

Problemas en la optimización y estandarización de la precisión y utilidad de la colposcopia
en la era del VPH

Mark Schiffman y Nicolas Wentzensen

División de Epidemiología y Genética del Cáncer,
Instituto Nacional del Cáncer, NIH, Estados Unidos

9609 Medical Center Drive

Rockville, MD 20850

schiffmm@mail.nih.gov

Resumen

Para este homenaje a Mario Sideri, hemos hecho un análisis de algunos de los problemas actuales de la colposcopia, muchos de los cuales estábamos investigando con él. El análisis se enfoca en el impacto de la prueba del VPH en los exámenes de detección de cáncer de cuello uterino, más específicamente, en la práctica de la colposcopia como el procedimiento diagnóstico más importante en los programas de detección de cáncer de cuello uterino. Los temas incluyen los cambios en la población de mujeres referidas a colposcopia, la evolución de los puntos de vista sobre la impresión colposcópica, los distintos abordajes a biopsias dirigidas y al azar, problemas en la enseñanza de la colposcopia mediante el uso de imágenes estáticas, y el desarrollo de recursos para la colposcopia y técnicas simplificadas de inspección visual.

Palabras clave: cuello uterino, exámenes de detección, colposcopia, VPH

La colposcopia y las biopsias dirigidas siguen siendo los procedimientos diagnósticos más importantes en la detección de cáncer de cuello uterino. Pero los exámenes de detección de cáncer cervical están cambiando debido a los avances en el conocimiento de la carcinogénesis de cuello uterino, y por lo tanto en la era del virus del papiloma humano (VPH) se garantiza el escrutinio de la práctica de la colposcopia.

Los programas convencionales de exámenes de detección de cáncer de cuello uterino por lo general cuentan con las siguientes etapas: 1) *exámenes de detección*: exámenes de detección periódicos en la población general para identificar a aquellas mujeres en riesgo; 2) *manejo inicial de resultados anormales de la prueba de detección*: colposcopia y biopsia de mujeres con anomalías evidentes en los exámenes de detección (por ejemplo, lesiones de alto o bajo grado), o intensificación en la reiteración de citologías/ pruebas del VPH a ciertas mujeres con resultados ambiguos (por ejemplo, ASC-US); 3) *manejo post-colposcopia*: tratamiento del cáncer o precáncer detectados en la biopsia colposcópica, o intensificación de los exámenes en mujeres sin cáncer o lesiones precancerosas (al menos inicialmente); y 4) *manejo post-tratamiento*: seguimiento de las mujeres tratadas (1-4). A pesar de que los protocolos de los exámenes de detección, triaje, manejo post-colposcopia, e incluso manejo post-tratamiento evolucionan basados en los nuevos conocimientos sobre VPH y la carcinogénesis cervical, la colposcopia en sí ha cambiado muy poco. Sigue siendo una estimación con guía visual de la severidad de la patología cervical, con biopsia de las lesiones que se sospecha representan cáncer o precursores

del cáncer. De algún modo, la colposcopia se ha quedado atrás en comparación con los avances tecnológicos relacionados con el VPH, que prometen modernizar los programas de detección de cáncer de cuello uterino. Vamos a analizar algunos de estos temas, que fueran de gran interés para nuestro colega Mario Sideri, a quien dedicamos el presente manuscrito (5-10). Los comentarios son generales, pero se refieren particularmente al escenario en los EE.UU. Por lo tanto, no hablamos sobre temas como la colposcopia de detección.

La prueba del VPH se ha introducido de manera creciente en los principales programas de detección de cáncer de cuello uterino y en el manejo de anomalías en las pruebas de detección (11;12). El VPH es causa obligatoria en la mayoría de los cánceres cervicales. La infección por VPH es el primer paso en una progresión de varios pasos hacia el cáncer de cuello de útero. Por lo tanto, los programas de detección basados en el VPH permiten detectar las lesiones más precozmente que la citología. Debido a este cambio en los protocolos de detección y triaje, la población de mujeres referidas a colposcopia está cambiando. La colposcopia fue diseñada originalmente para el diagnóstico de cáncer y de lesiones precancerosas severas que requerían de tratamiento. Estas lesiones relativamente raras y muy severas son casi universalmente VPH-positivas y evidentes en la colposcopia, pero no constituyen la mayoría de los exámenes en la actualidad. Las anomalías leves constituyen la mayor parte de las colposcopias. Muchas de las derivaciones en el sistema Bethesda, que es relativamente común, y que se producen como resultado de células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASC-US) o la lectura análoga de discariosis limítrofe, nunca progresarán hacia un cáncer cervical. El

triaje de estos hallazgos citológicos equívocos mediante la prueba del VPH para determinar la necesidad de una colposcopia inmediata, ha demostrado ser una opción rentable. Sin embargo, ahora estamos entrando en una era donde la prueba del VPH está siendo utilizada o propuesta como principal método de detección debido a su alta sensibilidad para la detección de cáncer y precáncer (13-15). En contraste con la citología, la no-especificidad de la prueba del VPH resulta de pruebas positivas de VPH de alto riesgo que son infecciones benignas cuya resolución se producirá sin necesidad de intervención. Dichas infecciones benignas son incluso más comunes que los hallazgos citológicos equívocos. Por lo tanto, si referimos de inmediato a todas las mujeres VPH positivas a una colposcopia, el colposcopista se vería inundado de solicitudes de exámenes no productivos. De ahí la necesidad incluso más seria de un triaje de los resultados positivos en los exámenes de detección (4). El espectro de lesiones más precoces e imperceptibles que detectan las pruebas positivas de VPH en comparación con las anomalías en la citología hace que la técnica visual de la colposcopia sea aún más cuestionable. Todavía no se ha determinado el mejor método de triaje para mujeres VPH positivas. Las pautas actuales en los EE.UU. recomiendan que aquellas mujeres que presenten resultados positivos en dos pruebas consecutivas de VPH sin anomalías citológicas sean referidas a colposcopia (11). Como consecuencia, en la era del VPH, la práctica de la colposcopia se ha convertido en un desafío mayor aún debido a que más lesiones precoces que no son detectadas por la citología necesitan ser evaluadas en la colposcopia.

A pesar de que la población cambiante de personas referidas presenta incluso más desafíos diagnósticos, el instrumental básico y los reactivos de la colposcopia continúan siendo los mismos (16). El instrumental clásico sigue siendo estándar (más adelante hablaremos sobre los auxiliares de la colposcopia). Todavía sigue siendo fundamental el uso de ácido acético con cierto uso de la solución Lugol para resaltar las lesiones. Se ha demostrado que el ácido acético tiene sensibilidad para detectar el cáncer y precáncer. Es decir, las lesiones serias casi siempre son acetoblancas, pero el cambio es no-específico (17). Las propiedades diagnósticas de la tinción de Lugol se han investigado en menor grado. Los marcadores tópicos más específicos podrían ayudar a resaltar las lesiones cervicales precancerosas en la colposcopia, pero en estos momentos y a pesar de que activamente se investigan posibilidades, no se vislumbra ninguna tinción revolucionaria.

Dejando de lado el instrumental y los reactivos, la práctica de la colposcopia está bajo revisión, pero no existe un consenso sobre cómo mejorarla. Cuando se trata el tema de la práctica de la colposcopia, cabe mencionar que la colposcopia cumple con dos funciones discretas: la estimación de la severidad de la enfermedad cervicovaginal subyacente (impresión colposcópica) y la determinación de la distribución de las biopsias. Por último, como resultado de la colposcopia se toman decisiones en cuanto a tratamiento, las cuales pueden basarse en la impresión colposcópica o en los resultados de la biopsia en el marco de los resultados de las pruebas de detección y triaje y la historia médica previa. Lo que es más importante, las estrategias utilizadas para la confirmación de una lesión precancerosa en la colposcopia difieren significativamente en distintos escenarios, lo que sugiere que existe una falta de evidencia sólida para cualquiera de las estrategias.

Para hablar primero sobre la impresión colposcópica: en evaluaciones formales no se ha podido comprobar que la colposcopia, tal como se lleva a cabo habitualmente, sea particularmente reproducible o precisa. La impresión colposcópica se deriva por lo general de una evaluación basada en criterios de las lesiones visibles. Los criterios utilizados han cambiado. Los criterios de Reid, incluido el estudio de factores como color, márgenes y aspectos de la vascularidad de la lesión, se han enseñado ampliamente en los EE.UU (16). El índice sueco fue desarrollado para modificar algunos de los criterios de Reid y para expandir los criterios para incluir el tamaño de la lesión (18;19). La evidencia para la discriminación de riesgo de cáncer que ofrece la impresión colposcópica es muy heterogénea. Una impresión colposcópica normal, que no resultaría en la realización de biopsias, por lo general se considera que representa ausencia de lesiones cervicales precancerosas, pero el valor predictivo negativo de esta prueba tiene sus imperfecciones. La clasificación de las impresiones colposcópicas anormales (por ejemplo bajo grado en contraste con alto grado) no es precisa ni particularmente reproducible.

Recientemente, la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC), publicó nueva terminología para la colposcopia (5). La nueva terminología incluye varios signos colposcópicos nuevos y pone énfasis en la evaluación de la ubicación de la lesión, lo que está íntimamente relacionado con los tipos y dimensiones de los tratamientos de escisión. La evaluación formal de la reproducibilidad y precisión de este nuevo sistema para la determinación de la presencia o riesgo de cáncer/precáncer todavía continúa.

Un papel importante de la colposcopia es el de determinar el sitio para la toma de biopsias con el fin de diagnosticar el estado de enfermedad subyacente. El diagnóstico histológico de la enfermedad cervical (que en sí no es perfecto) siempre incluye cualquier error en la distribución de las biopsias. Los protocolos para la toma de biopsias continúan variando dependiendo del colposcopista, y la elección de protocolos es realmente controversial. En su nivel más simple, los problemas técnicos como tipo de fórceps y tamaño de la biopsia no están estandarizados. Pero el principal problema es lejos cuántas biopsias tomar y cómo seleccionar los sitios de toma. Existen por lo menos tres técnicas que se proponen predominantemente: por lo general, biopsia de la lesión de peor apariencia, biopsia de distintas lesiones acetoblancas, y estrategias que involucran biopsias al azar en los cuatro cuadrantes de epitelios de apariencia normal (20;21). Dichas estrategias se presentan en orden decreciente de confiabilidad en cuanto a la capacidad del colposcopista de determinar visualmente la peor enfermedad real. Una limitación importante de muchos estudios que evalúan las distintas técnicas para la detección de lesiones cervicales precancerosas es el problema de la verificación de preferencias: Por ejemplo, si un estudio evalúa la toma de una sola biopsia, es decir, sólo evalúa los puntos finales de la enfermedad basándose en una única biopsia. A menos de que hubiese un seguimiento posterior, las enfermedades que esta estrategia pasa por alto, no serán detectadas. Como resultado, se sobreestima el desempeño de una única biopsia para detectar las lesiones precancerosas predominantes.

Muchos estudios sugieren que la utilización de criterios visuales para la identificación de las peores lesiones de cuello uterino, representan un desafío incluso para aquellos

colposcopistas más experimentados (22;23). Hemos observado que muy rara vez existen lesiones precancerosas en epitelios totalmente normales, sin lesiones acetoblancas, lo que limita el valor de las biopsias al azar (23). Un estudio longitudinal de mujeres con anomalías leves e impresiones colposcópicas normales respaldó lo anterior, mostrando un bajo grado de NIC3 en el transcurso de varios años (24). Pero incluso las lesiones acetoblancas más leves pueden representar lesiones precancerosas (incluido el diagnóstico histológico de NIC3) y la sensibilidad de la colposcopia aumenta considerablemente cuando se toman múltiples biopsias de lesiones acetoblancas en lugar de una sola biopsia de la "peor" lesión (17;23). Recientemente demostramos que la mayor sensibilidad obtenida mediante el uso de múltiples biopsias dirigidas es consistente en los estratos de riesgo importantes como la derivación a citología y el estatus VPH, pero también pusimos de manifiesto que el rendimiento absoluto de la enfermedad difiere en gran medida dependiendo del riesgo anterior (23). En conjunto, estos datos permiten la adaptación de los protocolos de colposcopia-biopsia de acuerdo a la edad, resultado citológico y estatus VPH de cada mujer. A pesar de que cada vez hay más evidencia que respalda que la toma de múltiples biopsias de lesiones acetoblancas es un método efectivo para mejorar la detección de lesiones cervicales precancerosas, la confirmación de la mejor estrategia para la toma de biopsias colposcópicas y su promulgación como norma internacional, continúa siendo un problema importante.

Otro tema de controversia en la colposcopia es el valor de las tomas endocervicales, en particular el curetaje endocervical (CEC). Existe información válida que demuestra una ganancia marginal mínima en la sensibilidad para la detección de lesiones precancerosas

en mujeres más jóvenes una vez que se toman las biopsias ectocervicales. Pero, para mujeres mayores (o en el caso de visualización inadecuada de la zona de transformación), el use del CEC tiene mayor aceptación (25). Algunos profesionales agregan el CEC de manera rutinaria a las biopsias ectocervicales, quizás debido a una preocupación particular en cuanto a lesiones glandulares de difícil detección, mientras que otros raramente lo hacen. En general, se necesitarían ensayos al azar para responder a esta pregunta, dado que las lesiones precancerosas restringidas al canal endocervical son relativamente poco comunes. Sin embargo, sabemos que no existen planes para iniciar tal investigación.

Sin importar el protocolo de colposcopia-biopsia seleccionado, continúa siendo un problema el tema de cómo investigar, enseñar y evaluar la colposcopia. Los patólogos pueden intercambiar portaobjetos y, de manera similar, es común confiar en las colpofotografías, es decir imágenes estáticas, para la enseñanza y evaluación de los colposcopistas (26). Con los equipos modernos, las imágenes estáticas pueden ser extremadamente claras y realistas. Sin embargo, las imágenes estáticas no pueden mostrar los cambios dinámicos en respuesta a la absorción de ácido acético. Esto se suma al problema obvio de visualización incompleta del epitelio dentro del canal endocervical, en especial a medida que la mujer envejece. Las imágenes se usan ampliamente para la enseñanza de la colposcopia y ciertamente representan una amplia gama de anomalías cervicales. Los videos de colposcopias y el "aprendizaje" directo en las clínicas pueden superar las limitaciones de las imágenes estáticas, pero son mucho más difíciles de estandarizar, difundir y enseñar a una población mayor de colposcopistas en entrenamiento.

Se ha investigado ampliamente sobre los recursos para colposcopistas e incluso se han presentado solicitudes formales para la aprobación de su uso clínico y comercial (27). Hasta la fecha, ninguno ha demostrado ser particularmente útil a pesar de los análisis sofisticados de imágenes de espectro invisible o corriente eléctrica. No se ha podido resolver el tema de la distinción precisa entre lesión precancerosa y metaplasia atípica. Un esfuerzo reciente se basa en la sensibilidad y la dinámica del blanqueamiento con ácido acético, pero todavía necesita demostrarse que sea una herramienta clínica viable (28). Otra tecnología interesante para su uso en la colposcopia es la microendoscopia de alta resolución, una técnica que mediante el uso de un catéter evalúa la severidad de la lesión al hacer un análisis en tiempo real de las características celulares y nucleares. Esta técnica está siendo evaluada para su uso en escenarios de bajos y altos recursos (29).

El resultado neto de la falta de precisión en la colposcopia es que da como resultado una estratificación de riesgo incorrecta, y en muchos casos, no puede confiarse plenamente en un examen ya sea positivo o negativo. Como corolario, un problema contemporáneo de importancia es la gran proporción de mujeres a quienes en la colposcopia no se les identifican lesiones precancerosas que requieren tratamiento, pero cuyos perfiles de riesgo, basados en resultados de exámenes anteriores excluye su regreso a exámenes rutinarios de detección. Las mujeres regresan frecuentemente a las clínicas de colposcopia, con una serie de reiterados exámenes con un costo social significativo y efectos psicológicos negativos. Este problema puede empeorar cuando aumenta el porcentaje de mujeres referido debido a la persistente positividad de la prueba del VPH

(más que a los hallazgos citológicos anormales). De alguna manera necesitamos incrementar la sensibilidad del procedimiento colposcópico, que dé como resultado mayor confiabilidad de los exámenes/biopsias negativos, permitiendo el alta del monitoreo colposcópico. La toma de una mayor cantidad de biopsias de incluso lesiones acetoblancas leves, puede aparentemente incrementar la sensibilidad colposcópica. Mejorar la distribución de las biopsias en la peor lesión del cuello uterino podría lograr el mismo nivel de seguridad con una menor cantidad de biopsias, pero en la actualidad, no existe una estrategia cierta que pueda lograrlo. Por otro lado, debido a que la sensibilidad de la colposcopia no es perfecta, cuando el valor predictivo positivo de ciertas combinaciones de resultados en los exámenes es muy alto, es posible que se indique el tratamiento sin importar los hallazgos colposcópicos o los resultados de la biopsia. Un ejemplo podría ser una mujer con VPH16 persistentemente positivo y citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Una colposcopia normal en este contexto muy probablemente representa un error en el diagnóstico de lesión precancerosa incipiente.

El procedimiento de la colposcopia no es perfecto, pero de ningún modo es inútil, como algunas personas sugieren. En efecto, continúa siendo legalmente el estándar de referencia para el diagnóstico de cáncer/precáncer de cuello uterino. Debido a que los colposcopios son costosos y que no están disponibles en todas partes, existe un extenso historial de intentos de reemplazo de este procedimiento por un procedimiento menos costoso y más fácil de utilizar. La cervicografía (evaluación off-site de una imagen estática) y la especuloscopia (mediante el uso de una fuente especial de luz azul-blancuecina) ya son de interés histórico. Sin embargo, la inspección visual con ácido

acético (IVAA), representa un tema muy actual (30). La IVAA ha sido recomendada por ciertos grupos prominentes como una opción de detección o triaje. A veces se utilizan protocolos de detección y tratamiento sin confirmación histológica. Sin embargo, la IVAA tiene muchos problemas en común con la colposcopia, con la desventaja adicional de menor magnificación y por lo general menor entrenamiento. Su papel está más allá de esta discusión, pero la IVAA produce un estimado altamente incorrecto del riesgo de cáncer de cuello uterino y sólo nos queda esperar que sea eventualmente reemplazada por un método más preciso.

Conclusión

En el futuro inmediato la colposcopia o un procedimiento derivado continuarán siendo un paso intermedio importante en la mayoría de los programas de detección de cáncer de cuello uterino. El Dr. Mario Sideri pertenecía a un pequeño grupo de médicos investigadores activamente involucrados en la evaluación y mejora de este importante procedimiento clínico. Fue una persona clave alentando a personas con opiniones distintas y a menudo encontradas sobre las prácticas de la colposcopia y haciendo que trabajasen en conjunto en pos de una causa común, la de mejorar la enseñanza y la práctica de la colposcopia. Necesitamos poner más atención en esta área, y sentimos profundamente su pérdida.

Reference List

- (1) Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del MA, Sani C, De MLet al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):168-76.
- (2) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
- (3) Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):368-83.
- (4) Wentzensen N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2013;14(2):107-9.
- (5) Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(3):290-5.
- (6) Bucchi L, Cristiani P, Costa S, Schincaglia P, Garutti P, Sassoli de BPet al. Rationale and development of an on-line quality assurance programme for colposcopy

in a population-based cervical screening setting in Italy. *BMC Health Serv Res* 2013;13:237.

- (7) Cristiani P, Costa S, Schincaglia P, Garutti P, de Bianchi PS, Naldoni C et al. An online quality assurance program for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy: results on colposcopic impression. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18(4):309-13.
- (8) Maggi R, Zannoni E, Giorda G, Biraghi P, Sideri M. Comparison of repeat smear, colposcopy, and colposcopically directed biopsy in the evaluation of the mildly abnormal smear. *Gynecol Oncol* 1989;35(3):294-6.
- (9) Sideri M, Schettino F, Spinaci L, Spolti N, Crosignani P. Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer* 1995;76(9):1601-5.
- (10) Sideri M, Spolti N, Spinaci L, Sanvito F, Ribaldone R, Surico N et al. Interobserver variability of colposcopic interpretations and consistency with final histologic results. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8(3):212-6.
- (11) 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(3):147-72.

- (12) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman Met al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
- (13) Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):880-90.
- (14) Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen Net al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8).
- (15) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AMet al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
- (16) Mayeaux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook & Atlas*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

- (17) Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13(3):137-44.
- (18) Strander B, Ellstrom-Andersson A, Franzen S, Milsom I, Radberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(10):1013-7.
- (19) Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P. The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(4):301-5.
- (20) Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):430-4.
- (21) Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(3):180-8.
- (22) Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):264-72.

- (23) Wentzensen N, Walker J, Gold MA, Smith K, Zuna RE, Mathews Cet al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):83-9.
- (24) Kelly RS, Walker P, Kitchener H, Moss SM. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG* 2012;119(1):20-5.
- (25) Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):481-9.
- (26) Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):833-40.
- (27) Alvarez RD, Wright TC. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):281-9.
- (28) Wade R, Spackman E, Corbett M, Walker S, Light K, Naik Ret al. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix--DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(8):1-vi.

- (29) Pierce MC, Guan Y, Quinn MK, Zhang X, Zhang WH, Qiao Y et al. A pilot study of low-cost, high-resolution microendoscopy as a tool for identifying women with cervical precancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(11):1273-9.
- (30) WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.