

# El cribado del cáncer de cérvix: situación y propuestas

*The cervix cancer screening: situation and proposals*

**Javier Cortés<sup>1</sup>, José Antonio Vidart<sup>2</sup>, Ana Forteza<sup>3</sup>, Octavi Córdoba<sup>4</sup>**

1. Presidente de la Junta de Baleares y miembro del Comité Técnico Nacional de la Asociación Española contra el Cáncer. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2. Profesor Emérito y Honorífico de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid. Ex Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. 3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases (HUSE), Palma. 4. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, HUSE, Palma. Coordinador de la asignatura de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de las Islas Baleares.

## Correspondencia

Javier Cortés

Alfonso el Magnánimo, 29; 07004 - Palma, Islas Baleares

E-mail: cortes@oceas.es

Recibido: 2 - VII - 2019

Aceptado: 16 - IX - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.03.25

## Resumen

Se describe la situación del cribado del cáncer de cérvix en España, denunciando que está lejos de la que la evidencia disponible propone. Se proponen líneas de actuación para corregir esta situación y poder así alcanzar el objetivo propuesto por la Organización Mundial de la Salud de erradicar el cáncer de cérvix en el medio plazo.

**Palabras clave:** Cáncer, cérvix, prevención, cribado.

## Abstract

The situation of cervical cancer screening in Spain is described, denouncing that it is far from what the available evidence proposes. Lines of action are proposed to correct this situation and thus achieve the objective proposed by the World Health Organization to eradicate cervical cancer in the medium term.

**Keywords:** Cancer, cervix, prevention, screening.

## Introducción

El año 1974 el grupo de Friburgo liderado por Harald zur Hausen describió el virus del papiloma humano (VPH) aislándolo de verrugas cutáneas<sup>1</sup>. En 1991 lo relacionó etiológicamente con el cáncer genital<sup>2</sup>. Por esta línea de trabajo recibió el Premio Nobel de Medicina el año 2008. Un grupo multidisciplinar y multinacional publicó unos años más tarde un trabajo<sup>3</sup> en el que concluía que el VPH era causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix (CC) en cualquier lugar del mundo: no debe esperarse, se decía en el texto, que una mujer VPH negativa desarrolle CC.

Si el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del CC, evitar su presencia primero y, si no ha sido posible hacerlo, determinarla en el tracto genital femenino inferior será, en consecuencia, la mejor manera de evitar el desarrollo del CC. Por lo tanto, su prevención primaria y secundaria deberá estar basada, respectivamente, en evitar la infección por VPH o en detectarla en el tracto ge-

nital inferior de la mujer, es decir, en la vacunación frente al VPH –altamente eficaz, efectiva, eficiente y segura<sup>4</sup>– y en el cribado rediseñado, con la determinación del VPH en primera línea. La suma sinérgica de ambas estrategias preventivas, bien diseñada y ejecutada con altas coberturas del conjunto de la población, constituye la que llamamos “Prevención Integral del Cáncer de Cérvix”, posible y factible, hasta el punto de que en su reunión de mayo 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al CC un tumor maligno erradicable, primera vez que en relación a cualquier tipo de cáncer se producía semejante declaración y se proponía alcanzar semejante objetivo<sup>5</sup>.

## El cribado del cáncer de cérvix: Antecedentes

En 1941 George Nicholas Papanicolaou publicó un artículo<sup>6</sup> en el que sostenía que la citología por toma cérvico-vaginal, una técnica de práctica sencilla y bajo coste

económico que él había descrito trece años atrás<sup>7</sup>, podía tener valor para el diagnóstico de lesiones cancerosas del cuello uterino. Dos informes posteriores de amplios trabajos de base citológica facilitaron la evidencia de que la aplicación sistemática de la citología cérvico-vaginal –llamada desde entonces Pap Test– producía en la comunidad que la había recibido un significativo descenso de la incidencia y la mortalidad del CC<sup>8,9</sup>. El segundo de ellos, conocido como “El Informe Walton”, fue decisivo para que los países del primer mundo sanitario fueran incorporando programas de detección precoz del CC basados en el uso sistemático de la citología.

Han sido informadas en un pasado relativamente reciente algunas limitaciones de la sensibilidad de la citología. Por un lado, en la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado<sup>10</sup> (LIE.AG), antes carcinoma in situ, paso previo necesario para el desarrollo de un CC<sup>11</sup>: una encuesta realizada en laboratorios citológicos de referencia en Europa y Norteamérica<sup>12</sup> concluía que la sensibilidad de la citología cervical para detectar LIE.AG únicamente sobrepasa ligeramente el 50%. Este dato fue reproducido de forma prospectiva en una muestra de más de diez mil mujeres de entre 30 y 64 años<sup>13</sup>, lo que redundaba en la necesidad de su reiteración, penalizando la eficiencia. Por otro<sup>14</sup>, se objetivaba el fracaso del procedimiento citológico en la detección del adenocarcinoma de cérvix (ADC), segunda forma histológica más incidente en esta localización, también vinculado etiológicamente al VPH<sup>15</sup>.

El conocimiento de la relación causal necesaria VPH – CC impulsó el diseño y la ejecución de programas de cribado del CC en los que se planteaba como objetivo principal contestar a la pregunta de cuál era el nivel de eficacia de la determinación de VPH en el diagnóstico de la LIE.AG y, en consecuencia, en la prevención del CC. Fue el trabajo publicado por Guglielmo Ronco en 2014<sup>16</sup>, sumando la experiencia controlada con calidad máxima en los programas de cuatro países europeos, Italia, Reino Unido, Holanda y Suecia, el que aportó la respuesta y la evidencia clave: El cribado con prueba de VPH produce una protección 60 – 70% mayor frente a CC comparado con el realizado con citología, se concluía. A reseñar que en una reciente revisión de la Cochrane Library se han confirmado absolutamente estas conclusiones<sup>17</sup>.

Además, desde la experiencia del programa de cribado inglés<sup>18</sup>, sabemos desde hace tiempo con certeza que el impacto poblacional depende no solamente de la técnica usada, sino también y decisivamente de la estructura del programa, que no debe ser oportunista –revisión de las mujeres que consultan a su médico– sino poblacional, con envío de carta con invitación a todas las mujeres con edad comprendida en la horquilla etaria que se decida. Se evita así el control reiterado, excesivo, de un segmento de la población y el descontrol del que no consulta al sistema sanitario, característica negativa

de los sistemas oportunistas que penaliza gravemente la eficiencia del procedimiento<sup>19,20</sup>.

## Situación en España del cribado del cáncer de cérvix

En 2014 publicamos (JC) la “Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014”<sup>21</sup>, liderada por Aureli Torné, un esfuerzo multidisciplinar de actualización promovido por las Sociedades Españolas de Ginecología, Patología Cervical y Colposcopia, Anatomía Patológica y Citología, y avalado por las de Epidemiología, Medicina Familiar y Comunitaria, Atención Primaria y Médicos Generales y de Familia. En ella se reclamaba la actualización de las estrategias de cribado en uso en España, entonces muy dispares según cada Comunidad Autónoma y muy mayoritariamente no adaptadas a la evidencia disponible. A día de hoy la situación permanece prácticamente igual, según denuncia la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) en una declaración pública reciente<sup>22</sup>, en la que constata que la gran mayoría de los cribados de CC en ejecución en España siguen siendo oportunistas de base citológica, con excepciones puntuales en proyecto o ejecución en Euskadi, Castilla y León, La Rioja, Huesca en Aragón y Catalunya.

La Guía 2014 antes referenciada<sup>21</sup> recomendaba la siguiente estrategia de cribado:

- Inicio del cribado a los 25 años.
- 25 - 30 años: Citología cada tres años.
- 30 - 65 años: Determinación de VPH cada 5 años como recomendación preferente. Se acepta citología trienal como pauta a aplicar mientras no se disponga de posibilidad de determinar VPH.
- 65 años: Salida del cribado si:
  - Dos controles previos seguidos negativos.
  - No antecedente de lesión intraepitelial en los 20 años previos.

No usar el test de VPH hasta los 30 años es una conducta que se deriva de los datos del estudio CLEOPATRE<sup>23</sup>: antes de esta edad, una de cada tres mujeres españolas es VPH +, pero a partir de ella, el 14%. Ser VPH positiva antes de los 30 años no es marcador de riesgo de sufrir patología VPH dependiente, 9 de cada diez presencias virales se lavarán en el corto plazo por el trabajo de la inmunidad natural de la portadora. Determinarlo después de los 30 años si puede detectar a la mujer que ha perdido su primera batalla contra el VPH, porque su inmunidad no ha sido capaz de eliminarlo y ella se ha convertido en mujer de riesgo para presentar patología VPH dependiente.

El control cada cinco años después de una determinación de VPH negativa tiene, como es lógico, un impacto muy alto en la eficiencia del procedimiento. Esta

recomendación está basada en una evidencia doble: el ensayo multinacional coordinado por Joakim Dillner y publicado en 2008<sup>24</sup>, con conclusiones reproducidas de forma independiente por Hormuzd Katki y publicadas cinco años después<sup>25</sup>.

La evidencia de eficiencia de este procedimiento, punto clave de las políticas de Salud Pública<sup>20</sup>, ha salido reforzada por las conclusiones similares de una publicación reciente<sup>26</sup>. En esta línea, es muy claro el mayor coste/beneficio del uso en primera línea del test de VPH en contraposición al de la citología, también según conclusiones de la evaluación realizada y publicada por el grupo de referencia que coordina Mark Jit en la Universidad de Londres<sup>27</sup>.

Es de la mayor importancia denunciar que la determinación de VPH en España se practica con mucha frecuencia usando procedimientos que no cuentan con la debida validación, tal como se documentó en la Guía<sup>21</sup>. Los criterios publicados por Chris Meijer en 2009<sup>28</sup> se han convertido en referencia de cumplimiento obligado: se toman decisiones clínicas basadas en el resultado de la determinación de VPH, por lo que este resultado debe ser fiable, obtenido por medios que ofrezcan resultados garantizados. En este momento, cinco plataformas de determinación de VPH (Digene HC2, Cervista HPV HR, Aptima HPV, Cobas HPV y Onclarity HPV) cuentan con la validación de la *Food and Drug Administration*<sup>29</sup>, con una –Genómica CLART® HPV4S– que ha cumplido<sup>30</sup> los criterios de Meijer<sup>28</sup> y, además, los exigidos por el protocolo VALGENT<sup>31</sup>. A remarcar que de las cinco plataformas antes citadas, únicamente Cobas HPV y Onclarity HPV están específicamente validadas para ser usadas en primera línea de cribado, las otras tres lo están para ser usadas como co-test, es decir, determinación conjunta de VPH y citología.

Por otro lado, y para reforzar la necesidad de reconducir la estrategia, se ha documentado que alrededor del 30% de las mujeres españolas permanecen al margen del cribado de CC y que este grupo no revisado concentra alrededor de 8 de cada 10 cánceres de cérvix incidentes<sup>32</sup>. Conclusión: el mayor factor de riesgo para desarrollar CC en España es no haber sido revisada, circunstancia básicamente relacionada con el diseño oportunista de la mayoría de los programas de cribado en ejecución<sup>22</sup>.

Una publicación reciente<sup>33</sup> describe la situación en Mallorca: 42% de diagnósticos de CC en estadio clínico I, 24% en II, 20% en III y 13% en IV; supervivencia global a 5 años del 63%, 92% para los estadios I, 59% para los II, 37% para los III y 18% para los IV.

El Boletín Oficial del Estado de 27 de abril de 2019 publicó<sup>34</sup> una resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (Orden SCB/480/2019) por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto

1030/2006 y se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. En ella se ordena que el cribado del cáncer de cérvix deberá realizarse siguiendo las siguientes recomendaciones:

- El cribado poblacional de cáncer de cérvix, con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:
  - Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
  - Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
    - Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.
    - Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):
      - Si VPH-AR es negativo, repetir prueba VPH-AR a los cinco años.
      - Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año.

Es una propuesta que reproduce casi en su totalidad la formulada en la Guía<sup>21</sup>. Casi, porque recomienda iniciar a los 25 años el uso del test de VPH como prueba de cribado, recomendación aceptable dado que tal como se documenta en el CLEOPATRE<sup>23</sup> es a esta edad cuando empieza a disminuir de forma rápida la positividad a VPH detectada en edades previas.

No hay alusión a cómo captar a las mujeres que no respondan a la llamada del programa. Bueno será recordar que la auto-toma para determinación de VPH ha demostrado una alta eficacia en el rescate de este grupo poblacional: cuando se usan técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar VPH, la auto-toma –siempre usando instrumental validado– tiene similar eficacia que la practicada por el personal sanitario<sup>35</sup>.

## Comentarios y conclusiones

En primer lugar apuntemos que se está abriendo un nuevo escenario, aquel que contempla y debe atender adecuadamente a las mujeres vacunadas, planteando pautas de cribado específicas a su condición. Tal como el grupo italiano ha publicado hace muy poco tiempo<sup>36</sup>, sería necesario establecer consensos basados en la evidencia disponible para que esta población de mujeres –un 70% aproximado de la población de mujeres de 25 años, dada la cobertura vacunal en nuestra Comunidad publicada con anterioridad<sup>37</sup> pero no disponible para 2018<sup>38</sup>– recibiera la asistencia preventiva adecuada. Hay un camino abierto por el programa FASTER<sup>39</sup>, con resultados muy alentadores publicados de su aplicación en México<sup>40</sup>.

Pero el hecho crucial lo denuncia una reciente publicación<sup>41</sup>: a nivel mundial demasiadas mujeres están muriendo por CC. En España y en Mallorca, también. La decisión político – sanitaria de rediseñar los programas de cribado del CC, tal cual está ya recomendado por el Ministerio del ramo<sup>34</sup>, es urgente. No es de recibo que sigamos diagnosticando cánceres invasores de cérvix en más de un 50% en estadios clínicos II – III – IV, con el daño asociado a la supervivencia (63% a cinco años)<sup>33</sup>, cuando si hiciéramos bien las cosas ninguna mujer debería ser diagnosticada en estas condiciones ni mucho menos morir por esta causa. Los autores del trabajo concluyen de forma rotunda, y citamos: “El diagnóstico del cáncer cervical en estadio I es esencial. Menos de la mitad de mujeres fueron diagnosticadas en estadio I. Los programas de cribado del cáncer cervical deben ser mejorados”. ¿Por qué no lo hacemos? ¿Es más caro en España establecer un programa poblacional de cribado del CC? La SESPAS lo tiene claro y lo detalla en la declaración antes citada<sup>22</sup>: pasar de un cribado oportunista a uno poblacional podría llegar a ahorrar hasta 30 millones de euros en 2028, cuando esté realmente cubierto el 100% de la población diana. Ahora mismo, continua el informe, con el cribado oportunista, el 72% de las mujeres estarían haciéndose citologías cada tres años, si bien un 20% de ellas lo harían en la asistencia privada, según pautas de actuación regladas y actualizadas<sup>42</sup>, por lo que la cobertura pública real sería del 58% de las mujeres, con un coste de 180 millones de euros. El nuevo cribado poblacional, con prueba de VPH de alto riesgo cada 5

años y citología de triaje de los casos positivos, costaría, según los cálculos de Sanidad, 149 millones de euros, lo que implicaría un ahorro de unos 30 millones en cuanto se implante por completo en toda la población diana.

¿Estamos capacitados para afrontar esta renovación? Sin duda. La estructura asistencial lo permite, solamente falta que los protagonistas se sienten a hablar y a llegar a acuerdos. El proceso se ha iniciado desde la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Salud del Gobierno Balear, y ya un grupo de trabajo liderado por la Dra. MJ Gibert, del Servicio de Ginecología del HUSE, está dando los primeros pasos. Desde la Asociación Española contra el Cáncer se ha tomado resuelta posición de apoyo institucional a esta propuesta<sup>43</sup>. Solamente así podremos conseguir, con todas las Instituciones trabajando en común, que España (Islas Baleares) no se aleje del objetivo planteado por la OMS<sup>5</sup>, la erradicación a medio plazo del CC de nuestro medio. Ya Australia ha publicado una estimación al respecto<sup>44</sup>, estimando que si se ejecutan adecuadamente los procedimientos preventivos, la tasa de mortalidad por CC en el país en el año 2034 estará situada por debajo del 1 por 100.000 mujeres, lo que equivaldría realmente a su eliminación.

Si las generaciones siguientes de mujeres españolas siguen sufriendo la amenaza del CC será porque en nuestro país no hemos hecho lo que es debido. Aplicamos a proteger adecuadamente del CC a las mujeres españolas es prioritario, necesario y factible.

## Bibliografía

- Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974; 13: 650-6.
- Zur Hausen H.: Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184: 9-13
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189: 12-9
- World Health Organization: Weekly Epidemiological Report. Human Papillomavirus vaccine: WHO Position Paper May 2017. 2017; 82: 241-68.
- Ghebreyesus TA.: WHO Meeting. Genève. 19 de Mayo 2018.
- Papanicolaou GN, Traut HF.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121: 211-24.
- Papanicolaou GN.: New Cancer Diagnosis. Third Race Betterment Conference. Battje Creek, Michigan, USA. 1928.
- Christopherson WM, Parker JE, Drye JC.: Control of cervical cancer. Preliminary report on community program. *JAMA*. 1962; 182: 179-82.
- Walton RJ.: Editorial: The task force on cervical cancer screening programs. *Can Med Assoc J*. 1976; 114: 981.
- Nuno T, Garcia F.: The Lower Anogenital Squamous Terminology Project and its implications for clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013; 40: 225-33.
- Rubin SC, Hoskins WJ: Capítulo 8 en “Cervical Cancer and Pre-invasive Neoplasia”. 1996 Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006; 119: 1095-101.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1579-88
- van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM.: Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med*. 2017; 6: 416-23.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S et al for the International Agency for Research on Cancer Multi-center Cervical Cancer Study Group: Worldwide human papillomavirus

- etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 303-15.
16. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al for the International HPV Screening Working Group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014; 383: 524-32.
  17. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8: CD008587.
  18. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E.: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999; 318: 904-8.
  19. Bosch FX, Castellsagué X, Cortés J, Puig-Tintoré LM, Roura E, de Sanjosé S et al.: Estudio AFRODITA: Cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados. GlaxoSmithKline Eds. 2009. ISBN: 978-84-691-8490-5.
  20. Cortés J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl 1: 228-30.
  21. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X et al.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol.* 2014; 57 (Supl.1): 1-53.
  22. <https://www.diariomedico.com/salud/arranca-el-cribado-de-cancer-de-cervix-con-el-de-colon-todavia-a-distinto-ritmo.html> Acceso 16.07.19.
  23. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al.: Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012; 84: 947-56.
  24. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al.: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008 Oct 13; 337: a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.
  25. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T et al.: Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(5 Suppl 1): S56-63.
  26. Sawaya GF, Sanstead E, Alarid-Escudero F, Smith-McCune K, Gregorich SE, Silverberg MJ et al.: Estimated Quality of Life and Economic Outcomes Associated With 12 Cervical Cancer Screening Strategies: A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA Intern Med.* 2019 May 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0299. [Epub ahead of print]
  27. Bains I, Choi YH, Soldan K, Jit M.: Clinical impact and cost-effectiveness of primary cytology versus human papillomavirus testing for cervical cancer screening in England. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Apr 24. pii: ijgc-2018-000161. doi: 10.1136/ijgc-2018-000161. [Epub ahead of print]
  28. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G et al.: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009; 124: 516-20.
  29. <https://www.fda.gov/media/122799/download> Acceso 19.07.2019
  30. Bonde J.: International validation of Genomica CLART® HPV4S test using ThinPrep and SurePath collected cervical screening specimens. En preparación.
  31. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M et al.: VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol.* 2016; 76 Suppl 1: S14-S21.
  32. Ibáñez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonell J, Codina L et al.: Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 605375.
  33. Amengual J, Montaña J, Franch P, Ramos M.: Supervivencia por estadio del cáncer de cuello uterino en Mallorca y factores asociados recogidos por el Registro del Cáncer. *Gac Sanit* 2019; doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.04.007.
  34. <https://boe.es/boe/dias/2019/04/27/pdfs/BOE-A-2019-6277.pdf> Acceso 19.07.2019.
  35. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Farhana S, Castle P on behalf of the Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing: Detecting cervical pre-cancer and reaching under-screened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses *BMJ* 2018; 363: k4823.
  36. Rossi PG, Sandri MT, Mariani L, Carozzi F.: Italian Consensus Conference on Cervical Cancer Screening in HPV Vaccinated Women: Recommendations. [www.HPVWorld.com](http://www.HPVWorld.com).67 Acceso 31.07.2019.
  37. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla11.pdf> Acceso 31.07.2019
  38. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas\\_las\\_tablas.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas_las_tablas.pdf) Acceso 31.07.2019.
  39. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C et al.: HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 119-32.
  40. Bosch FX, Robles C.: HPV-FASTER: Combined strategies of HPV vaccination and HPV screening towards a one visit for cervical cancer preventive campaigns. *Salud Publica Mex.* 2018; 60: 612-6.
  41. Gaffney DK, Hashibe M, Kepka D, Maurer KA, Werner TL.: Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 547-54.
  42. Cortés J, Dexeus D, López AC, Palacios S, Serrano L.: La Prevención del Cáncer Ginecológico en la Asistencia Privada. *Prog Obstet Ginecol* 2017; 60: 160-75.
  43. Cortés J, Bosch FX, Concha A, González A, Martínón, F, Ortiz de Lejarazu R et al.: Spanish Cancer Association: Cervical Cancer Prevention Position Statement. *Prog Obstet Ginecol.* 2019; 61: 510-44.
  44. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M et al.: The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019; 4: e19-e27.