

Distribución de genotipos de virus papiloma humano de alto riesgo en mujeres y hombres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana, Chile

Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in women and men attended in a private healthcare network in the Metropolitan Region, Chile

Cecilia Tapia⁴, Marcia Campos¹, Nadia Pozas¹, Antonia Sardá² y Kenneth Walker³

¹Clínica Dávila.

²Laboratorio de especialidad Omesa-Dávila.

³Alatheia.

⁴Laboratorio Clínico Bionet.

Sin fuente de financiamiento.

Conflictos de interés: Kenneth Walker, uno de los autores es Asesor Médico-Científico de la empresa Alatheia SPA, representante exclusivo en Chile de la marca Seegene (Seúl, Korea). El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

Recibido: 10 de agosto de 2023 / segunda versión: 3 de noviembre de 2023 / Aceptado: 9 de noviembre de 2023

Resumen

Introducción: La infección persistente por genotipos de virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) es la principal causa del cáncer cérvico-uterino en todo el mundo. Los genotipos 16 y 18 están asociados a la progresión hacia el cáncer de cuello uterino; sin embargo, otros genotipos también presentan alto riesgo oncogénico. Existe escasa evidencia respecto a la distribución de genotipos VPH-AR en la población nacional, siendo un tema que debiese ser abordado en el contexto de un creciente aumento de la inmigración e implementación del programa de inmunización en Chile desde 2015. **Objetivo:** Dar a conocer la distribución de genotipos de VPH-AR detectados en pacientes de ambos sexos, atendidos en la red de atención privada de Clínica Dávila de Santiago, entre los años 2014 y 2021. **Metodología:** Se estudiaron muestras genitales y anales provenientes de 3.642 pacientes, incluyendo ambos sexos. La genotipificación fue realizada mediante reacción de la polimerasa en cadena (RPC) en tiempo real (HPV Anyplex™ II HPV28 detection, Seegene, Korea). **Resultados:** La distribución global de genotipos en mujeres (porcentaje) fue: 16 (14,34%) - 31 (6,20%) - 39 (5,94%) - 58 (5,94%) - 51 (5,68%) - 53 (5,64%) - 52 (5,30%) - 56 (5,27%) - 68 (5,19%) - 66 (4,97%) - 18 (3,36%) - 59 (3,29%) - 73 (2,80%) - 35 (2,54%) - 45 (2,13%) - 33 (1,53%) - 82 (1,38%) - 26 (0,49%) y 69 (0,41%). En hombres fue: 16 (8,52%) - 58 (4,39%) - 51 (8,44%) - 26 (0,42%) - 18 (3,21%) - 52 (4,47%) - 39 (5,40%) - 53 (4,56%), 33 (1,69%) - 35 (2,03%) - 73 (2,19%) - 69 (0,59%) - 45 (2,11%) - 59 (4,22%) - 68 (3,04%) - 66 (3,04%)

Abstract

Background: Persistent infection by high-risk human papillomavirus (HR-HPV) genotypes is the main cause of cervical cancer worldwide. Genotypes 16 and 18 are associated with progression to cervical cancer, however other genotypes also present high oncogenic risk. There is little evidence regarding the distribution of HR-HPV genotypes in the national population, being an issue that should be addressed in the context of a growing increase in immigration and implementation of the immunization program in Chile since 2015. **Aim:** To show the distribution of HR-HPV genotypes detected in women and men, attended at the private care network of Clínica Dávila, Santiago City, between 2014 and 2021. **Methods:** Genital and anal samples from 3,642 patients were studied, including both sexes. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) (HPV Anyplex™ II HPV28 detection, Seegene, Korea). **Results:** The global distribution of genotypes in women (percentage) was: 16 (14.34%) - 31 (6.20%) - 39 (5.94%) - 58 (5.94%) - 51 (5.68%) - 53 (5.64%) - 52 (5.30%) - 56 (5.27%) - 68 (5.19%) - 66 (4.97%) - 18 (3.36%) - 59 (3.29%) - 73 (2.80%) - 35 (2.54%) - 45 (2.13%) - 33 (1.53%) - 82 (1.38%) - 26 (0.49%) and 69 (0.41%). In men was: 16 (8.52%) - 58 (4.39%) - 51 (8.44%) - 26 (0.42%) - 18 (3.21%) - 52 (4.47%) - 39 (5.40%) - 53 (4.56%), 33 (1.69%) - 35 (2.03%) - 73 (2.19%) - 69 (0.59%) - 45 (2.11%) - 59 (4.22%) - 68 (3.04%) - 66 (3.04%)

Correspondencia a:

Cecilia Tapia Paredes.
cvtapiap@gmail.com

(4,47%) - 39 (5,40%) - 53 (4,56%) - 33 (1,69%) - 35 (2,03%), 73 (2,19%) - 69 (0,59%) - 45 (2,11%) - 59 (4,22%) - 68 (3,04%) - 66 (5,06%) - 31 (4,64%) - 56 (4,81%) y 82 (1,10%). *Conclusiones:* La distribución de los genotipos de VPH fue concordante con estudios previos nacionales. Se observó una tendencia a la reducción del genotipo 16 en el tiempo, lo cual podría relacionarse a la vacunación, implementada en los últimos años en Chile. Destaca que otros genotipos de VPH-AR tuvieron una alta frecuencia en la población estudiada por lo que sería recomendable evaluar la pesquisa ampliada de genotipos de VPH-AR para valorar el riesgo oncogénico, con fines diagnósticos y terapéuticos.

Palabras clave: virus papiloma humano, VPH, genotipificación, prevalencia, alto riesgo, Chile.

(5,06%) - 31 (4,64%) - 56 (4,81%) and 82 (1,10%). *Conclusions:* The distribution of HPV genotypes was consistent with previous national studies. A tendency to reduce genotype 16 over the years was observed, which could be related to the vaccination, implemented in recent years in Chile. It is remarkable that other HR-HPV genotypes had a high frequency in the population studied, so it would be advisable to evaluate an expanded screening for HR-HPV genotypes to assess the oncogenic risk, for diagnostic and therapeutic purposes.

Keywords: human papilloma virus, HPV, genotyping, prevalence, high risk, Chile.

Introducción

La infección por virus papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y principal agente causal del cáncer cérvico-uterino (CaCu), encontrándose en 99,7% de los casos¹⁻³. Si bien el VPH infecta tanto a mujeres como a hombres², se ha catalogado al hombre como *vector silencioso* de este microorganismo, ya que, a pesar de jugar un papel importante en la transmisión del virus, solo 1% de ellos experimenta algún signo o síntoma clínico⁴.

En las pacientes de sexo femenino, el cáncer cervicouterino (CaCu) sigue siendo un problema de salud pública en Chile. Es fundamental mantenerlo bajo control a través de un programa de prevención, pesquisa y tratamiento de alta cobertura⁵ direccionado por una vigilancia constante y eficiente basado en la evidencia local.

Existe evidencia que relaciona al genotipo 16 con 54,6% de los casos de CaCu universalmente; al genotipo 18 con 15,8% y a los tipos 31, 33, 45 y 58 con 15% entre estos tres genotipos^{6,7} (Figura 1).

Sin embargo, a nivel nacional, existen pocos estudios de prevalencia⁸, lo que dificulta la determinación del verdadero riesgo por genotipo en nuestro país. Los escasos estudios que hay, demuestran que el perfil de prevalencia de los genotipos en Chile difiere del de otros países y que los genotipos más presentes en las biopsias de lesiones de alto grado y carcinomas, aparte del 16, son los genotipos 31 - 33 - 35 - 52 - 53 y 58 por sobre los otros VPH-AR⁸⁻¹¹.

En un estudio de Ferreccio y cols., publicado en el año 2004; que consideró 1.038 mujeres atendidas en la comuna de La Pintana (Santiago, Chile), los genotipos de VPH-AR prevalentes, en orden decreciente, fueron: 16 - 56 - 31 - 58 - 59 - 18 y 52, que representaron 82,8% de las infecciones únicas y 75,5% del total de infecciones¹². En otro estudio similar, de Balanda y cols., con muestras recolectadas entre los años 2014 y 2015, de mujeres de la zona norte y centro del país, los cuatro genotipos de VPH-AR predominantes fueron: 16 - 66 - 51 y 59, con prevalencias de 2,8 - 1,4 - 1,2 y 12%, respectivamente¹³.

De esta manera, surge la necesidad de aportar al conocimiento de la enfermedad a través de estudios de prevalencia¹⁴⁻¹⁸.

Factores como la inmigración, cambios en los hábitos sexuales y la implementación de los programas de inmunización, podrían modificar

el contexto epidemiológico en el que se desarrolla la enfermedad y reafirman la necesidad de una monitorización constante.

En el año 2015, se incorporó al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) la vacuna tetravalente (genotipos 16, 18, 6 y 11) en niñas escolares y luego, en 2018 en varones de similar edad. Si bien la vacunación otorga protección frente al CaCu, abarca solo algunos genotipos y no la totalidad de los VPH-AR.

Por otra parte, el VPH en hombres también implica un riesgo, ya que, además de su condición de vector, se asocia a neoplasia intraepitelial del pene (NIP), neoplasia intraepitelial anal (NIA) y una variedad de carcinomas escamosos¹⁹. En un estudio de Dunne y cols., se describe una prevalencia del VPH entre 1,3 y 72,9% en población masculina¹⁹.

El presente estudio muestra la distribución por sexo de los VPH-AR y en los años, a partir de datos obtenidos por genotipificación con RPC en tiempo real, en muestras genitales y anales de pacientes de sexo femenino y masculino, atendidos en la red de salud privada de Clínica Dávila, en Santiago, Región Metropolitana, con la intención de aportar información útil al conocimiento de la enfermedad.

Objetivo

Dar a conocer la distribución de los VPH-AR detectados en pacientes de sexo femenino y masculino atendidos en la red de atención privada de Clínica Dávila entre los años 2014 y 2021.

Métodos

Se recolectaron los resultados de muestras provenientes de pacientes de ambos sexos, atendidos en la red privada de tomas de muestras de Clínica Dávila, los que fueron anonimizados y centralizados para su posterior análisis. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Dávila.

El tamaño de la muestra correspondió a 3.642 pacientes, 2.509 de sexo femenino y 1.133 de sexo masculino. No hubo restricciones etarias, ni relacionadas a eventos quirúrgicos (como histerectomías) o al estado de vacunación VPH.

Las muestras de pacientes de sexo femenino fueron obtenidas del cuello uterino y en el caso de los pacientes de sexo masculino, fueron

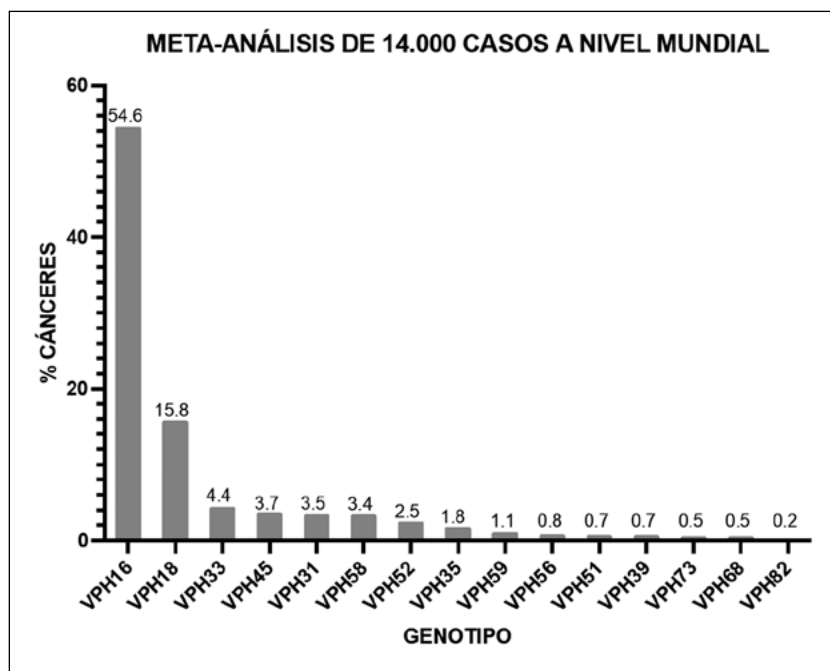


Figura 1. Se muestran los porcentajes de cánceres cervicouterinos atribuibles a cada genotipo a nivel mundial. Adaptado de Combes, J.-D., Guan, P., Franceschi, S., & Clifford, G. M. (2015). Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types: Carcinogenicity of rare HPV types. *J Inter Cancer*, 136 (3): 740-2.

muestras en su mayoría uretrales y en menor medida, anales. La toma de muestra se tomó en medio de transporte Stuart líquido y las muestras fueron almacenadas entre 2-8°C hasta su procesamiento, en un tiempo no mayor a 7 días.

El estudio fue principalmente de carácter transversal, ya que 97,7% de los casos eran nuevos pacientes.

El análisis de las muestras se realizó por la técnica de reacción de la polimerasa (RPC) en cadena en tiempo real. La extracción del ADN viral se realizó en la plataforma STARlet IVD (Seegene, Korea) y NIMBUS (Seegene, Korea) con los kits de extracción STARMag 96 X 4 Viral DNA/RNA 200c (Seegene, Korea). La amplificación, detección y genotipificación se realizó con el kit Anyplex II HPV28™ (Seegene, Korea) en el termociclador CFX96 Dx (Bio-Rad, EE. UU). Los resultados fueron visualizados a través del software Seegene Viewer (Seegene, Korea) y luego, exportados para su análisis.

El kit Anyplex II HPV 28™, tipifica individualmente 19 genotipos de VPH-AR (incluyendo los 14 genotipos de VPH-AR consenso) y otros nueve genotipos VPH de bajo riesgo y permite semi-cuantificar la carga viral. Este kit ha sido recomendado por la Sociedad Europea de Ginecología²⁰, y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica

y la de Enfermedades Infecciosas²¹, cumpliendo con las métricas de validación del consenso internacional para las pruebas basadas en ADN para VPH²⁰⁻²². También ha sido utilizado como método de tamizaje y tiene una sensibilidad para NIE III de 98,8% y especificidad del 91,5%²².

El análisis y los gráficos se realizaron mediante el software Microsoft Excel (Microsoft Corporation, EE. UU) y GraphPad Prism 9.0 (Dotmatics, U.S.A.).

Resultados

El porcentaje de positividad global promedio obtenido para ambos sexos fue cercano a 50%, siendo mayor en hombres (60%) (Figura 2).

La distribución de los genotipos para ambos sexos es similar, siendo preponderante el genotipo 16.

En pacientes de sexo femenino, la distribución de genotipos en las muestras analizadas, en orden decreciente, en porcentaje fue: 16 (14,34%) - 31 (6,20%) - 39 (5,94%) - 58 (5,94%) - 51 (5,68%) - 53 (5,64%) - 52 (5,30%) - 56 (5,27%) - 68 (5,19%) - 66 (4,97%) - 18 (3,36%) - 59 (3,29%) - 73 (2,80%) - 35 (2,54%) - 45 (2,13%) - 33 (1,53%) - 82 (1,38%) - 26 (0,49%) y 69 (0,41%).

En pacientes de sexo masculino, la prevalencia de los genotipos en las muestras analizadas, en orden decreciente en porcentaje, fue: 16 (8,52%) - 58 (4,39%) - 51 (8,44%) - 26 (0,42%) - 18 (3,21%) - 52 (4,47%) - 39 (5,40%) - 53 (4,56%) - 33 (1,69%) - 35 (2,03%) - 73 (2,19%) - 69 (0,59%) - 45 (2,11%) - 59 (4,22%) - 68 (3,04%) - 66 (5,06%) - 31 (4,64%) - 56 (4,81%) y 82 (1,10%) (Figura 3).

Los resultados de este estudio revelan una tendencia no significativa estadísticamente a la disminución progresiva de la prevalencia del genotipo 16 para ambos sexos en el periodo estudiado (Figura 4). Respecto al genotipo 18 ocurre una situación similar en pacientes de sexo femenino, no así en pacientes de sexo masculino (Figura 4).

Se observó que la distribución acumulada de los otros genotipos de alto riesgo, no-16/18, es superior a la acumulada para 16 y 18, siendo superior al 75% para ambos sexos (Figura 4).

Discusión

A través de este estudio se demuestra que la distribución institucional de genotipos de VPH-AR, responde a un perfil poblacional específico similar a estudios locales previos. Destaca que hubo genotipos de VPH-AR con mucho mayor prevalencia que el 18, teniendo algunos de estos, un potencial oncológico similar al del genotipo 16 y superior al del 18¹⁵ como, por ejemplo, el genotipo 31 que resultó de alta frecuencia en mujeres (Figura 3).

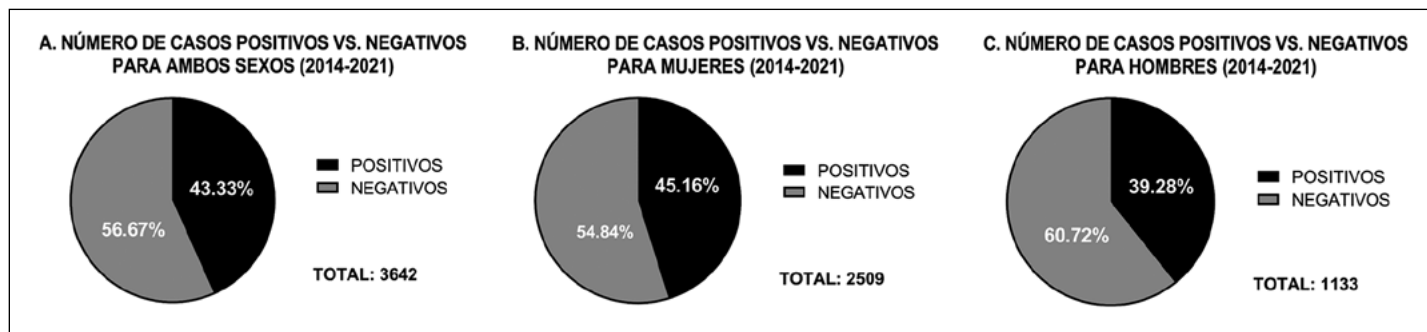


Figura 2. Se muestra la proporción entre casos positivos y negativos para VPH en el periodo 2014-2021 **A)** Para ambos sexos, **B)** Para pacientes de sexo femenino y **C)** Para pacientes de sexo masculino.

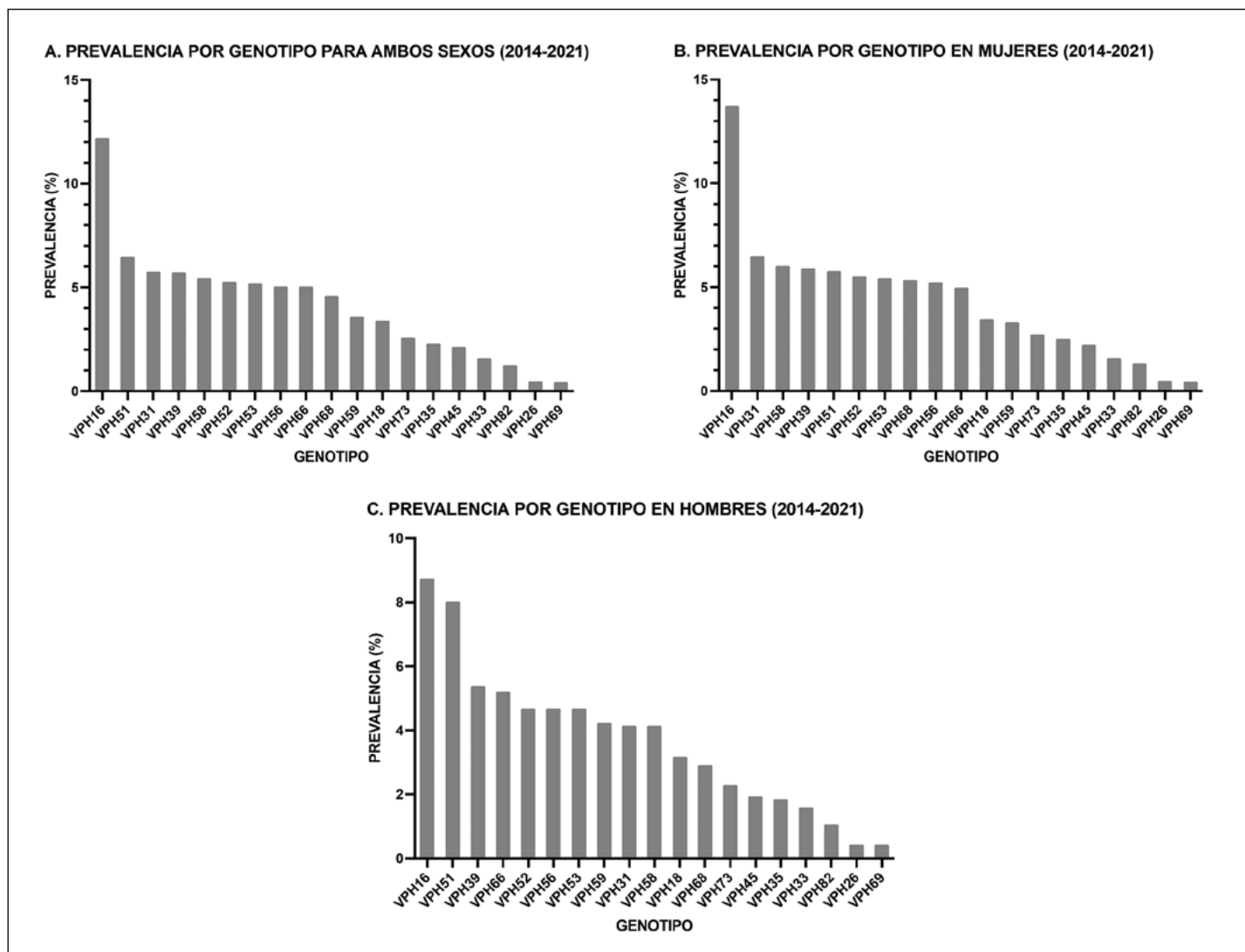


Figura 3. Se muestran las prevalencias en orden decreciente para cada genotipo de alto riesgo para el período 2014-2021 en muestras **A)** De pacientes de ambos sexos, **B)** De pacientes de sexo femenino y **C)** De pacientes de sexo masculino.

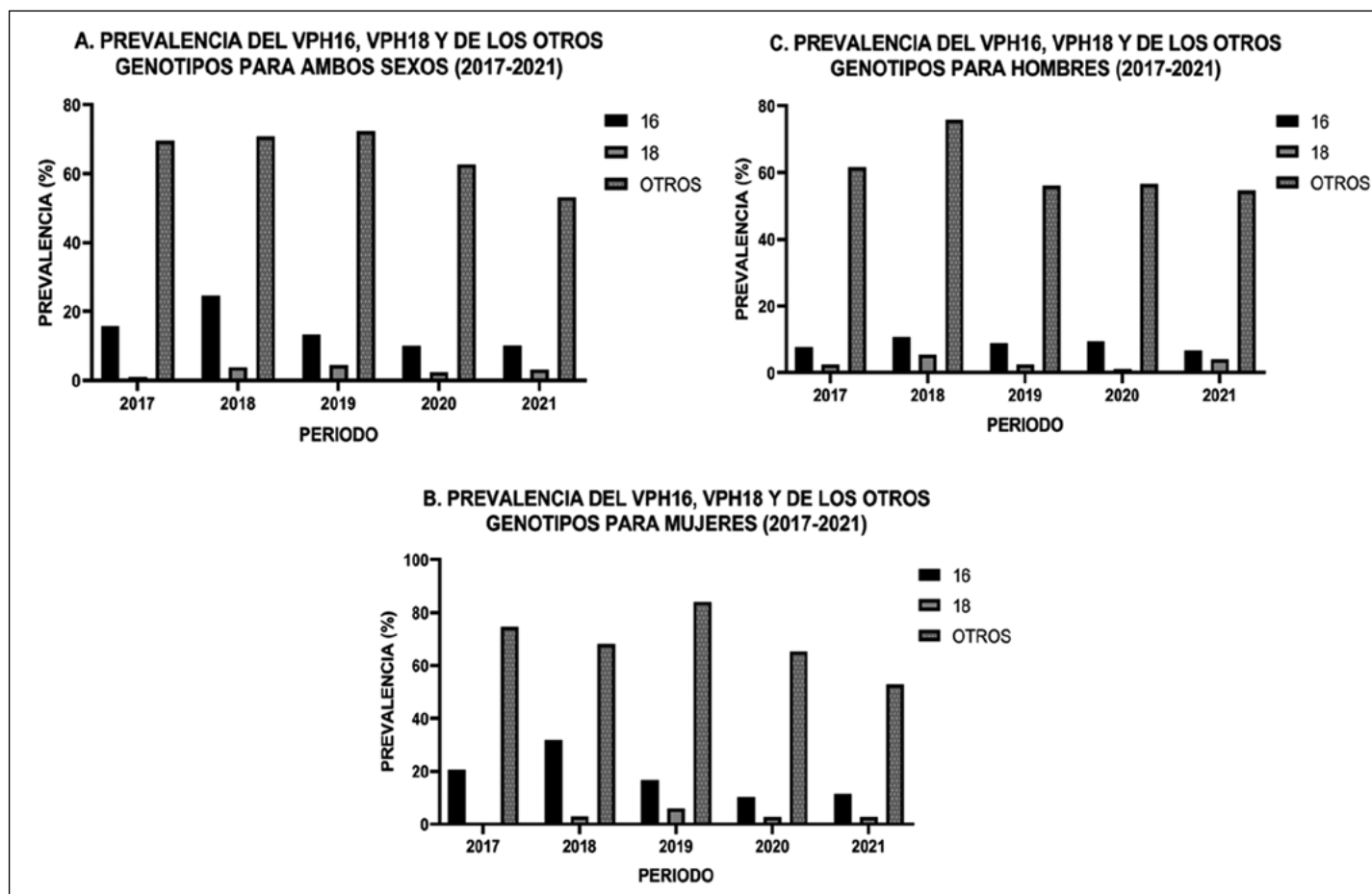


Figura 4. A) Prevalencia en ambos sexos de los genotipos agrupados en 16, 18 y otros genotipos de alto riesgo, donde este último está compuesto por los genotipos 58, 39, 51, 52, 53, 68, 56, 66, 18, 59, 73, 35, 45, 33, 82, 26 y 69 durante el período 2017-2021. B) Prevalencia en pacientes de sexo femenino y C) Prevalencia en pacientes de sexo masculino. Se omitieron los años 2014 al 2016 por ser comparativamente menos datos.

En base a estos resultados, sería importante abordar la detección de otros genotipos de alto riesgo en tamizaje actual en población femenina. En Chile se utiliza la guía clínica del cáncer cervicouterino (año 2015) basada en los lineamientos de la OMS. En esta guía se plantean algoritmos de estratificación de riesgo basados en resultados y se propone a la RPC como primera línea diagnóstica y la citología refleja como una técnica complementaria. Este planteamiento tiene contundente evidencia que lo respalda²⁵⁻²⁸. Sin embargo, el algoritmo se enfoca principalmente en los genotipos 16 y 18, con menos atención en los otros genotipos VPH-AR. Estos últimos se informan agrupados, en general; sin embargo, la evidencia demuestra que cada genotipo supone un riesgo oncogénico diferente^{15-18,29}. En este sentido, la caracterización de otros los genotipos de VPH-AR, además de los 16 y 18, en el tamizaje de rutina podría constituir un aporte significativo, para visualizar las fluctuaciones en la distribución de genotipos en el

contexto de un programa de vacunación, monitorizando genotipos emergentes^{30,31} e identificando infecciones persistentes por un mismo genotipo, entre otras variables que permiten tomar decisiones basadas en riesgo por sobre resultados.

Estudios como el presente, se complementan con estudios de genotipificación de VPH-AR desde biopsias de alto grado (NIEII y NIE III) y carcinomas para la identificación de los genotipos más riesgosos y abren una oportunidad de actualización en el ámbito de la prevención y control de la patología³²⁻³⁴.

Una revisión sistemática de 236 fuentes identificadas con 76 artículos completos recuperados publicada en el año 2020³² muestra evidencia que respalda la utilidad clínica de caracterizar otros genotipos de VPH-AR, además de los 16 y 18, lo cual podría ser costo-efectivo³². En un estudio de cohortes, de Li, X y cols., en 2022³⁵, se concluyó que la estrategia de manejo basada en el riesgo

que utiliza la genotipificación ampliada de los VPH-AR no sólo permite evaluar con precisión a las pacientes de sexo femenino con resultado positivo, sino que también reduce la cantidad de colposcopias necesarias para identificar lesiones de alto grado³⁵.

También es importante considerar la vigilancia de genotipos VPH en hombres, y su rol en la epidemiología local, por lo que constituye un tema que requiere ser estudiado en mayor profundidad.

Dado el alto porcentaje de genotipos de VPH-AR,

diferentes de los 16 y 18 en la población estudiada (Figura 4), se sugiere que una vigilancia local detallada y una eventual incorporación de la genotipificación ampliada, podrían ser un aporte en el diagnóstico y terapéutico para las patologías oncogénicas derivadas de la infección por VPH.

Agradecimientos: A Alatheia SpA, por el soporte técnico recibido por muchos años.

Referencias bibliográficas

- 1.- Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa J C, Sánchez R. Detection of human papilloma virus infection in men. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(2), 186-92. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000200009>.
- 2.- Burd E M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003; 16(1): 1-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.
- 3.- Mateos Lindemann ML, Sánchez Calvo JM, Chacón de Antonio J, Sanz I, Díaz E, Rubio MD, et al. Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: Importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes. *Adv Prev Med* [Internet]. 2011; 2011: 269468. Available from: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/269468>.
- 4.- Guzmán P, Ili C, Rifo P, Briceño G, Araya J, Villaseca M, Roa J C. Prevalence of human papillomavirus genital infection among male university students. *Rev Méd Chile*, 2008; 136(11): 1381-9. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872008001100003>.
- 5.- Ferreccio C. New strategies for the prevention and control of cervical cancer in Chile. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2018; 60(6): 713-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.21149/8577>.
- 6.- De Sanjose S, Quint W G, Alemany L, Geraets D T, Klaustermeier J E, Lloveras B, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8).
- 7.- Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Importance of HPV genotyping for the screening, therapy and management of cervical neoplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2012; 72(6): 507-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1314959>.
- 8.- Aedo A S, Melo A A, García P, Guzmán G P, Capurro I V, Roa S J C. Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. *Rev Méd Chile*, 2007; 135(2), 167-73. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872007000200004>.
- 9.- Melo A A, García M P, Capurro I V, Guzmán G P, Brebi M P, Ili G C, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres con adenocarcinoma cervical de la Región de La Araucanía-Chile. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27(4): 297-301. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182010000500001>.
- 10.- Melo A A, Montenegro H S, Hooper T, Capurro I V, Roa S J C, Roa E I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. *Rev Méd Chile*, 2003; 131(12): 1382-90. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872003001200004>.
- 11.- Melo A, Vásquez A M, Andana A, Matamala M, Pino T, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31(5): 542-48. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182014000500005>.
- 12.- Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Population-based prevalence and age distribution of human Papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2004; 13(12): 2271-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.2271.13.12>.
- 13.- Balanda M, Quiero A, Vergara N, Espinoza G, Martín HS, Rojas G, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014-2015. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2016; 205(6): 585-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-016-0473-y>.
- 14.- Valdivia L Isabel M, Aguayo G Francisco, Pruyas A Martha, Snijders Peter J. F, Corvalán R Alejandro, Ferreccio R Catterina. Human papillomavirus (HPV) genotypes in cervix uterine cancer patients in a public hospital and private clinic from Santiago, Chile. *Rev. Chilena. Infectol* 2010; 27(1): 11-15. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182010000100001>.
- 15.- Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM, New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2022] 2019; 28(11): 1816-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488417/>
- 16.- Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2016; 2: 112-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2016.05.004>.
- 17.- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 [citado el 26 de noviembre de 2022]; 97(14): 1072-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030305/>
- 18.- Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE, et al. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States: Influence of type-specific human papillomavirus infections. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 [citado el 26 de noviembre de 2022]; 135(3): 624-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226935/>
- 19.- Dunne E F, Nielson C M, Stone K M, Markowitz L E, Giuliano A R. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194(8): 1044-57. <https://doi.org/10.1086/507432>.
- 20.- Arbyn M, Gultekin M. 2020 ESGO list of HPV assays that can used for cervical cancer

- screening [Internet]. Esgo.org. [cited 2022 Nov 22]. Available from: https://www.esgo.org/media/2021/07/ESGOvalidatedHPVassays_Arbyn-Gultekin.pdf.
- 21.- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021; 27(8): 1083-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>.
- 22.- Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJF, van der Salm ML, Agard D, et al. Clinical validation of AnyplexTM II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* [Internet]. 2016; 76: 36-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.01.009>.
- 23.- Meijer CJLM, 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* [Internet]. 2009; 124(3): 516-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24010>.
- 24.- Oštrbenk A, Xu L, Arbyn M, Poljak M. Clinical and analytical evaluation of the Anyplex II HPV HR detection assay within the VALGENT-3 framework. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018; 56(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01176-18>.
- 25.- Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer C J L M, 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. J Int Du Cancer*, 2006; 119(5): 1095-101. <https://doi.org/10.1002/ijc.21955>.
- 26.- Petry K-U, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*, 2003 88(10): 1570-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600918>.
- 27.- Cox J T, Castle P E, Behrens C M, Sharma A, Wright T C Jr, Cuzick J, Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 184.e1-184.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.020>.
- 28.- Teixeira J C, Vale D B, Bragança J F, Campos C S, Discacciati M G, Zeferino L C. Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. *BMC Public Health*, 2020; 20(1): 576. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08688-4>.
- 29.- Combes J D, Guan P, Franceschi S, Clifford G. M. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types: carcinogenicity of rare HPV types. *Int J Cancer. J Int Du Cancer*, 2015; 136(3): 740-2. <https://doi.org/10.1002/ijc.29019>.
- 30.- Chrysostomou A C, Stylianou D C, Constantinidou A, Kostrikis L G. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses*, 2018; 10(12): 729. <https://doi.org/10.3390/v10120729>.
- 31.- Brotherton J M, Hawkes D, Sultana F, Malloy M J, Machalek D A, Smith M A, et al. Age-specific HPV prevalence among 116,052 women in Australia's renewed cervical screening program: A new tool for monitoring vaccine impact. *Vaccine*, 2019; 37(3): 412-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.075>.
- 32.- Bonde J H, Sandri M T, Gary D S, Andrews J C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genital Tract Dis*. 2020; 24(1): 1-13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.
- 33.- Chua B, Lim L M, Ng J S Y, Ma Y, Wee H L, Caro J J. Cost-effectiveness analysis of HPV extended versus partial genotyping for cervical cancer screening in Singapore. *Cancers*, 2023; 15(6): 1812. <https://doi.org/10.3390/cancers15061812>.
- 34.- Jiang W, Austin R M, Zhang H, He Y, Xu L, Wu X, et al. The clinical utility of extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology. *Amer J Clin Pathol* 2022; 158(4): 472-9. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac073>.
- 35.- Li X, Rao X, Wei M-J, Lu W-G, Xie X, Wang X-Y. Extended HPV genotyping for risk assessment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 or worse in a cohort study. *J National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2022; 20(8): 906-14.e10. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7032>.