

Series de Especialidad Clínica

Detección de Cáncer de Cuello Uterino

George F. Sawaya, MD, y Karen Smith-McCune MD, PhD

Los cambios recientes en los lineamientos de detección y manejo del cáncer de cuello uterino son un reflejo de nuestro conocimiento en evolución en materia de carcinogénesis cervical. Sin embargo, en la búsqueda de precisión, la toma de decisiones se ha vuelto complicada. Ofrecemos una visión de conjunto de la detección de cáncer de cuello uterino enfocada en lo que pueden hacer los especialistas para maximizar los beneficios y reducir al mínimo los daños de la detección. El manejo se basa en la clasificación de las mujeres en cada paso del proceso de selección de acuerdo a su riesgo estimado de lesiones precancerosas de alto grado y cáncer de cuello uterino. Las pautas de detección actuales están diseñadas para encontrar un equilibrio razonable entre beneficios y daños, recomendando menos estudios de detección en la mayoría de las mujeres. Los lineamientos actuales de manejo están diseñados para asegurar decisiones coherentes con respecto a referir a la paciente a colposcopia. Después de la colposcopia inicial, describimos tres opciones fundamentales de manejo basadas en la evaluación de riesgo. Para el tratamiento, recomendamos procedimientos de ablación cuando sea apropiado, ya que son similarmente eficaces, menos costosos y potencialmente más seguros que los procedimientos de escisión. Aconsejamos precaución en la adopción de nuevas estrategias de detección hasta que se demuestren mejoras con costo-beneficio y centradas en la paciente en comparación con las estrategias actuales. Los médicos pueden maximizar su efecto en la prevención del cáncer de cuello uterino al estar atentos a los lineamientos, asegurando que las mujeres tengan acceso a vacunación adecuada contra el virus del papiloma humano y ofreciendo detección y tratamiento de bajo costo y alta calidad.

(*Obstet Gynecol* 2016;127:459–67)
DOI: 10.1097/AOG.0000000000001136

Del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas, Centro UCSF para el Valor de la Atención a la Salud, y el Centro Familiar Integral de Cáncer Helen Diller de la UCSF, Universidad de California, San Francisco, San Francisco, California.

Reconocimiento de educación médica continua disponible para este artículo en <http://links.lww.com/AOG/A722>.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: George F. Sawaya, MD, University of California, San Francisco, 550 16th Street, Floor 7, Box 0132, San Francisco, CA 94143; e-mail: sawayag@obgyn.ucsf.edu.

Declaración Financiera

El Dr. Sawaya es investigador principal de un estudio financiado por el Centro Nacional de Cáncer (R01CA 169093) relacionado con la efectividad comparativa de las estrategias de detección del cáncer de cuello uterino. La Dra. Smith-McCune es co-investigadora en ese estudio.

© 2016 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Todos los derechos reservados.

ISSN: 0029-7844/16

Los cambios recientes en las pautas de detección y manejo del cáncer de cuello uterino son un reflejo de nuestro conocimiento en evolución en materia de carcinogénesis cervical. Sin embargo, en la búsqueda de precisión, la toma de decisiones clínicas se ha vuelto complicada. El propósito de este artículo es proporcionar una visión general, de utilidad clínica, sobre todos los aspectos de detección del cáncer de cuello uterino, con un enfoque en lo que los médicos pueden hacer para maximizar los beneficios y reducir al mínimo los daños de la detección. El manejo se basa en la categorización de las mujeres en cada paso del proceso de acuerdo a su probable riesgo de lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino de alto grado.

Sawaya et al Detección de Cáncer de Cuello Uterino

© 2016 The American College of Obstetricians and Gynecologists
(*Obstet Gynecol* 2016;127:459–67)

www.greenjournal.org

Nuestro objetivo no es reiterar toda la información disponible en los recientes Boletines de Práctica del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (el Colegio),^{1,2} sino sugerir un marco de trabajo simplificado que sirva de guía a los médicos para tomar decisiones clínicas consistentes.

FISIOPATOLOGÍA

La evidencia consistente de alta calidad respalda el papel crucial de los tipos oncogénicos o de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de la mayoría de los cánceres de cuello uterino.³ De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, casi todas las mujeres sexualmente activas estarán expuestas al VPH durante su vida,⁴ sin embargo, el riesgo vitalicio estimado de cáncer de cuello uterino en ausencia de detección es sólo de 3.3%.⁵ La detección está diseñada principalmente para encontrar lesiones cervicales precancerosas conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cánceres en etapa temprana. La destrucción o extirpación de las lesiones NIC conduce a la prevención del cáncer; el diagnóstico de cáncer en etapa temprana disminuye la morbilidad al hacer posible que las mujeres sean elegibles para tratamientos menos mórbidos. El curso de tiempo promedio de las lesiones precancerosas de más alto grado (NIC 3) que progresan hasta la invasión se estima en 10 años,⁶ lo que permite muchas oportunidades para que las lesiones sean detectadas y tratadas.

DETECCIÓN

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos,⁷ el Colegio,¹ y la Sociedad Americana del Cáncer⁸ (en colaboración con la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical [ASCCP, por sus siglas en inglés] y la Sociedad Americana de Patología Clínica) emitieron recientemente lineamientos actualizados para la detección del cáncer de cuello uterino (Tabla 1). Todos los grupos están ahora de acuerdo acerca de las poblaciones a las cuales aplican los lineamientos, las edades para comenzar y finalizar la detección, los intervalos óptimos de detección, y las pruebas que deben ser utilizadas.

Todos los lineamientos reconocen que algunas mujeres están en un riesgo suficientemente alto de cáncer de cuello uterino para que el criterio de detección deba ser más intensivo. Esto incluye a mujeres con antecedentes de lesiones cervicales precancerosas o de cáncer de cuello uterino, mujeres que están inmunocomprometidas (incluyendo las infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana), y aquellas con antecedentes de exposición a dietilestilbestrol en el útero. El manejo de las mujeres después del tratamiento de NIC 2, NIC 2/3, o NIC 3 se analiza posteriormente; el seguimiento después del tratamiento del cáncer de cuello uterino se encuentra dentro del ámbito de los ginecólogos oncólogos y no se aborda aquí.

En el otro extremo del espectro, no se recomienda en absoluto la detección en mujeres menores de 21 años de edad, independientemente de sus antecedentes sexuales, ni en las que no han tenido anteriormente NIC 2 o más severa, a quienes se les ha retirado el cuello uterino quirúrgicamente (histerectomía total). Todos los lineamientos coinciden en que las mujeres deben poner fin a la detección a la edad de 65 años si han tenido tres resultados normales consecutivos en la citología o dos resultados negativos consecutivos en la citología más prueba de VPH dentro de los 10 años anteriores, habiéndose realizado la prueba más reciente dentro de los últimos 5 años. La finalización de la detección es importante, ya que la incidencia de la enfermedad es muy baja entre las mujeres que se someten a una buena detección, pero persisten los daños por las pruebas con falsos positivos y los procedimientos invasivos innecesarios. Los lineamientos de la Sociedad Americana del Cáncer-ASCCP-Sociedad Americana de Patología Clínica recomiendan específicamente que por ningún motivo, incluyendo la relación con nuevas parejas sexuales, se reinicie la detección en estas mujeres.

Los lineamientos recomiendan la detección cada 3 años, y no con mayor frecuencia. De hecho, las directrices del Colegio y la Sociedad Americana de Cáncer-ASCCP-Sociedad Americana de Patología Clínica, establecen específicamente que la detección anual se debe desalentar entre las mujeres de cualquier edad en riesgo promedio. La detección con sólo citología cada 3 años reduce el riesgo vitalicio de cáncer de cuello uterino de aproximadamente 3.3% a 0.5%.⁵ Aunque la detección más frecuente conduce a mayores reducciones estimadas del riesgo de cáncer, también conduce sustancialmente a más daños derivados de la detección. Los análisis de decisión predicen un aumento de los niveles de protección contra el cáncer a medida que los intervalos de detección se acortan pero con un aumento de los riesgos concurrentes acumulativos de resultados falsos positivos en las pruebas y colposcopias.⁹

Para las mujeres de 30 años o más, la adición de la prueba de VPH de alto riesgo a la citología (lo que se conoce también como pruebas conjuntas) es una opción para definir aún más un grupo de mujeres en

un riesgo tan bajo que la detección puede realizarse cada 5 años, si los resultados de ambas pruebas son normales. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomienda que esta estrategia se aplique sólo a mujeres que prefieren la detección con menos frecuencia que cada 3 años; los otros dos grupos piensan que las pruebas conjuntas deberían preferirse sobre la citología sola. Los lineamientos de la Sociedad Americana del Cáncer-ASCCP-Sociedad Americana de Patología Clínica reconocen que la evidencia que respalda la designación "preferida" de las pruebas conjuntas sobre la citología es débil. Todos los lineamientos actuales desalientan las pruebas conjuntas en mujeres menores de 30 años de edad.

Tabla 1. Lineamientos Actuales para la Detección del Cáncer de Cuello Uterino *

Detección	Edad (años)
Comienzo de la detección	21
Métodos e intervalos de detección	De 21-65 años: citología cada 3 años, Ó De 21-29 años:, citología cada 3 años; de 30-65 años: citología más prueba de VPH de alto riesgo cada 5 años
Concluir detección	65 ⁺
Detección después de histerectomía con remoción del cuello uterino	No se recomienda

VPH, virus del papiloma humano.

Las tablas incluyen las recomendaciones de 2012 del Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos de Estados Unidos,⁷ el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos,¹ la Sociedad Americana de Cáncer–Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical–Sociedad Americana de Patología Clínica.⁸

*Las recomendaciones aplican para mujeres sin diagnóstico previo de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión más severa o cáncer de cuello uterino, mujeres que no están inmunocomprometidas (ej., no infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana), y mujeres sin exposición a dietilestilbestrol en el útero.

⁺ Sólo entre mujeres que tuvieron tres resultados negativos consecutivos de citología o dos resultados negativos consecutivos de citología más prueba de VPH de alto riesgo dentro de los 10 años anteriores a finalizar la detección, habiendo realizado la prueba más reciente en los últimos 5 años.

MANEJO DE RESULTADOS INICIALES ANORMALES DE LA DETECCIÓN

La prevalencia de resultados anormales en las pruebas de detección varía según la edad, pruebas utilizadas, y contexto.¹⁰ En una gran organización para el mantenimiento de la salud en los Estados Unidos, aproximadamente 9% de las mujeres mayores de 30 años de edad tuvieron o bien un resultado anormal en la prueba de citología o un resultado positivo en la prueba de VPH de alto riesgo.¹¹ El Colegio y la ASCCP cuentan con orientación basada en consenso detallado y evidencia para el manejo de mujeres con diversos resultados anómalos en las pruebas.^{2,12} Ofrecemos algunas generalizaciones simplificadas para los resultados comunes (Tabla 2).

De acuerdo a su riesgo relativo de lesiones precancerosas subyacentes de alto grado o cáncer de cuello uterino, clasificamos a las mujeres con resultados anormales en las pruebas de detección en tres categorías (Tabla 2): bajo riesgo, riesgo moderado y alto riesgo. El Colegio y la ASCCP recomiendan generalmente una de tres acciones clínicas para cada categoría de riesgo: pruebas en 3 años (bajo riesgo), pruebas en 1 año (riesgo moderado), o colposcopia (alto riesgo). Entre las mujeres con resultados anormales, aproximadamente 20% se considerará en bajo riesgo y tendrá detección de rutina en 3 años. Aproximadamente la mitad estará en la categoría de riesgo moderado y deberá repetir las pruebas en 1 año. El 30% restante estará en la categoría de alto riesgo y se procederá directamente a la colposcopia.³

MANEJO DESPUÉS DE LA COLPOSCOPIA INICIAL

Utilizando de nuevo un marco de trabajo de acuerdo al riesgo, clasificamos a las mujeres según los hallazgos después de la colposcopia inicial dentro de tres categorías de riesgo relativo: bajo riesgo, riesgo moderado, y alto riesgo (Tabla 3). Para cada categoría de riesgo, los lineamientos del Colegio y la ASCCP generalmente

recomiendan sólo una de tres acciones clínicas: realizar pruebas en 1 año (bajo riesgo), realizar pruebas en 6 meses (riesgo moderado), o tratamiento (alto riesgo).

El grupo de bajo riesgo comprende a aquellas pacientes que se sometieron a colposcopia pero que no tuvieron resultado NIC 2 o más severo en la biopsia. De acuerdo con los lineamientos del Colegio y de la ASCCP, esto incluye a mujeres de 25 años y mayores, con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés) o células escamosas atípicas, no puede excluir un resultado de citología de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado sino con colposcopia adecuada. (Tabla 3). Para estas mujeres, las opciones incluyen citología más pruebas de VPH de alto riesgo en 1 año o tratamiento. Las mujeres de riesgo moderado son aquellas entre 21–24 años con hallazgos citológicos severos (células escamosas atípicas, no se pueden excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o HSIL) y colposcopia adecuada, pero sin NIC 2 o más severa identificada. En este grupo se recomienda una estrecha vigilancia con citología y colposcopia en 6 meses para monitorear el desarrollo de una lesión NIC 2 o más severa identificable. Nos preguntamos si las mujeres deben ser manejadas de manera diferente por razones de edad. De hecho, las mujeres de 25 años y mayores se encuentran en mayor riesgo de NIC 3 y cáncer que las mujeres entre 21–24 años.¹³ Por tanto, en nuestra práctica recomendamos colposcopia y citología en 6 meses para todas las mujeres en esta categoría, una decisión que también sirve para simplificar los algoritmos clínicos mediante la eliminación de una categoría de excepción.

Tabla 2. Manejo de Resultados Anormales Iniciales en la Pruebas de Detección

Resultado Anormal en la Prueba de Detección	Manejo	Riesgo de NIC 2 o más severo
ASC-US, VPH de alto riesgo negativo	Detección de rutina en 3 años	Bajo
ASC-US, VPH de alto riesgo desconocido	Citología en 12 meses; colposcopia buscando cualquier anomalía; si es normal, detección de rutina	Moderado
Citología normal, VPH de alto riesgo positivo, genotipo de VPH desconocido o negativo; LSIL, VPH de alto riesgo negativo	Citología más prueba de VPH en 12 meses; colposcopia en busca de cualquier anomalía; si ambas son normales, repetir la citología más la prueba de VPH en 3 años	Moderado
ASC-US, VPH de alto riesgo positivo; citología normal, VPH de alto riesgo positivo en 2 pruebas consecutivas; citología normal, VPH de alto riesgo positivo, genotipo de VPH positivo; LSIL, VPH de alto riesgo positivo o desconocido	Edad 25 años o mayor: colposcopia* Edades 21-24 años: citología en 12 meses (colposcopia para ASC-H o HSIL o más severa) y a los 24 meses (colposcopia buscando cualquier anomalía); si todo está normal, detección de rutina	Alto Moderado
HSIL; ASC-H	Colposcopia†	Alto
AGC‡; AIS	Colposcopia con legrado endocervical; biopsia endometrial si hay sangrado anormal, anovulación crónica o 35 años de edad o mayor	Alto

NIC, neoplasia intraepitelial cervical; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; VPH, virus del papiloma humano; LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; ASC-H, células escamosas atípicas, no se pueden excluir lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; AGC, células glandulares atípicas; AIS, adenocarcinoma in situ.

La tabla incluye las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos² y de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.¹²

HSIL o más severa indica HSIL, AGC, AIS o cáncer.

* En las mujeres embarazadas con ASC-US, la colposcopia se puede diferir hasta el período posparto.

† La colposcopia debe realizarse aunque el resultado de la prueba de VPH de alto riesgo sea negativo.

‡ Si se establece que las AGC son endometriales, se indica una biopsia de endometrio.

Las mujeres en edades entre los 21–24 años con NIC 2 o NIC 2/3 demostrada por biopsia, también pueden ser consideradas solamente en riesgo moderado a consecuencia de las altas tasas de regresión de la lesión. De acuerdo con los lineamientos del Colegio y la ASCCP, se les debe ofrecer la repetición de la citología y la colposcopia en 6 meses en lugar de tratamiento (Tabla 4, pie de página); esta estrategia de vigilancia también se puede aplicar a todas las mujeres en capacidad de tener hijos en el futuro. Por otro lado, el tratamiento en pacientes con NIC 3 está justificado.

Tabla 3. Manejo Después de la Colposcopia Inicial

Indicación de Colposcopia Inicial	Hallazgos en la Colposcopia		Riesgo de NIC 2 o más severo
	Sin Lesiones, Biopsia Normal o NIC 1	NIC 2, 2/3, 3	
Citología normal, VPH de alto riesgo positivo en 2 pruebas consecutivas; citología normal, VPH de alto riesgo positivo, genotipo de VPH positivo; ASC-US en 2 pruebas consecutivas; ASC-US, VPH de alto riesgo positivo; LSIL	Edad 25 años o más: citología más prueba de VPH de alto riesgo en 12 meses; colposcopia en búsqueda de cualquier anomalía; si ambos son normales, sólo citología (mujeres menores de 30 años) o citología más prueba de VPH de alto riesgo (mujeres de 30 años o mayores) en 3 años; si las pruebas a los 3 años son normales, detección de rutina Edades de 21-24 años: sólo citología en 12 meses (colposcopia para ASC-H o HSIL o más severa) y 24 meses (colposcopia para detectar cualquier anomalía); si todo está normal, detección de rutina	Ver tabla 4	Bajo
AGC, no especificadas de otra manera	Citología más prueba de VPH de alto riesgo en 12 y 24 meses; colposcopia buscando cualquier anomalía; si todo está normal, repetir la citología más la prueba de VPH de alto riesgo en 3 años; si la citología y la prueba de VPH a los 3 años son normales, detección de rutina		Bajo
HSIL; ASC-H	Edad 25 años o más: citología más prueba de VPH de alto riesgo en 12 y 24 meses si la colposcopia es adecuada y el legrado endocervical es negativo*; si ambos son normales, detección de rutina; el tratamiento también es una opción Edad 21-24 años: colposcopia y citología en 6 y 12 meses, si la colposcopia es adecuada y el legrado endocervical es negativo; si todo está normal, detección de rutina Procedimiento diagnóstico por escisión, si la colposcopia es inadecuada†‡,		Bajo Moderado Alto
AGC, a favor de neoplasia; AIS	Procedimiento diagnóstico por escisión		Alto

NIC, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus del papiloma humano; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; LSIL, lesión escamosa intraepitelial de grado bajo; AGC, células glandulares atípicas; HSIL, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; ASC-H, células escamosas atípicas, no se pueden excluir las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; AIS, adenocarcinoma in situ.

La tabla incluye las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos² y de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.¹² HSIL o más severa indica HSIL, AGC, AIS o cáncer.

* En nuestra práctica consideramos que las mujeres de 25 años o más están en un riesgo moderado y utilizamos la misma estrategia de vigilancia que para las mujeres entre 21-24 años de edad.

† Puede justificarse una revisión de los hallazgos de la citología, histología y colposcopia previas, especialmente para ASC-H, cuando los riesgos potenciales de la escisión pueden ser mayores que los beneficios.

‡ En las mujeres embarazadas se difieren los procedimientos por escisión para el período posparto, a menos que se sospeche cáncer.

TRATAMIENTO DE LESIONES PRECANCEROSAS

En la era antes de la colposcopia, las NIC se trataban con conización e histerectomía. Después de la introducción de la colposcopia en la década de 1970, se adoptaron tratamientos más conservadores como la crioterapia y la ablación con láser. En la década de 1990, un procedimiento de escisión realizado en el consultorio, conocido como procedimiento de escisión electroquirúrgica en asa (LEEP, por sus siglas en inglés) se puso a disposición y fue ampliamente adoptado, mientras que las terapias de ablación se abandonaron en gran medida. Este cambio fue impulsado en parte por hallazgos ocasionales de cánceres invasivos clínicamente ocultos en muestras LEEP, lo que dio como resultado una preferencia por modalidades de tratamiento que ofrecían una muestra histológica.¹⁴

Tabla 4. Tratamientos para Neoplasia Intraepitelial Cervical 2*, 2/3* y 3

Tratamiento	Indicaciones
Ablación	
Crioterapia†	Utilizar si se cumplen los siguientes criterios ‡ Colposcopia adecuada Lesión(es) completamente visible(s) Lesión(es) que no cubre(n) más de 75% del ectocérvix Lesión(es) que se puede(n) cubrir completamente con la criosonda
Láser	Utilizar como para crioterapia y para lesiones multifocales grandes (2 cm o mayores), o ambas con o sin compromiso vaginal
Escisión	
Escisión con asa	Utilizar si no se cumplen los criterios para ablación
Biopsia en cono	Utilizar si no se cumple el criterio para ablación y en lugar de escisión con asa si: se sospecha de malignidad o arquitectura cervical distorsionada (ej., tratamientos cervicales previos, cérvix severamente atrófico)

*En mujeres con potencial de tener hijos con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 y NIC 2/3 (pero no NIC 3), la colposcopia y citología cada 6 meses por hasta 24 meses es una opción si la colposcopia es adecuada. La detección de rutina se puede reanudar después de 2 citologías y colposcopias normales y una citología y prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo normales un año después. En nuestra práctica recomendamos ablación para NIC 2, NIC 2/3 y NIC 3 en mujeres menores de 40 años cuando se cumplen los criterios.

† En nuestra práctica generalmente no ofrecemos crioterapia a mujeres de 40 o más años de edad.

‡ Datos de los lineamientos actuales de la Organización Mundial de la Salud 2011.²⁰

Sin embargo, las técnicas de escisión se han asociado con un mayor riesgo de parto pretérmino antes de las 37¹⁵ y 34¹⁶ semanas de gestación. Los riesgos asociados con biopsia en cono parecen ser más marcados e incluyen mortalidad perinatal.¹⁶ Mientras que la reevaluación de los datos existentes cuestiona la asociación del procedimiento más común por escisión (LEEP) con parto pretérmino,¹⁷ un metaanálisis reciente ha relacionado los tratamientos por escisión con una duplicación a triplicación del riesgo de aborto durante el segundo trimestre.¹⁸

Es difícil probar con certeza los daños causados por la detección; por tanto, se recomienda a los médicos ser cuidadosos al elegir los tratamientos, considerando el mejor equilibrio entre efectividad, seguridad, aceptabilidad, y costos (Tabla 4). Aunque una sola escisión en asa puede causar relativamente poco daño, las escisiones repetidas son comunes entre las mujeres con recurrencia de NIC, y los efectos reproductivos adversos pueden ser más sustanciales. Las técnicas de ablación (crioterapia y láser) no se han asociado con parto pretérmino¹⁵ y tienen una eficacia comparable a las técnicas de escisión.¹⁹

Dada la evidencia de los beneficios y los daños, en nuestra práctica elegimos las terapias de ablación sobre los procedimientos de escisión para las mujeres que cumplen los criterios de la Organización Mundial de la Salud.²⁰ Estos criterios se detallan en la Tabla 4. Cuando la lesión es grande o no se puede cubrir con la criosonda, ofrecemos ablación con láser si se cumplen también los demás criterios. Los resultados de un estudio de cohorte longitudinal mostraron que los índices de fracaso de todas las modalidades de tratamiento aumentan con la edad y son especialmente altos para la crioterapia en mujeres mayores, excediendo el 30%

durante un período de 6 años en mujeres de 40 años o más tratadas por NIC 3.²¹ En nuestra práctica, por tanto, por lo general no ofrecemos crioterapia a mujeres mayores de 40 años.

Como se mencionó anteriormente, los lineamientos actuales de manejo sugieren vigilar a las mujeres en edad reproductiva con NIC 2 y NIC 2/3 y colposcopia adecuada. En nuestra práctica ofrecemos vigilancia, pero recomendamos ablación si es posible. Las tasas de curación con tratamiento son aproximadamente de 90%¹⁹ en comparación con las tasas de curación espontánea (regresión) de aproximadamente 40%.²²⁻²⁴ Muchas mujeres a las que se les da seguimiento sin tratamiento tendrán enfermedad persistente o progresiva después de múltiples colposcopias y biopsias y ya no podrán ser candidatas para ablación una vez que se recomiende tratamiento. Debido a que la ablación es segura,²⁵ de bajo costo y, con frecuencia, se puede realizar en la visita de entrega de resultados, creemos que en promedio los beneficios del tratamiento temprano con ablación superan los daños. Utilizamos la toma de decisiones informada compartida con cada una de las mujeres, incluyendo un análisis de beneficios y daños y el razonamiento que respalda nuestra recomendación. Las pacientes pueden elegir la opción que mejor se ajuste a sus preferencias y valores.

Si la vigilancia o la terapia ablativa no son apropiadas y está indicada la terapia por escisión, recomendamos LEEP sobre biopsia de cono, porque la LEEP se puede realizar con anestesia local en la clínica y tiene potencialmente menores riesgos de resultados obstétricos adversos que la biopsia en cono. Ésta se reserva para aquellas mujeres con arquitectura cervical distorsionada en la que el uso del bisturí permite una escisión más precisa que el cable de asa fija, o en situaciones en las que la información sobre el estado de los márgenes es crítica, como en el caso de presencia de adenocarcinoma in situ o sospecha de cáncer.

SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LESIONES PRECANCEROSAS

Después del tratamiento, las mujeres que se someten a procedimientos de escisión se pueden estratificar en un grupo de bajo riesgo y un grupo de alto riesgo (Tabla 5). Aquellas con márgenes quirúrgicos negativos se encuentran en bajo riesgo; la ASCCP recomienda citología anual más prueba de VPH de alto riesgo (pruebas conjuntas) durante 2 años, seguidas de una repetición de la prueba en 3 años; si todos los resultados de las pruebas son normales, la detección de rutina debe reanudarse por al menos 20 años, incluso si esto se extiende más allá de la edad de 65 años.¹² Este período extendido de seguimiento se basa en la evidencia del continuo riesgo elevado de cáncer de cuello uterino entre estas mujeres en comparación con las mujeres sin anomalías cervicales previas.²¹ La incorporación de pruebas conjuntas en el seguimiento de las pacientes después del tratamiento es una recomendación nueva y se analiza posteriormente. Las pacientes con márgenes positivos están en mayor riesgo de recurrencia y se aconseja seguimiento en 4-6 meses con colposcopia, citología, y legrado endocervical.

Tabla 5. Seguimiento Después del Tratamiento de Neoplasia Intraepitelial Cervical 2, 2/3 y 3

Tratamiento	Seguimiento	Riesgo de NIC 2 o más severo
Histerectomía	Sólo citología cada 3 años durante 20 años después del tratamiento de NIC y vigilancia posterior al tratamiento*	NA
Crioterapia; ablación con laser; escisión con asa o biopsia en cono con márgenes negativos	Citología más prueba de VPH de alto riesgo a los 12 y 24 meses; colposcopia para detectar cualquier anomalía; si todo está normal, citología más prueba del VPH de alto riesgo en 3 años; si la citología y la prueba de VPH de alto riesgo a los 3 años son normales, detección de rutina†	Medio
Escisión con asa o biopsia en cono con márgenes positivos	Colposcopia, citología y legrado endocervical (en mujeres no embarazadas) en 6 meses, después citología más prueba de VPH de alto riesgo a los 12 y 24 meses; colposcopia para detectar cualquier anomalía; si todo está normal, repetir la citología más la prueba del VPH de alto riesgo en 3 años; si la citología y la prueba de VPH son normales a los 3 años, detección de rutina†	Alto

NIC, neoplasia intraepitelial cervical; NA, no aplica; VPH, virus del papiloma humano.

La tabla incluye las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos² y de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.¹²

*En nuestra práctica, finalizamos la detección después de 3 pruebas normales de citología vaginal anual (recomendación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos 2003).

† En nuestra práctica, realizamos la citología con o sin colposcopia a los 6 meses seguida de citología a los 12 meses y después una citología anual durante al menos 20 años.

La histerectomía total elimina el riesgo de cáncer de cuello uterino. De hecho, la prevalencia de histerectomía de por lo menos 40% informada por las mujeres de 65 años o más en los Estados Unidos, sugiere una contribución sustancial a la prevención del cáncer conferida por la histerectomía, que se le ha atribuido tradicionalmente a la detección del cáncer de cuello uterino.²⁶ Se cree que las mujeres que se han sometido a la extirpación quirúrgica de cuello uterino para el tratamiento de lesiones precancerosas están en mayor riesgo de desarrollar cáncer vaginal. Aunque poca evidencia sugiere que la detección continua por citología conduzca a mejores resultados de salud, el Colegio recomienda la detección continua de rutina con citología cada 3 años durante 20 años después del periodo inicial de vigilancia posterior al tratamiento en mujeres que han tenido una histerectomía y NIC 2 o más severa previamente.¹ Esta recomendación es más conservadora que su recomendación de 2003 que sugería suspender la detección después de tres resultados normales en las pruebas de citología vaginal anual. Creemos que no ha surgido evidencia convincente para justificar la detección continua de rutina entre estas mujeres, por lo que en nuestra práctica concluimos la detección de acuerdo a los lineamientos de 2003 del Colegio para evitar sobrevigilancia y sobretratamiento.

ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

¿Cómo se deben manejar las pacientes con resultados de pruebas de detección mínimamente anormales persistentes y colposcopia normal?

Las mujeres con resultados mínimamente anormales persistentes en las pruebas de detección (por ejemplo, resultados positivos persistentes en las pruebas de VPH de alto riesgo con citología normal), pero sin evidencia de NIC 2 o más severa, plantean un desafío para su manejo. Los lineamientos de manejo de 2012 de la ASCCP recomiendan pruebas conjuntas en 1 año con colposcopia si el VPH de alto riesgo persiste o si la citología es anormal. Muchas mujeres con estos resultados de detección requerirán otra colposcopia un año más tarde en función de los resultados de las pruebas conjuntas. En algunas mujeres, estos resultados persistirán durante años y se las puede consignar a repetir colposcopias anuales después de ello.

Sugerimos que estas pacientes sean estratificadas de acuerdo a los hallazgos en la colposcopia. Los datos del Estudio de Triage ASCUS-LSIL sugieren que la impresión colposcópica puede identificar un subgrupo de mujeres elegibles para vigilancia menos intensiva.²⁷ A todas las participantes se les practicó una colposcopia al final del estudio; las que tuvieron una segunda impresión colposcópica normal tuvieron un riesgo consistentemente menor de NIC 3 o más severa en comparación con las mujeres con impresiones colposcópicas de lesiones de bajo o de alto grado. Las mujeres con citología normal y un resultado positivo en la prueba de VPH de alto riesgo tuvieron un riesgo absoluto general de NIC 3 o más severa de 7.3% pero, en aquellas con una segunda colposcopia normal, el riesgo fue de 2.2%. Independientemente de si la citología inicial fue normal, con células escamosas atípicas de significado indeterminado, o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, las mujeres con una segunda colposcopia normal tuvieron un riesgo general de NIC 3 o más severa del 2.7%. Estos riesgos fueron comparables con el riesgo general de NIC 3 o más severa en el grupo que tuvo resultados negativos en la prueba de VPH de alto riesgo (2.0%). Por tanto, una segunda colposcopia normal fue tan efectiva como la prueba de VPH de alto riesgo en la identificación de un grupo de mujeres de bajo riesgo.

Cuando los algoritmos de manejo de la ASCCP requieren una segunda colposcopia debido a la persistencia de células escamosas atípicas de significado indeterminado o de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, se aconseja el uso amplio de biopsia y examen cuidadoso de la vagina y la vulva. Si la segunda colposcopia es normal, y las biopsias (incluyendo el legrado endocervical) no muestran NIC, sugerimos un intervalo de 3 años para volver a realizar las pruebas, una estrategia que responde clínicamente a los problemas de sobrevigilancia en mujeres de bajo riesgo.

¿Cómo se deben manejar las mujeres con NIC 1 persistente?

En el transcurso del seguimiento, algunas mujeres tendrán NIC 1 persistente demostrada por biopsia. Los lineamientos de la ASCCP afirman que el tratamiento es aceptable después de 2 años de persistencia. Debido a que las lesiones son típicamente el resultado de infecciones por VPH, las mujeres más jóvenes tienen altos índices de resolución y la vigilancia continua es razonable. Después de 2 años de persistencia, ofrecemos ablación (crioterapia o láser) para las mujeres que son candidatas de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud.²⁰ Para evitar posibles daños reproductivos, no recomendamos procedimientos de escisión para NIC 1 persistente en mujeres con posibilidad de tener hijos.

El manejo de las mujeres posmenopáusicas con NIC 1 persistente es más problemático, ya que las infecciones por VPH pueden ser persistentes. Ofrecemos tratamientos de escisión para descartar (y potencialmente tratar) lesiones clínicamente importantes que pueden haber pasado sin ser detectadas. Consideramos una escisión de la zona de transformación que no muestre evidencia de NIC 2 o peor como un evento centinela después del cual disminuimos la intensidad del seguimiento.

¿Cómo debe ser el seguimiento de las mujeres después del tratamiento por NIC 2, NIC 2/3 o NIC 3?

El seguimiento después del tratamiento de estas mujeres se basaba en una vigilancia inicial después del tratamiento, con citología y colposcopia a los 6 meses, seguido de citología anual por al menos 20 años con colposcopia para cualquier resultado anormal. Más recientemente, la ASCCP recomendó pruebas conjuntas anuales para estas pacientes, con un retorno a la detección de rutina después de dos resultados negativos anuales en las pruebas conjuntas seguidos de un resultado negativo de pruebas conjuntas a los 3 años.

Estas recomendaciones se basan en datos limitados de una gran organización de mantenimiento de la salud que evaluó los resultados de 3,273 mujeres.²⁸ El riesgo acumulado de recurrencia de NIC 2 o más severa a lo largo de 5 años en esta cohorte fue más alto en las mujeres con una citología negativa (4.2%) o un resultado negativo en la prueba de VPH de alto riesgo (3.7%), intermedio en mujeres con dos resultados negativos en citología (2.7%) o en la prueba de VPH de alto riesgo (2.7%), y el más bajo en mujeres con uno o dos (1.7-2.4%) resultados negativos en pruebas conjuntas. A pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, el panel de expertos consideró que estos resultados eran lo suficientemente convincentes para incorporar las pruebas conjuntas para vigilancia después del tratamiento en los lineamientos de manejo de la ASCCP de 2012.¹² Los autores de la publicación expresaron cautela acerca de sus hallazgos, dado el pequeño número de resultados.²⁸

Un análisis comparativo de efectividad financiado por el Instituto Nacional del Cáncer abordó este asunto preciso mediante el uso de un modelo de transición de estados de Markov.²⁹ El modelo se basó en los resultados clínicos de más de 37,000 mujeres de Columbia Británica a las que se les dio seguimiento por hasta 18 años para recurrencia de NIC después del tratamiento.²¹ Los investigadores estudiaron 12 diferentes estrategias de vigilancia utilizando citología, pruebas de VPH de alto riesgo o colposcopia como la primera prueba post-tratamiento seguida por varios intervalos de detección con citología sola hasta la edad de 85 años. Los elementos singulares y valiosos de este análisis fueron la incorporación de las preferencias de las mujeres respecto a estar en diferentes estados de salud (conveniencia) y las implicaciones económicas de la elección de una estrategia sobre otra.

Los resultados demostraron que la colposcopia a los 6 meses seguida de citología aplicada tan frecuentemente como cada año, tenía un costo beneficio. Las estrategias que utilizan la prueba de VPH de alto riesgo proporcionaron menos beneficios para la salud a costos mayores que las estrategias que usaron la citología sola debido, en parte, a la prevalencia relativamente alta de resultados positivos en la prueba de VPH de alto riesgo entre las mujeres tratadas, informada en una revisión sistemática³⁰ y a la menor preferencia expresada por las mujeres por la prueba de VPH de alto riesgo.³¹ Por tanto, en nuestra práctica, damos seguimiento a las mujeres con citología a los 6 meses, con o sin colposcopia y, luego, con citología anual por al menos 20 años a partir de entonces.

¿Qué estrategia de detección de cáncer de cuello uterino ofrece el mejor equilibrio entre beneficios, daños y costo?

La estrategia óptima para la detección del cáncer de cuello de útero es desconocida, ya que implica una compleja interacción entre múltiples variables como la eficacia de la prueba, precisión de la colposcopia, contexto de la detección, aceptabilidad de la paciente y costos. Se cree que las estrategias actuales confieren similares beneficios (disminución de morbilidad y mortalidad de cáncer de cuello uterino) y daños (ej., procedimientos innecesarios)³², pero se le ha prestado poca atención a otros resultados importantes de la detección: el efecto de la vigilancia extendida, efectos adversos del tratamiento, e implicaciones económicas.

Aunque no está claro cuál estrategia de detección actual ofrece el mejor equilibrio de beneficios, daños, y costos, hay nuevos métodos que siguen entrando en la práctica clínica. En 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. aprobó una prueba de VPH de alto riesgo para detección independiente en mujeres de 25 años y mayores. Poco después se dio orientación provisional por parte de una sociedad profesional.³³ A principios de este año, el Colegio indicó que la detección solamente mediante la

prueba de VPH no es recomendable, pero puede ser considerada.¹ Sin embargo, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. y la Sociedad Americana del Cáncer no han publicado lineamientos con respecto a esta estrategia.

Para que los comités orientadores y los médicos tomen decisiones acertadas, es muy importante una mejor comprensión de cómo las nuevas estrategias se comparan con las estrategias actuales. Es una cuestión de criterio en cuanto a dónde uno coloca el punto de apoyo para equilibrar los beneficios y los daños. Tradicionalmente, este ha sido el criterio de un grupo relativamente pequeño de expertos y no ha incorporado evidencia sobre los valores y preferencias de las mujeres. Creemos que la metodología disponible, tal como los análisis de efectividad comparativa y los años de vida ajustados a la calidad como resultados, serán útiles al enmarcar lineamientos futuros. Para reforzar la confianza en las directrices, también creemos que los comités de lineamientos deberían evitar la inclusión de personas con posibles conflictos de interés.

Es así mismo imperativo prestar atención a las consecuencias económicas de recomendar una estrategia sobre otra (tanto desde la perspectiva de la sociedad como de la individual). En 2010, los costos sociales de la detección del cáncer de cuello uterino se estimaron conservadoramente en \$6.6 mil millones.³⁴ Como ejemplo de los costos para las personas, el cargo para los pacientes que pagan una prueba de VPH de alto riesgo es de aproximadamente \$1,000 en nuestra área local; las pruebas específicas de tipo cuestan \$1,000 adicionales. Se necesitan análisis sofisticados para evaluar la viabilidad económica de los nuevos manejos a medida que emergen nuevas pruebas y estrategias de detección. La transparencia de los precios también es importante para permitir que los consumidores anticipen los gastos que deben hacer en relación con diferentes decisiones clínicas.

¿Cómo pueden los médicos mejorar la detección del cáncer de cuello uterino?

A principio de este año, el Colegio Americano de Médicos publicó una declaración, apoyada por el Colegio, que proporciona asesoramiento sobre mejores prácticas para los médicos respecto a la detección del cáncer de cuello uterino.¹⁰ Sus recomendaciones para la atención de alto valor son concordantes con los lineamientos actuales y hacen hincapié acerca de cuándo menos es mejor. Realizar detección en la mayoría de las mujeres menos de una vez al año es una característica central de todas las estrategias actuales y servirá para disminuir los daños de la detección y mejorar su valor. Debido a que aproximadamente el 40% de las mujeres sometidas a vigilancia por a resultados anormales en las pruebas de detección cervical tienen trastornos psicológicos significativos,³⁵ los médicos pueden mejorar aún más la detección siguiendo los lineamientos de manejo, incluyendo el retorno adecuado de las mujeres a detección de rutina una vez que se haya completado el seguimiento.

Entre todas las nuevas estrategias y pruebas de detección, permanece un hecho esencial: la mayor parte del cáncer de cuello uterino se produce entre las mujeres que no han sido detectadas apropiadamente. Desde una perspectiva de salud pública, alcanzar de manera focalizada a las mujeres en estos grupos sería crucial. Los índices de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino son más altos en las mujeres negras e hispanas en comparación con las mujeres blancas entre mujeres que viven en zonas rurales en comparación con las que viven zonas urbanas.³⁶ Los médicos pueden maximizar sus efectos en la prevención del cáncer de cuello uterino al estar atentos a los lineamientos, asegurando que las mujeres tengan acceso a la vacunación apropiada contra el VPH y proporcionando detección y tratamiento de bajo costo y alta calidad.

REFERENCIAS

1. Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 157. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e1–20.
2. Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. Practice Bulletin No. 140. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:1338–67.
3. Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med* 2013;369:2324–31.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection fact sheet. Available at: <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>. Retrieved August 19, 2015.
5. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004;103:619–31.

6. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(suppl 1):S16–24.
7. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156:880–91, W312.
8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147–72.
9. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ publication no. 11-05157-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
10. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of American College of Physicians. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;162:851–9.
11. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol* 2009;113:595–600.
12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46.
13. Vesco KK, Whitlock E, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. 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; 2011.
14. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cervical precancers: back to basics. *Obstet Gynecol* 2014;123:1339–43.
15. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367: 489–98.
16. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
17. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;123:752–61.
18. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192.
19. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
20. WHO Guidelines. Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. 2011. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241502856/en/>. Retrieved August 18, 2015.
21. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8.
22. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383–92.
23. Grimm C, Polterauer S, Natter C, Rahhal J, Hefler L, Tempfer CB, et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120:152–9.
24. Helm CW, Lorenz DJ, Meyer NJ, Rising WW, Wulff JL. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD003296. DOI: 10.1002/14651858.CD003296.pub3.
25. Chamot E, Kristensen S, Stringer JS, Mwanahamuntu MH. Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review. *BMC Womens Health* 2010;10:11.
26. Rositch AF, Nowak RG, Gravitt PE. Increased age and racespecific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the United States from 2000 to 2009. *Cancer* 2014;120:2032–8.
27. Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D; ASCUS LSIL Triage Study Group. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:341–8.

28. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17 (suppl 1):S78–84.
29. Melnikow J, Kulasingam S, Slee C, Helms LJ, Kuppermann M, Birch S, et al. Surveillance after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: outcomes, costs, and cost-effectiveness. *Obstet Gynecol* 2010;116:1158–70.
30. Chan BK, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:422.e1–9.
31. Kuppermann M, Melnikow J, Slee C, Tancredi DJ, Kulasingam S, Birch S, et al. Preferences for surveillance strategies for women treated for high-grade precancerous cervical lesions. *Gynecol Oncol* 2010;118:108–15.
32. Kulasingam SL, Havrilesky LJ, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a modeling study for the US Preventive Services Task Force. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:193–202.
33. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125:330–7.
34. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine* 2012; 30:6016–9.
35. Sharp L, Cotton S, Cruickshank M, Gray NM, Harrild K, Smart L, et al. The unintended consequences of cervical screening: distress in women undergoing cytologic surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18:142–50.
36. Singh GK, Williams SD, Siahpush M, Mulhollen A. Socioeconomic, Rural-Urban, and Racial Inequalities in US Cancer Mortality: Part I—All Cancers and Lung Cancer and Part II— Colorectal, Prostate, Breast, and Cervical Cancers. *J Cancer Epidemiol* 2011;2011:107497.