

214

P. Castro^a
R. Marcos^b
E. López^a
J. Sabriá^c
A. Izquierdo^b
C. Barceló^a

^aServei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Institut Català de la Salut. Girona. ^bUnitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer a Girona. Institut Català d'Oncologia. Servei Català de la Salut. Girona. ^cServei d'Obstetricia i Ginecologia. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Institut Català de la Salut. Girona. España.

Declaración de conflicto de intereses:
Los autores declaran que no existe ninguna vinculación comercial entre ellos y cualquiera de las firmas comerciales que tienen relación con el tema objeto de estudio. Asimismo, declaran que el presente estudio no ha recibido ninguna ayuda institucional, beca o subvención.

Correspondencia:

Dra. P. Castro.
Servei d'Anatomia Patològica.
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.
Av. de França s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: patologia@htrueta.scs.es

Fecha de recepción: 17/11/03

Aceptado para su publicación: 13/2/04

RESUMEN

Objetivo: Análisis del historial de cribado oportunista en 277 casos de carcinoma escamoso de cérvix (*in situ* = 221, invasivo = 56).

Material y métodos: Criterios de inclusión: diagnóstico histológico de carcinoma y una citología cervical hasta 5 años antes. Se utiliza la terminología "The 2001 Bethesda System".

Resultados: La proporción de carcinoma *in situ/invasivo* es 4:1 (10:1 en 2002). La media de edad es 42,7 años (17-84): *in situ*, 40,3 (17-84); microinvasivo, 45,6 (30-68); invasivo, 53,4 (31-84); (F = 24,3; p < 0,0001). Hay 1,8 citologías por caso (rango, 1-6). La mediana del intervalo de diagnóstico es 1 mes (rango, 1-66). La citología previa al diagnóstico es positiva en un 78,8%; LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), 10,7%; ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), 5,9%; ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), 1,9%,

Historial de cribado oportunista mediante citología cervical en 277 casos de carcinoma escamoso *in situ/invasivo* de cérvix

*Cervical cytology screening histories of 277 cases of *in situ/invasive squamous cervical carcinoma**

y negativa, 0,8%. La citología (5 años previos) es positiva en un 43,6%, LSIL 16,6%, ASC-H 3,8%, ASC-US 14,2% y negativa 21,8%.

En la revisión, la citología negativa (109), sigue siendo negativa en un 56,8%, es inadecuada para el 33,9% y es positiva para el 9,1%.

Conclusiones: El estudio sugiere la necesidad de un cribado organizado.

PALABRAS CLAVE

Cribado. Citología. Cáncer de cérvix.

ABSTRACT

Objective: To analyze the histories of opportunistic screening in 277 cases of cervical squamous carcinoma (*in situ* = 221, invasive = 56).

Material and methods: Inclusion criteria consisted of biopsy-proven diagnosis and cytology up to 5

years previously. The cytology results were expressed according to "The 2001 Bethesda System".

Results: The ratio *in situ/invasive* carcinoma was 4:1 (10:1 in 2002). The mean age was 42.7 years (17-84): *in situ*, 40.3 (17-84); microinvasive, 45.6 (30-68); invasive, 53.4 (31-84); ($F=24.3$; $P<0.0001$). There were 1.8 (range: 1-6) cytology smears per case. The median diagnostic interval was 1 month (range: 1-66).

Cytology prior to diagnosis was positive in 78.8%, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) in 10.7%, atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in 5.9%, ASC of undetermined significance (ASC-US) in 1.9% and was negative in 0.8%. Cytology (in the 5 previous years) was positive in 43.6%, LSIL in 16.6%, ASC-H in 3.8%, ASC-US in 14.2% and was negative in 21.8%.

After review of 109 negative smears, 56.8% remained negative, 33.9% were inadequate and 9.1% were positive.

Conclusions: The results of this study strongly suggest the need for organized screening.

KEY WORDS

Screening. Cytology. Cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix ha sido considerado durante años la neoplasia más frecuente y la más letal en mujeres en la mayoría de los países, y todavía sigue siéndolo en muchos de ellos. La larga duración de las lesiones que lo preceden CIN/SIL (*Cervical intraepithelial neoplasia/squamous intraepithelial lesion*) y el hecho de que puedan detectarse mediante citología cervical y ser tratadas de forma adecuada permite la prevención del carcinoma invasivo¹. El cribado de la población de riesgo de forma organizada ha demostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en diferentes países². Sin embargo, en ningún programa se ha conseguido erradicar totalmente la enfermedad por varias razones, una de ellas, porque la citología cervical tiene una alta especificidad pero una baja

sensibilidad^{3,4}. Dado que las lesiones tienen una evolución lenta se considera relevante la revisión de las citologías realizadas en los 5 años previos al diagnóstico de carcinoma *in situ/invasivo* de cérvix⁵. Para mejorar la sensibilidad del test algunos programas han introducido nuevos métodos de recogida de muestras, la citología líquida⁶, aunque la citología convencional sigue siendo el patrón de referencia^{7,8}. La frecuencia del cribado es otra variable a tener en cuenta^{1,2,9,10}. Cuando se analizan comparativamente los costes del cribado y la relación coste/beneficio en relación con la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix, la variable más significativa es el acceso al programa¹¹. En este sentido, la mejor estrategia es aumentar la participación de los grupos de riesgo.

En España el cáncer de cérvix tiene una incidencia relativamente baja, entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres y año, según datos recogidos en diferentes Registros Regionales de Cáncer de base poblacional¹². En el Registro de Cáncer de Girona (RCG) la incidencia es de 7,4 por 100.000 mujeres y año. Hasta donde sabemos, únicamente existe un programa organizado de cribado en la región autonómica de Castilla y León¹³. Una parte importante de la población tiene acceso a un cribado oportunita financiado con fondos públicos, sin embargo se desconoce el impacto en la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix.

El presente estudio analiza el historial de cribado oportunista mediante citología cervical en los 5 años previos al diagnóstico histológico, en 277 casos de carcinoma escamoso *in situ/invasivo* de cérvix.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan 277 casos de carcinoma escamoso de cérvix (221 carcinoma *in situ*, 8 carcinoma microinvasivo y 48 carcinoma invasivo) diagnosticados mediante estudio histológico entre 1990-2002, que tienen citologías cervicales previas (hasta 5 años) en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (SAP-HUGJT). Las citologías cervicales recibidas durante los años que abarca el estudio (1985-2002) proceden del Servicio de Obstetricia y Ginecología del propio Hospital, de las consultas de ginecología de diferentes ambulatorios de la provincia y de las consultas

216 del denominado “Programa d’Atenció a la Dona”, en total 38 centros. Las muestras citológicas han sido remitidas en su mayor parte por ginecólogos y, ocasionalmente, por médicos de primaria, en total 94 profesionales.

El estudio histopatológico de las biopsias de cérvix/endocérvix y piezas de conización o histerectomía ha sido el patrón de referencia para la inclusión del caso en el presente estudio. En 87/277 (31,4%) de los casos se ha realizado histerectomía, en 148/277 (57%) conización y en 32/277 (11,6%), únicamente conocemos el diagnóstico de la biopsia.

En 220 (79,4%) de los casos hemos tenido acceso al material histológico, en 35 (12,6%), la información ha sido facilitada por los centros de referencia y en 22 (7,9%) por el RCG¹⁴.

En el SAP-HUGJT la citología cervical se informa siguiendo la clasificación “The 2001 Bethesda System (2001TBS)”¹⁵. Uno de los cambios más significativos respecto a la nomenclatura anterior (“The 1991 Bethesda System”) es la división del diagnóstico ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) en 2 categorías: ASC-US y ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*) que reflejan la división en 2 grados de las lesiones intraepiteliales (LSIL [*low grade squamous intraepithelial lesion*] y HSIL [*high grade squamous intraepithelial lesion*]). Desde 1997, siguiendo las propuestas de otros autores¹⁶, en el SAP-HUGJT damos el diagnóstico ASCUS dividido en 2 categorías. Con anterioridad a esta fecha la atipia indeterminada se comunicaba de forma descriptiva. La atipia mínima o indeterminada ha sido siempre un reto en el área del diagnóstico citológico¹⁷, plantea problemas de definición, reproducibilidad y sensibilidad y sobre todo de seguimiento y manejo de los casos, lo que ha requerido establecer un consenso sobre el tema¹⁸.

Los resultados de la citología se expresan siguiendo la terminología 2001TBS:

– Negativa (para lesión intraepitelial o malignidad). Incluye insatisfactoria o subóptima por inflamación grave u otros artefactos que dificultan la interpretación y muestra no representativa por ausencia de células glandulares endocervicales y de metaplasia escamosa.

– ASC-US. Incluye asimilados.

– ASC-H. Incluye asimilados.

– LSIL. Incluye infección por el virus del papilo-

ma humano (HPV)/displasia leve/CIN I y SIL (*squamous intraepithelial lesion*) sin especificar (SILnos).

– HSIL. Incluye displasia moderada y grave/CIN II y CIN III/carcinoma escamoso *in situ*.

– Carcinoma escamoso. En el SAP-HUGJT cuando la citología es ASC-US o más grave se revisan las citologías de los 5 últimos años; el comentario, la fecha y la persona que firma la revisión quedan anotados en el historial anatomo-patológico, si hay un cambio relevante con respecto al diagnóstico inicial se envía un informe de revisión al ginecólogo. También se realiza la correlación citohistológica con las biopsias, piezas de conización e histerectomía recibidas en el SAP-HGJT. Periódicamente se realiza un seguimiento de los casos con diagnóstico citológico de ASC-H/HSIL/carcinoma. Para la realización del presente trabajo hemos tenido acceso a los datos del RCG.

El análisis estadístico utilizado ha sido la prueba ANOVA para la comparación de medias de edad entre los diferentes grupos de carcinoma.

RESULTADOS

La figura 1 muestra la distribución por año de diagnóstico de los 277 casos de carcinoma escamoso *in situ* e invasivo de cérvix. La proporción de carcinoma *in situ* con respecto al carcinoma microinvasivo o invasivo es de 4 a 1 si bien, en la segunda mitad del período (1990-2002) la proporción es cada vez mayor, y es de 10 a 1 para el año 2002.

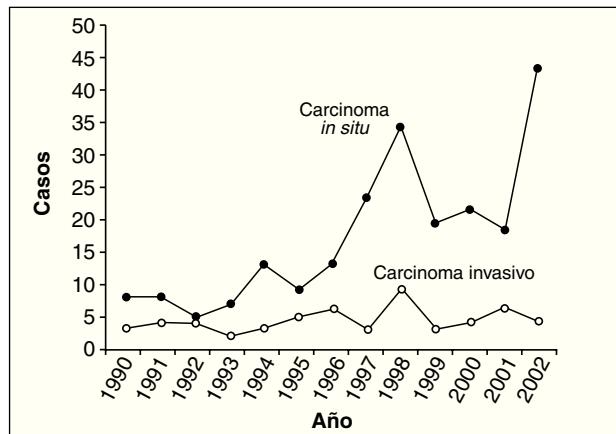


Figura 1. Distribución por año de diagnóstico de los 277 casos de carcinoma escamoso *in situ/invasivo* de cérvix.

Tabla 1 Distribución por rangos de edad de los 277 casos de carcinoma *in situ/invasivo*

Edad	<i>Carcinoma in situ</i>		<i>Carcinoma invasivo</i>		<i>Total</i>	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
< 30	28	12,7	—	—	28	10,1
30-44	135	61,1	22	39,3	157	56,7
45-59	41	18,6	14	25,0	55	19,9
60-65	8	3,6	8	14,3	16	5,8
> 65	9	4,1	12	21,4	21	7,6
Total	221	100	56	100	277	100

La tabla 1 muestra la distribución por rangos de edad de los 277 casos. La media de edad es de 42,7 años (rango, 17-84), siendo la media de edad en los 221 casos con CIN III de 40,3 años (rango, 17-82 años), en los 8 casos con carcinoma microinvasivo de 45,6 años (rango, 30-68) y en los 48 casos con carcinoma invasivo de 53,4 años (rango, 31-84) ($F = 24,3$; $p < 0,0001$).

La tabla 2 muestra la distribución del número de citologías realizadas en los 5 años anteriores al diagnóstico histológico. La media de citologías es de 1,8 (rango = 1-6).

En 229/277 (82,7%) de los casos se conoce el intervalo de diagnóstico que es el tiempo transcurrido entre la citología positiva (HSIL/carcinoma) y el diagnóstico histológico. La tabla 3 muestra el análisis del intervalo de diagnóstico en 157 casos de carcinoma *in situ* y 36 casos de carcinoma microinvasivo e invasivo. En 157/193 (81,3%) de los casos de carcinoma *in situ* el intervalo de diagnóstico es igual o menor de 3 meses, en 27/193 (14%) está entre 4 y 12 meses y en 9/193 (4,7%) es superior a los 12 meses. En 27/36 (75%) de los casos de carcinoma microinvasivo e invasivo el intervalo de diagnóstico es igual o menor de 3 meses, en 6/36 (16,7%) el intervalo está entre 4 y 12 meses y en 3/36 (8,3%) es

Tabla 2 Número de citologías de cribado oportunista realizadas en los 5 años anteriores al diagnóstico

Número de citologías	Casos	(%)
1	156	56,3
2	60	21,7
3	35	12,6
4	16	5,8
5	5	2,2
6	5	1,8
Total	277	100

Media de citologías, 1,8 (rango, 1-6).

superior a los 12 meses. La mediana del intervalo es de un mes con un rango entre 1 y 66 meses.

En la tabla 4 se revisa el historial citológico de los 277 casos. La citología anterior (< 6 meses) al diagnóstico histológico es positiva (HSIL/carcinoma) en 201/252 (79,8%), LSIL en 27/252 (10,7%), ASC-H en 15/252 (5,9%), ASC-US en 7/252 (1,9%) y negativa en 2/252 (0,8%). La citología realizada un año antes del diagnóstico histológico es positiva (HSIL) en 5/82 (6,1%) de los casos, LSIL en 29/82 (35,4%), ASC-H en 3/82 (3,6%), ASC-US en 28/82 (34,1%) y

Tabla 3 Intervalo en meses entre citología positiva y diagnóstico

Intervalo	<i>Carcinoma in situ</i> (193 casos)		<i>Carcinoma invasivo</i> (36 casos)		<i>Total</i> (229 casos)	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
≤ 3	157	81,3	27	75,0	184	80,3
4-12	27	14,0	6	16,7	33	14,4
> 12	9	4,7	3	8,3	12	5,2

Mediana del intervalo, 1 mes (rango, 1-66).

Tabla 4 Historial de cribado oportunista mediante citología cervical de los 277 casos

Citología	< 6 meses Número	(%)	1 año Número	(%)	2-3 años Número	(%)	4-5 años Número	(%)	Total Número	(%)
Negativa	2	0,8	17	20,7	48	47,8	42	58,1	109	21,8
ASC-US	7	1,9	28	34,1	22	23,9	14	18,9	71	14,2
ASC-H	15	5,9	3	3,6	0	0	1	1,3	19	3,8
LSIL	27	10,7	29	35,4	16	17,4	11	14,9	83	16,6
HSIL	156	61,9	5	6,1	6	6,5	6	8,1	173	34,6
Carcinoma	45	17,8	0	0	0	0	0	0	45	9
Total	252	100	82	100	92	100	74	100	500	100

ASC-H: atypical squamous cells cannot exclude HSIL; ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion.

Tabla 5 Análisis de falsos negativos de la citología de cribado oportunista en los 5 años previos al diagnóstico

Citología	< 6 meses		1 año		2-3 años		4-5 años		Total	
	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)
Negativa ^a	-	-	4	23,5	26	54,1	23	54,7	53	48,6
Negativa no representativa ^b	-	-	2	11,7	3	6,2	4	9,5	9	8,2
Inadecuada fijación deficiente ^c	1	50	2	11,7	4	8,3	5	11,9	12	11,0
Inadecuada inflamación grave ^d	1	50	5	29,4	10	20,8	9	21,4	25	22,9
Positiva ^e	-	-	4	23,5	5	10,4	1	2,4	10	9,1
Total	2	100	17	100	48	100	42	100	109	100

^aNegativa para HSIL/carcinoma en muestra representativa; ^bnegativa para HSIL/carcinoma en muestra no representativa (ausencia de células glandulares endocervicales y de metaplasia escamosa); ^cinadecuada para el diagnóstico (material celular no adecuado para evaluación por artefacto severo asociado a fijación deficiente); ^dinadecuada para el diagnóstico (material celular no adecuado para evaluación por artefacto severo asociado a inflamación grave); ^epositiva para HSIL/carcinoma.

negativa en 17/82 (20,7%). La citología realizada entre 2 y 3 años antes del diagnóstico histológico es positiva (HSIL) en 6/92 (6,5%) de los casos, LSIL en 16/92 (17,4%), ASC-US en 22/92 (23,9%) y negativa en 48/92 (47,8%). La citología realizada entre 4 y 5 años antes del diagnóstico histológico es positiva (HSIL) en 6/74 (8,1%) de los casos, LSIL en 11/74 (14,9%), ASC-US en 14/74 (18,9%) y negativa en 43/74 (58,1%).

En la tabla 5 se analizan los falsos negativos de la citología en los 5 años previos al diagnóstico. En la revisión, la citología es negativa en 53/109 (48,6%) de los casos, no representativa en 9/109 (8,2%), artefacto severo por extensión o fijación defectuosa en 12/109 (11,0%), parcialmente oscurecida por inflamación grave en 25/109 (22,9%) y positiva en 10/109 (9,1%).

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico hemos de reconocer serias limitaciones en el estudio que presentamos ya que la recogida de datos se ha hecho retrospectivamente tomando como base el programa administrativo de registro conjunto de histopatología y citología del SAP-HUGJT. Es por ello que la discusión se centra en la evaluación de la citología como test de cribado para la identificación de las lesiones escamosas intraepiteliales o invasivas de cérvix.

El incluir el carcinoma escamoso *in situ* (CINIII) en la evaluación de la citología cervical permite valorar la efectividad de la citología convencional en la prevención del cáncer de cérvix que se basa en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado —HSIL—, ya que son lesiones

que sin tratamiento evolucionan hacia carcinoma invasivo en un alto porcentaje de casos. La diferencia de más de 10 años en la media de edad entre el carcinoma *in situ* y el invasivo refleja la evolución lenta de la enfermedad y es coincidente con los datos del RCG¹⁴.

En la serie que presentamos ha habido un aumento progresivo en el número de carcinoma escamoso *in situ* diagnosticados mientras que el número de casos de carcinoma invasivo se mantiene relativamente estable con lo que la proporción entre carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo ha ido aumentando a lo largo de estos años. Aunque la información de que disponemos no nos permite evaluar estos datos, creemos que uno de los factores implicados podría ser la puesta en marcha del Pla d'Atenció a la Dona en 1997 y su progresiva descentralización, con lo que se ha facilitado el acceso a la citología por primera vez a muchas mujeres. En este sentido cabe señalar el hecho de que en 140/277 (50,5%) de los casos, la primera citología es positiva, lo que probablemente indica que la cobertura es insuficiente para una parte de la población de riesgo. Otro factor a tener en cuenta en un programa de cribado organizado es el acceso al diagnóstico y tratamiento de las lesiones identificadas, que debe estar previamente definido. En nuestra serie no disponemos de datos para analizar los factores relacionados con el intervalo de diagnóstico excesivo.

En la evaluación del historial citológico centraremos la discusión en los falsos negativos de la citología. La citología negativa un año antes del diagnóstico (20%) plantea la posibilidad del cáncer de intervalo aunque esto es poco probable ya que, si bien alguna variante del carcinoma escamoso de cérvix desarrolla una evolución rápida y fatal, son casos muy poco frecuentes en general, el carcinoma escamoso de cérvix tiene una evolución lenta con una fase previa de lesión intraepitelial de años de evolución. En la citología realizada entre los 2 y 5 años antes del diagnóstico hay un alto porcentaje de negativos (52%), mayor en los años más remotos, en el contexto del cribado cabe esperar que esto sea así ya que lo contrario (un alto porcentaje de positivos) podría cuestionar si los casos fueron adecuadamente evaluados en su momento. El plantear estas cuestiones no evita sin embargo el análisis de falsos negativos.

En la revisión de las citologías negativas, en más de la mitad (56%) no se identifican células atípicas

a pesar de tratarse de una muestra bien conservada —si bien una pequeña parte de las muestras (8%) no era representativa de la conjunción escamocolumnar o endocérvix—, son muestras aparentemente correctas en las que no se ha recogido celularidad de la lesión que suponemos presente, (el problema de la recogida y traslado al portaobjetos del material celular es un tema ampliamente debatido⁶⁻⁹ que no vamos a comentar ahora). En un tercio (34%) la revisión de la citología no identifica células atípicas pero las muestras tienen deficiencias severas que limitan la interpretación, por lo que han de considerarse insatisfactorias o subóptimas. En un 10% de la revisión se identifican células atípicas y es positiva para HSIL/carcinoma, estos casos son los falsos negativos verdaderos.

Cuando se analizan comparativamente los falsos negativos en diferentes series el tema es complejo y las dificultades han sido señaladas por otros autores^{3,4}. Queremos citar únicamente 2 estudios cuya recogida de datos es similar a la de nuestra serie: el primero de ellos revisa el historial de cribado citológico en los 5 años previos al diagnóstico en 481 casos de carcinoma invasivo de cérvix¹⁹ y el segundo revisa el historial citológico en los 3 años anteriores al diagnóstico en 585 casos de carcinoma escamoso *in situ* de cérvix²⁰. En el primero, la revisión de la citología identifica un 6,9% de falsos negativos verdaderos para todos los carcinomas de cérvix (carcino-ma escamoso y adenocarcinoma) y un 7,2% para el carcinoma escamoso. En el segundo, el porcentaje de falsos negativos verdaderos es un 20,4%. Por otra parte, el College of American Pathologist, en un programa voluntario de control de calidad, revisó 3.762 citologías procedentes de 312 instituciones⁵ que se habían clasificado como negativas en los 5 años previos al diagnóstico de HSIL/carcinoma y el porcentaje de falsos negativos verdaderos era de 10,1%.

En los años ochenta aparecieron serias críticas a los programas de cribado del cáncer de cérvix y, en particular, a la práctica poco cuidadosa de la citología cervical con resultados dramáticos^{21,22}. Desde su implantación en los años cincuenta, la citología cervical o *Pap Test* fue promocionada como una "prevención barata, fácil y segura" contra el cáncer de cérvix, poco o nada se decía de las limitaciones de su efectividad porque tampoco había sido evaluada²³. Actualmente sabemos que la citología cervical no es ni barata, ni fácil, ni segura pero podemos va-

220 lorar mejor su contribución a la prevención de cáncer de cérvix en programas de cribado porque disponemos de una terminología y de unos criterios consensuados de diagnóstico citológico y conocemos mejor la historia natural de las lesiones intraepiteliales que preceden a la invasión.

En este sentido se plantea el problema de cómo facilitar una información correcta a la población, ya que la aparente sencillez de la prueba no refleja la complejidad del proceso de identificación de las lesiones. Algunos programas de cribado han planteado la conveniencia de introducir un documento de consentimiento informado en el que se hicieran explícitas las limitaciones de la citología y la necesidad de acudir a los sucesivos controles²⁴.

En los programas organizados de cribado del cáncer de cérvix la complementariedad de la evaluación clínica (colposcopia) y el obligado diagnóstico histológico, tratamiento y seguimiento de las lesiones intraepiteliales son necesarios para asegurar su efectividad en el ámbito individual. En el ámbito poblacional la organización administrativa del programa de cribado, la accesibilidad al tratamiento de las lesiones y sobre todo la extensión del cribado a todas las mujeres, especialmente a los grupos de alto riesgo, son los factores de más impacto para optimizar los resultados.

No podemos dejar de mencionar la relación de la infección por el HPV con el cáncer de cérvix²⁵. Actualmente se acepta que el HPV juega un papel importante en el inicio y desarrollo del cáncer de cérvix²⁶. La identificación de virus de alto riesgo en

determinados grupos de edad permite mejorar la sensibilidad de la citología y aumentar el intervalo de cribado²⁷, también se acepta como procedimiento para el seguimiento de los casos con diagnóstico citológico ASCUS²⁸. Por otra parte no se conoce suficientemente la historia natural de la infección por HPV²⁹ y la identificación de HPV de alto riesgo en mujeres en las que no se identifica lesión morfológica, plantea serios problemas³⁰⁻³³.

CONCLUSIONES

Para optimizar la relación coste/beneficio en la prevención del cáncer de cérvix es necesario disponer de un programa organizado de cribado de población.

Cuando la población ha estado expuesta a un cribado oportunista se debe dar prioridad a los grupos de riesgo que nunca han tenido acceso al cribado.

La citología cervical sigue siendo válida como método de cribado de población para la prevención y detección temprana del cáncer de cérvix.

El intervalo de cribado recomendado para grupos de bajo riesgo es de una citología cada 3 años después de 2 o 3 citologías negativas.

Dada la limitación de la citología para detectar lesiones intraepiteliales o invasivas en un test individual sería recomendable establecer un procedimiento de consentimiento informado que reflejase las limitaciones del test y la necesidad de acudir a sucesivos controles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eddy DM. Screening for cervical cancer. Ann Intern Med 1990;113:214-26.
2. IARC Working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J 1986; 293:659-64.
3. Fahey MT, Irwig L, Macastill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680-9.
4. Nanda K, MacCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test screening for and follow-up of cervical abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000;132:810-9.
5. Jones BA. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 3762 previous cases for current high-grade squamous intraepithelial lesions and carcinoma. A College of American Pathologists Q-Probes study of 312 institutions. Arch Pathol Laboratory Med 1995;119:1097-103.
6. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population based study conducted in a region of Costa Rica with high incidence of cervical carcinoma. Cancer 1999;87:48-55.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion. New PAP test screening techniques. Int J Gynecol Obstet 1998;63:312-4.

8. Sawaya GF, Washington AE. Cervical cancer screening: which techniques should be used and why? *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:922-38.
9. Cervical Cancer, American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org>
10. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003;349:1501-9.
11. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976;17:602-12.
12. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. *Cancer incidence in five continents Vol.VIII*. Lyon: International Agency for Research on Cancer World Health Organisation, 2002. Scientific Publications, No 155.
13. Fernández MT, Hernández A, Rosell I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000;6:2250-4.
14. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, et al. *El Cáncer a Girona 1994-1997*. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Cáncer a Girona. Institut d'Assistència Sanitària. Barcelona: Thau, 2000; p. 93-6.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
16. Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance. Stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic sub categorisation. *Acta Cytol* 1997;41:1065-71.
17. Kinney WK, Manos MM, Hurtley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91:973-6.
18. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *J Lower Gen Tract Dis* 2002;6:127-43.
19. Janerich DT, Hadjimichael D, Schwartz PE, Lowel DM, Meigs JW, Merino MJ, et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995;85:791-4.
20. Bergeron C, Debaque H, Ayivi J, Amaizo S, Fagnani F. Cervical smear histories of 585 women with biopsy-proven carcinoma *in situ*. *Acta Cytol* 1997;41:1676-80.
21. Anderson CM, Nottingham J. Bridging the knowledge gap and communicating uncertainties for informed consent in cervical cytology; we need unbiased information and a culture change. *Cytopathology* 1999;10:221-8.
22. Cancer of the cervix: death by incompetence [editorial]. *Lancet* 1985;ii:363-4.
23. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261:737-43.
24. Cervical cancer screening: the Pap smear. Summary of a NIH consensus statement. *Br Med J* 1980;281:1264-6.
25. Castro Marqueta P. Infección por papiloma virus y cáncer de cérvix. *Med Clin (Barc)* 1991;96:631-4.
26. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz M, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
27. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554-8.
28. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
29. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papilloma-virus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831-6.
30. Tidy J. Forgotten implications of HPV positivity for the majority of females: a clinical perspective. *Cytopathology* 2002; 13:263-6.
31. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma-virus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489-90.
32. Roach N. Delivering human papilloma virus testing to the public. One patient advocate's perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:995-6.
33. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening test. *Lancet* 2002;359:881-4.