Cabe recordar el problema de la interpretación de resultados, que según sugieren Auger et al. 2013<sup>48</sup> puede resultar complicado, y dar lugar a más resultados falsos positivos que el frotis convencional, por la influencia de variables confusoras como la cervicitis folicular. El objetivo del estudio, fue evaluar respuestas de los participantes del Programa educativo de Papanicolaou del Colegio Americano de Patólogos (CAP-PAP) para determinar la exactitud y la tasa de falsos positivos de los casos de cervicitis folicular. Revisaron retrospectivamente 4.914 citologías con el diagnóstico de cervicitis folicular durante 11 años (2000-2010) del CAP-PAP. Se analizó la categoría de diagnóstico de referencia, las tasas de falsos positivos por tipo de participante (laboratorio, citología, patólogo), y el tipo de preparación (frotis convencional, ThinPrep). Como resultados destacan que, del total de 4.914 respuestas de categoría general, 4.368 (88,9%) eran benignos, mientras que 546 (11,1%) fueron anomalías de las células epiteliales (falsos positivos). De las respuestas benignas, sólo 2.026 (46,4%) eran una coincidencia exacta con cervicitis folicular. El adenocarcinoma y la lesión intraepitelial escamosa de alto grado fueron los diagnósticos más comunes elegidos como una interpretación de falsos positivos (42,3% y 20,1%, respectivamente). Las conclusiones apuntan que la cervicitis folicular es difícil de interpretar con precisión y representa una causa importante de respuestas falsas positivas.

El trabajo de Gupta et al. 2013<sup>49</sup> evalúa las características de las muestras con falsos negativos mediante SurePath LBC. Durante un período de 5 años, se llevó a cabo una auditoría de los informes falsos negativos en la citología cervical SurePath. En un conjunto de 183.112 muestras, se identificaron 481 (0,3%) falsos negativos utilizando dos vías: los detectados por el laboratorio de rutina de control de calidad interno (n=463) y los reportados como normales (verdaderos negativos falsos) con la histología cervical de alto grado concurrente (n=18). Predominantemente las

microbiopsias y grupos de células de hacinamiento hiper cromáticos (HCGs) fueron las razones más comunes para los falsos negativos.

En el estudio de Martin et al. 2014<sup>50</sup>, se comparó el capacidad diagnóstica de ThinPrep Imaging System (TIS) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para el cribado con TIS más re-screening total manual en las pruebas de Papanicolaou que fueron diagnosticados inicialmente como negativas a atipia/displasia (NIL), con el objetivo de determinar si el re-screening manual disminuye la tasa de falsos negativos de lesiones epiteliales (en este estudio, se refieren por prueba de Papanicoulau al ThinPrep).

Además de la variación entre laboratorios, uno de los problemas es la variabilidad intra e interobservador. Cetinaslan et al. 2013<sup>51</sup> determinan el grado de variación entre observadores en pruebas de CC y LBC. La variabilidad de diagnóstico de tres patólogos se evaluó utilizando 120 frotis (67 CC y 53 LBC). Los casos se seleccionaron retrospectivamente a partir de los archivos del Departamento de Patología entre los pacientes en seguimiento. Se examinaron las muestras de manera ciega. La presencia o ausencia de lesiones intraepiteliales se encontró en 30 de 51 portas (58,82%) de LBC ( $\kappa = 0,42$ ) y en 44 de 67 portas (65,67%) de la CC ( $\kappa=0,50$ ). El acuerdo fue ligeramente mayor en los frotis convencionales. El acuerdo más alto fue en la categoría LSIL con un valor  $\kappa$  de 0,50 en LBC y 0,62 en la CC, mientras que ASCUS fue el diagnóstico menos reproducible. La reproducibilidad de la citología cervical muestra una consistencia de baja a moderada. El estudio no mostró ninguna diferencia significativa entre LBC y CC en la reproducibilidad del diagnóstico.

Para intentar disminuir la variabilidad inter e intra-observador en la lectura e interpretación de muestras se están proponiendo diferentes técnicas. En este sentido se puede mencionar el trabajo de Gajjar et al. 2014<sup>52</sup> dónde proponen la biospectroscopía de la LBC para identificar la presencia de atipia o enfermedad subyacente que no se detecta en la CC.

Destacando la importancia de la historia natural de esta enfermedad, cabe señalar el trabajo de Gold et al. 2013<sup>53</sup>, donde se revisa la evolución desde LSIL o HSIL hacia cáncer de cérvix, en función de su asociación o no con el VPH-AR, cuya persistencia se piensa que es necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix. Con este objetivo se utiliza la prueba para detectar el VPH-AR en mujeres con citología diagnosticada LSIL o superior, con confirmación histológica de neoplasia CIN2 o peor por un panel de revisión central. Entre los sujetos con citología grado LSIL o superior, el 11,8% (41/347) fueron diagnosticados con CIN2 o peor; 82,1% (285/347) fueron VPH-AR positivo. La prevalencia de CIN2+ y CIN3+ fue del 14,4% (41/285) y el 7,0% (20/285), respectivamente, entre sujetos VPH-AR positivo. Todos los sujetos con diagnóstico de CIN2+ (41/41) y CIN3+ (20/20) dieron positivo para VPH-AR. La sensibilidad y el valor predictivo negativo calculado para CIN2+ fueron del 100% (IC95%: 91,4% a 100,0%) y 100% (IC 95%: 94,2% a 100,0%), respectivamente. La especificidad y VPP entre estos sujetos fueron 20,3% (IC95%: 16,1% a 25,1%) y el 14,4% (IC95%: 10,8% a 18,9%), respectivamente. La detección de VPH-AR en mujeres con LSIL o superior mediante la prueba de VPH-AR pueden permitir a los médicos promover éstos métodos de cribado para la gestión clínica avanzada. La importancia de la historia natural de la enfermedad, así como del entorno donde se apliquen las técnicas, se destaca también en el estudio realizado por Pan et al. 2013<sup>54</sup>, ya que los autores concluyen que el rendimiento de LBC puede predecir con eficacia el riesgo de existir CIN2+ y puede ser una buena herramienta de detección para la prevención del cáncer de cuello uterino en un país en desarrollo. En el estudio de Kong et al. 2014<sup>55</sup> analizan los factores clínico-patológicos y el valor de corte óptimo de carga viral VPH-AR para la predicción de enfermedad residual de alto grado/recurrente después de la conización en la neoplasia intraepitelial cervical (CIN2-3), adenocarcinoma *in situ* (AIS), y carcinoma del cuello uterino microinvasor.

## Conclusiones

Los estudios han presentado diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea. Esto hace que los resultados deban ser interpretados con cautela. La citología líquida vaginal no presentó mayor capacidad diagnóstica que los métodos convencionales, pero si redujo con resultados estadísticamente significativos el número de muestras insatisfactorias frente a la citología convencional. En términos económicos, el informe AETSA presentó resultados limitados y variables dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda.

#1 Alhpapillomavirus OR (Cervical intraepithelial neoplasia) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (Uterine Cervical Dysplasia) OR (Papillomavirus Infections)  
#2 (cervical OR cervix or uterin\*) AND (cancer\* OR neoplas\* OR dysplasia\* OR carcinoma\*)  
#3 (papillomavirus\* OR wart\* OR "papilloma virus" OR HPV)  
#4 screening  
#5(Liquid-based cytology) OR (Liquid cytology) OR LBC OR LBCC  
#6 ((fluid\* or liquid\* OR Thin-layer OR (Thinlayer)OR ThinPrep OR (uThin layern)OR monolayer) AND (cytolog\* or preparation\* or techn\* or smear\* or test\* or sample\* or system\* or method\* or preservation\*))  
#7 Surepath\* OR Thinprep\* OR Autocyte\* OR Autopap OR Cytorich\* OR Cytyc OR Cytosavant\* OR Novaprep\* OR LiquiPrep\* OR Citofem\*  
#8(Conventional cytology) OR (Cervical cytology) OR (Vaginal smears) OR (Cervical smears) OR (Papanicolaou test) OR (Papanicolaou test) OR (Pap Test) OR (Pap Smear)  
#9(Early Detection of Cancer) OR (Predictive Value of Tests) OR Sensitivity OR Specificity OR Likelihood OR (False Negative) OR (False Positive)OR (True positive) OR (True negative) OR (ROC curve) OR (Predictive value) OR (Diagnostic Errors) OR (Reproducibility of Results) OR (Reference Values) OR (Reference Standards)  
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9

### Medline:

#1 "alphapapillomavirus"[MeSH Terms] OR alphapapillomavirus[tiab] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR "uterine cervical dysplasia"[MeSH Terms] OR "papillomavirus infections"[MeSH Terms]  
#2 (cervical[tiab] OR cervix[tiab] OR uterin\*[tiab]) AND (cancer\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR dysplasia\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab])  
#3 (papillomavirus\*[tiab] OR wart\*[tiab] OR (papilloma virus[tiab]) OR HPV[tiab])  
#4 "screening"[tiab] OR "mass screening"[MeSH Terms]  
#5 (Liquid-based cytolog\*[tiab]) OR (Liquid cytolog\*[tiab]) OR LBC[tiab] OR LBCC[tiab]  
#6((fluid\*[tiab] or liquid\*[tiab]OR Thin-layer[tiab] OR (Thinlayer[tiab])OR ThinPrep[tiab] OR (uThin layern[tiab])OR monolayer[tiab]) AND (cytolog\*[tiab] or preparation\*[tiab] or techn\*[tiab] or smear\*[tiab] or test\*[tiab] or sample\*[tiab] or system\*[tiab] or method\*[tiab] or preservation\*[tiab]))  
#7Surepath\*[tiab]OR Thinprep\*[tiab]OR Autocyte\*[tiab] OR Autopap[tiab] OR Cytorich\*[tiab]OR Cytyc[tiab] OR Cytosavant\*[tiab]OR Novaprep\*[tiab] OR LiquiPrep\*[tiab] OR Citofem\*[tiab]  
#8"cytology"[Subheading] OR cytolog\*[tiab] OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR(conventional cervical[tiab]) OR "vaginal smears"[MeSH Terms] OR (Vagina\* smear\*[tiab]) OR (Cervical smear\*[tiab]) OR "papanicolaou test"[MeSH Terms] OR (Papanicolaou test[tiab]) OR (Papanicolaou test[tiab])OR (Pap Test[tiab]) OR (Pap Smear[tiab])  
#9"early detection of cancer"[MeSH Terms] OR (early detection of cancer[tiab]) OR "predictive value of tests"[MeSH Terms] OR (predictive value of tests[tiab]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR "probability"[MeSH Terms] OR "probability"[tiab] OR likelihood[tiab] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR (false negative\*[tiab]) OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR (false positive\*[tiab])OR (true positive\*[tiab]) OR (true negative\*[tiab]) OR "roc curve"[MeSH Terms] OR (ROC curve[tiab]) OR (predictive value[tiab]) OR "diagnostic errors"[MeSH Terms] OR (diagnostic error\*[tiab]) OR "reproducibility of results"[MeSH Terms] OR (reproducibility of results[tiab]) OR "reference values"[MeSH Terms] OR (reference values[tiab]) OR "reference standards"[MeSH Terms] OR (reference standards[tiab])  
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9  
Filters activated:  
(Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Validation Studies[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Technical Report[ptyp])  
AND "last 5 years"[PDat]  
AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang])  
239

### Embase:

#1 'alphapapillomavirus'/exp OR alphapapillomavirus:ab,ti OR 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia':ab,ti OR 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms':ab,ti OR 'uterine cervical dysplasia'/exp OR 'uterine cervical dysplasia':ab,ti OR 'papillomavirus infections'/exp OR 'papillomavirus infections':ab,ti  
#2 (cervical OR cervix or uterin\*) NEXT/1 (cancer\* OR neoplas\* OR dysplasia\* OR carcinoma\*)  
#3 papillomavirus\*:ab,ti OR wart\*:ab,ti OR 'papilloma virus'/exp OR 'papilloma virus':ab,ti OR 'hpv'/exp OR hpv:ab,ti

#4 'mass screening'/exp OR screening:ab,ti  
#5 "Liquid-based cytology":ab,ti OR "Liquid cytology":ab,ti OR LBC:ab,ti OR LBCC:ab,ti  
#6 ((fluid\* or liquid\* OR Thin-layer OR "Thinlayer" OR ThinPrep OR "uThin layern" OR monolayer) NEXT/1 (cytolog\* or preparation\* or techn\* or smear\* or test\* or sample\* or system\* or method\* or preservation\*)):ab,ti  
#7 surepath\*:ab,ti OR thinprep\*:ab,ti OR autocyte\*:ab,ti OR autopap:ab,ti OR cytorich\*:ab,ti OR cytyc:ab,ti OR cytosavant\*:ab,ti OR novaprep\*:ab,ti OR liquiprep\*:ab,ti OR citofem\*:ab,ti  
#8 'uterine cervix cytology'/exp OR (conventional NEXT/1 cytology) OR (Cervical NEXT/1 cytology):ab,ti OR (Vagina\* NEXT/1 smear):ab,ti OR (Cervical NEXT/1 smear) OR 'Papanicolaou test'/exp OR "Papanicolaou test" OR "Papanicolaou test" OR "Pap Test" OR "Pap Smear"  
#9 'early detection of cancer'/exp OR 'early detection of cancer':ab,ti OR 'predictive value of tests'/exp OR 'predictive value of tests':ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'false negative':ab,ti OR 'false positive':ab,ti OR 'true positive':ab,ti OR 'true negative':ab,ti OR 'roc curve'/exp OR 'roc curve':ab,ti OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value':ab,ti OR 'diagnostic errors'/exp OR 'diagnostic errors':ab,ti OR 'reproducibility of results'/exp OR 'reproducibility of results':ab,ti OR 'reference values'/exp OR 'reference values':ab,ti OR 'reference standards'/exp OR 'reference standards':ab,ti  
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9  
Filtros: (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)  
169

## Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Alphapapillomavirus] explode all trees  
#2 MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees  
#3 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees  
#4 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Dysplasia] explode all trees  
#5 MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees  
#6 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees  
#7 alphapapillomavirus or (papillomavirus\*) or wart\* or (papilloma virus\*) or HPV or screening:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#8 (cervical or cervix or uterin\*) and (cancer\* or neoplas\* or dysplasia\* or carcinoma\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8  
#10 (fluid\* or liquid\* or Thin-layer or "Thin layer" or ThinPrep or monolayer) and (cytolog\* or preparation\* or techn\* or smear\* or test\* or sample\* or system\* or method\* or preservation\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#11 Surepath\* or Thinprep\* or Autocyte\* or Autopap or Cytorich\* or Cytyc or Cytosavant\* or Novaprep\* or LiquiPrep\* or Citofem\* or LBC or LBCC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#12 #10 or #11  
#13 MeSH descriptor: [Cytological Techniques] explode all trees  
#14 MeSH descriptor: [Vaginal Smears] explode all trees  
#15 MeSH descriptor: [Papanicolaou Test] explode all trees  
#16 cytolog\* or "conventional cervical" or (Vagina\* smear\*) or (Cervical smear\*) or "Papanicolaou test" or "Papanicolaou test" or "Pap Test" or "Pap Smear":ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#17 #13 or #14 or #15 or #16  
#18 MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees  
#19 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees  
#20 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees  
#21 MeSH descriptor: [Probability] explode all trees  
#22 MeSH descriptor: [False Negative Reactions] explode all trees  
#23 MeSH descriptor: [False Positive Reactions] explode all trees  
#24 MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees  
#25 MeSH descriptor: [Diagnostic Errors] explode all trees  
#26 MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees  
#27 MeSH descriptor: [Reference Values] explode all trees  
#28 MeSH descriptor: [Reference Standards] explode all trees  
#29 (early detection of cancer) or (predictive value of tests) or sensitivity or specificity or probability or likelihood or (false negative\*) or (false positive\*) or (true positive\*) or (true negative\*) or (ROC curve) or (predictive value) or (diagnostic error\*) or (reproducibility of results) or (reference values) or (reference standards):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#30 #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29  
#31 #9 and #12 and #17 and #30 Publication Year from 2010 to 2015  
35

## CRD

#1 (fluid\* or liquid\* or Thin-layer or "Thin layer" or ThinPrep or monolayer)  
#2 (cytolog\* or preparation\* or techn\* or smear\* or test\* or sample\* or system\* or method\* or preservation\*)  
#3 #1 AND #2  
#4 (Surepath\* or Thinprep\* or Autocyte\* or Autopap or Cytorich\* or Cytyc or Cytosavant\* or Novaprep\* or LiquiPrep\* or Citoferm\* or LBC or LBCC)  
#5 #3 OR #4  
#6 (alphapapillomavirus or (papillomavirus\*) or wart\* or (papilloma virus\*) or HPV or screening)  
#7 (cervical or cervix or uterin\*) AND (cancer\* or neoplas\* or dysplasia\* or carcinoma\*)  
#8 #6 OR #7  
#9 #5 AND #8  
Filtros: 2010-2015  
22

## Clinicaltrials

(Liquid-based cytology) OR (Liquid cytology) OR LBC OR LBCC | received from 01/01/2010 to 01/31/2015  
40

## LILACS

citolog\$ and (cervical or cervix) and (cancer or neoplasiaor displasia or carcinoma) and (liquid\$ or fluid\$) [Palabras]  
Filtros:  
"CLINICAL TRIAL" or "COMPARATIVE STUDY" or "EVALUATION STUDIES" or "META-ANALYSIS" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" or "REVIEW" or "VALIDATION STUDIES" or "PRACTICE GUIDELINE" or "GUIDELINE" or "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "MULTICENTER STUDY" or "TECHNICAL REPORT" [Tipo de publicación]  
Fechas: 2010-2015  
33

## IBECs:

citolog\$ and (cervical or cervix) and (cancer or neoplasiaor displasia or carcinoma) and (liquid\$ or fluid\$) [Palabras]  
Filtros:  
"CLINICAL TRIAL" or "COMPARATIVE STUDY" or "EVALUATION STUDIES" or "META-ANALYSIS" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" or "REVIEW" or "VALIDATION STUDIES" or "PRACTICE GUIDELINE" or "GUIDELINE" or "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "MULTICENTER STUDY" or "TECHNICAL REPORT" [Tipo de publicación]  
Fechas: 2010-2015  
16

**Total: 554**

**Sin duplicados: 464**

<http://www.cadth.ca/en/search?q=liquid+cytology&date=desc>

<http://www.nice.org.uk/search?q=liquid+cytology>

## Anexo 2. Clasificaciones.

Tabla 1. Equivalencias entre clasificaciones de las lesiones premalignas de cuello uterino.		
Años 1950-69 (Reagan et al 1953)	Años 1970-1989 (Richart 1969 <sup>108</sup> y 1973)	Años 1990 – (2001 TBS)
Displasia leve	CIN 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3	
Carcinoma in situ		

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado. SIL: Lesión escamosa intraepitelial TBS: *The Bethesda System*

Tabla 2. Clasificación citológica de lesiones cervicales de Bethesda System 2001 (Solomon et al. 2002)		
<b>Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad</b> - NILM (no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan o no microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos)		
<b>Anomalías celulares epiteliales</b>		
<b>En células escamosas</b>	Células escamosas atípicas (ASC)	De significado indeterminado (ASC-US) No puede excluirse HSIL (ASC-H)
	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), comprendiendo:	Displasia leve / CIN 1 VPH (Virus papiloma humano)
	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), comprendiendo:	Displasia moderada, severa, carcinoma in situ (CIS), CIN 2 y CIN 3 Con características sugestivas de invasión (si se sospecha de invasión)
	<b>Carcinoma de células escamosas</b>	
<b>En células glandulares</b>	Células glandulares atípicas (AGC)	Endocervicales (NOS o especificar en comentarios) Endometriales (NOS o especificar en comentarios) Glandulares (NOS o especificar en comentarios)
	Células glandulares atípicas (AGC) sugestivas de neoplasia	Endocervicales Glandulares
	<b>Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)</b>	
	Adenocarcinoma	Endocervical
		Endometrial
Extrauterino		
	No específico (NOS)	
<b>Otras neoplasias malignas (especificar)</b>		

## Referencias

1. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3-1-S310.
2. Muñoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Consultado: 20/01/2017. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
4. International Agency for Research on Cancer. Recommendations for public health implementation and further research. IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, volume 10. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006 / 01.
6. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities; 2008.
7. Marzo-Castillejo M, Cierco Peguero P. Prevención del cáncer de cérvix. *Aten Primaria*. 2005;36(6):328-33.
8. Salgado A, Queiro T, Sobrido M, Cerdá Mota T. Revisión sistemática de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix. En: Castells X SM, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, ed. Descripción del cribado del cáncer en España Proyecto DESCRIC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. p. 225-74.
9. Puig-Tintoré LM, Cortes J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S. Prevención del cáncer de cuello de uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49(supl 2):5-62.
10. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013;2:35.
11. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
12. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
14. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
15. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies]. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
17. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S, Carlos-Gil AM, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida. Cribado de cancer de cervix y diagnostico de la infeccion por VPH. Desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: AETSA.
18. Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, Tomlinson G, JohnBaptiste A, Frikemerid M, Hong Chen M, Woo G, Anonychuk A, Carcone S, Witteman H, Chen W, Liu K, Sampson M, Tricco A. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis [Technology report number 103]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
19. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, Holmes RS, Fu R, Zuber S. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156- EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
20. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7609):28.
21. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(16):1757-64.

22. Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. A comparison of 3 ways of conventional pap smear, liquid-based cytology and colposcopy vs cervical biopsy for early diagnosis of premalignant lesions or cervical cancer in women with abnormal conventional Pap test. *Int J Biomed Sci.* 2013;9(4):205-10.
23. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional pap smear? *Cytopathology.* 2013;24(4):254-63.
24. Olry de Labry Lima A, Epstein D, Garcia Mochon L, Ruiz Aragon J, Espin Balbino J. Cost-effectiveness analysis of conventional and liquid cervicovaginal cytology. *Prog Obstet Gynecol.* 2012;55(7):304-11.
25. García-Garrido AB, Vázquez-Rodríguez JA, Grande-González E, Ramos-Barrón MÁ. Cobertura y costes del cribado oportunista de detección precoz del cáncer de cuello uterino en Cantabria. *Gac sanit (Barc., Ed impr ).* 2014;28(1):14-9.
26. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: Insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1835-43.
27. Alaghebandan, R., Fontaine, D., Bentley, J., Escott, N., Ghatage, P., Lear, A., Coutlee, F. and Ratnam, S. Performance of proex c and pretest hpv-proofer e6/e7 mrna tests in comparison with the hybrid capture 2 hpv dna test for triaging ascus and lsil cytology. *Diagn. Cytopathol.* 2013;41:767-775.
28. Froberg M, Norman I, Johansson B, Hjerpe A, Weiderpass E, Andersson S. Liquid-based cytology with HPV triage of low-grade cytological abnormalities versus conventional cytology in cervical cancer screening. *Curr Pharm Des.* 2013;19(8):1406-11.
29. Fregnani JHTG, Scapulatempo C, Haikel Jr RL, Saccheto T, Campacci N, Mauad EC, et al. Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO study team. *Acta Cytol.* 2013;57(1):69-74.
30. Aminisani N, Armstrong BK, Canfell K. Uptake of liquid-based cytology as an adjunct to conventional cytology for cervical screening in NSW, Australia: a cross-sectional and population-based cohort analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:1196.
31. De Bekker-Grob EW, De K, I, Bulten J, Van RJ, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012;23(8):1323-31.
32. Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, de P, I, Dubois F, Trignol-Viguiet N, et al. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: a cross-sectional study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):302-8.
33. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Henic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol.* 2013;56(1):52-6.
34. Lorenzi AT, Fregnani JHTG, Possati-Resende JC, Neto CS, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the care HPV(trademark) test. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):131-4.
35. Lee HP, Cho W, Bae JM, Shin JY, Shin SK, Hwang SY, et al. Comparison of the clinical performance of restriction fragment mass polymorphism (RFMP) and Roche linear array HPV test assays for HPV detection and genotyping. *J Clin Virol.* 2013;57(2):130-5.
36. Bonde J, Rebolj M, Ejegod DM, Preisler S, Lynge E, Rygaard C. HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 human papillomavirus genotype microarray system. *BMC Infect Dis.* 2014;14:413.
37. Keegan H, Pilkington L, McInerney J, Jeney C, Benczik M, Cleary S, et al. Human papillomavirus detection and genotyping, by HC2, full-spectrum HPV and molecular beacon real-time HPV assay in an Irish colposcopy clinic *J Virol Methods.* 2014;201:93-100.
38. Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, et al. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One.* 2013;8(3):e58153.
39. Preisler S, Rebolj M, Untermann A, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in 5,072 Consecutive Cervical SurePath Samples Evaluated with the Roche Cobas HPV Real-Time PCR Assay. *PLoS ONE.* 2013;8(3).
40. Ozaki S, Kato K, Abe Y, Hara H, Kubota H, Kubushiro K, et al. Analytical performance of newly developed multiplex human papillomavirus genotyping assay using Luminex xMAP(trademark) technology (Mebgen(trademark) HPV Kit). *J Virol Methods.* 2014;204:73-80.
41. Liu TY, Xie R, Luo L, Reilly KH, He C, Lin YZ, et al. Diagnostic validity of human papillomavirus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples. *J Virol Methods.* 2014;196:120-5.
42. Munkhdelger J, Kim G, Wang H-Y, Lee D, Kim S, Choi Y, et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR for screening and diagnosis of cervical cancer with ThinPrep(registered trademark) Pap test samples. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(2):279-84.
43. del Pino M, Svanholm-Barrie C, Torne A, Marimon L, Gaber J, Sagasta A, et al. mRNA biomarker detection in liquid-based cytology: a new approach in the prevention of cervical cancer. *Mod Pathol.* 2014.
44. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS(R) testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath(R) preparations. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(1):35-40.
45. Loghavi S, Walts AE, Bose S. CINtec(registered trademark) PLUS dual immunostain: A triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(7):582-7.

46. Waldstrom M, Christensen RK, Ormskov D. Evaluation of p16INK4a/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytho.* 2013;121(3):136-45.
47. Jentschke M, Lange V, Soergel P, Hillemanns P. Enzyme-linked immunosorbent assay for p16INK4a - A new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(2):160-4.
48. Auger M, Khalbuss W, Nayar R, Zhao C, Wasserman P, Souers R, et al. Accuracy and false-positive rate of the cytologic diagnosis of follicular cervicitis: observations from the College of American Pathologists Pap Educational Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(7):907-11.
49. Gupta N, John D, Dudding N, Crossley J, Smith JHF. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath(trademark) liquid-based cervical cytology. *Cytopathology.* 2013;24(1):39-43.
50. Martin EL, Michael CW, Bomeisl PE, Shyu S, Wasman JK. Does total manual rescreening of negative Pap tests screened by the ThinPrep Imaging System add any value? *Diagn Cytopathol.* 2014;42(10):834-9.
51. Cetinaslan T, I, Bassullu N, Bingol B, Dogusoy GB, Arici S. Interobserver variability in cervical smears from patients with a history of abnormal cytology: Comparison of conventional pap smears and liquid-based cytology. *Erciyes Tip Derg.* 2013;35(1):13-7.
52. Gajjar K, Ahmadzai AA, Valasoulis G, Trevisan J, Founta C, Nasioutziki M, et al. Histology verification demonstrates that biospectroscopy analysis of cervical cytology identifies underlying disease more accurately than conventional screening: Removing the confounder of discordance. *PLoS ONE.* 2014;9(1).
53. Gold MA, Thomas MA, Huh WK, Sarto GE, Day SP. High-risk human papillomavirus detection in women with low-grade squamous intraepithelial lesions or higher-grade cytology using the Cervista HPV HR test. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):51-7.
54. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(9):473-82.
55. Kong T-W, Son JH, Chang S-J, Paek J, Lee Y, Ryu H-S. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):468-73.