

Conference Paper

Cytology Versus Molecular Diagnosis of HPV for Cervical Cancer Screening. Comparison of the Diagnostic Properties of Four Tests in a Rural Community of Cuenca Ecuador

Citología versus diagnóstico molecular de VPH para el tamizaje de cáncer de cuello uterino. Comparación de las propiedades diagnósticas de cuatro pruebas en una comunidad rural de Cuenca Ecuador

IX CONGRESO
INTERNACIONAL DE
INVESTIGACIÓN DE LA RED
ECUATORIANA DE
UNIVERSIDADES Y
ESCUELAS POLITÉCNICAS Y
IX CONGRESO
INTERNACIONAL DE
CIENCIA TECNOLOGÍA
EMPRENDIMIENTO E
INNOVACIÓN
SECTEI-ESPOCH 2022

Bernardo Vega Crespo^{1*}, Vivian Alejandra Neira¹, Rocío Murillo¹, Cristina Ochoa Avilés¹, and Veronique Verhoeven²

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador

²Family Medicine and Population Health, University of Antwerp, Belgium

ORCID

Bernardo Vega Crespo: <https://orcid.org/0000-0002-2545-4733>

Corresponding Author:
Bernardo Vega Crespo; email:
bernardo.vegac@ucuenca.edu.ec

Published: 9 November 2023

Production and Hosting by
Knowledge E

© Bernardo Vega Crespo et al. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use and redistribution provided that the original author and source are credited.

Abstract

Cervical cancer (CC) is considered a threat to women's lives, which is why the WHO launched the 90-70-90 strategy, seeking to eradicate CC by 2030. Part of the strategy involves screening with highly sensitive molecular biology tests for HPV diagnosis to replace cervical cytology. The objective of this research was to compare the sensitivity and specificity of molecular biology tests, including self-testing for HPV diagnosis with traditional cytology. Methodology: A study of diagnostic tests was conducted in a rural parish of Cuenca, Ecuador. A total of 120 women participated. Each participant self-collected a vaginal and a urine sample and then a health professional performed a standard cervical smear for HPV molecular diagnosis and cytology. The latter test was considered the gold standard. All three samples were processed with the same amplification and genomic hybridization protocol for HPV detection (HybridBio) following the manufacturer's instructions. Cytology was processed following the standard technique. Results: The sensitivity of vaginal self-sampling for the diagnosis of HR HPV reached 100% (CI 75.7, 100.0), and specificity 94.4% (CI 88.4, 97.43). Urine self-sampling had a sensitivity of 91.6% (CI 64.61, 98.51), and a specificity of 96.435 (CI 91.18, 98.6). Cervical cytology achieved a sensitivity of 41.67% (CI 19.33, 68.5) and a specificity of 85.19% (CI 77.28, 90.67) Conclusions: This study demonstrates that vaginal self-sampling and urine self-sampling methods have similar sensitivity and specificity compared to the sample taken by the health professional for molecular diagnosis of HPV. The sensitivity of cytology (Papanicolaou) was lower in relation to molecular biology tests for primary screening of CC.

Keywords: HPV; vaginal self-sampling; urine self-sampling; health professional sampling; cytology, sensitivity and specificity.

Resumen

El cáncer de cuello uterino (CC) es considerado una amenaza para la vida de las mujeres, por esta razón la OMS lanzó la estrategia 90-70-90, que busca erradicar el CC hasta el 2030. Parte de la estrategia implica el tamizaje

 OPEN ACCESS



con pruebas de biología molecular de alta sensibilidad para el diagnóstico de VPH, que sustituyan a la citología cervical. El objetivo de esta investigación, fue comparar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de biología molecular, incluyendo la auto toma para el diagnóstico del VPH con la citología tradicional. **Metodología:** Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas, en una parroquia rural de Cuenca, Ecuador. Un total de 120 mujeres participaron. Cada participante recolectó por sí misma una muestra vaginal y otra de orina y luego un profesional de salud realizó una toma cervical estándar para el diagnóstico molecular de VPH y citología. Esta última prueba fue considerada como el estándar de oro. Las tres muestras fueron procesadas con el mismo protocolo de amplificación e hibridación genómica para de detección del VPH (HybriBio) siguiendo las instrucciones del fabricante. La citología fue procesada siguiendo la técnica estándar. **Resultados:** La sensibilidad de la auto toma vaginal para el diagnóstico del VPH AR alcanzó el 100 % (IC 75.7, 100.0), y la especificidad 94.4% (IC 88.4, 97.43). El auto muestreo de orina tuvo una sensibilidad de 91,6 % (IC 64.61, 98.51), y una especificidad de 96,435 (IC 91.18, 98.6). La citología cervical alcanzó una sensibilidad 41,67% (IC 19.33, 68.5) y una especificidad de 85,19% (IC 77.28, 90.67) **Conclusiones:** Este estudio demuestra que los métodos de auto muestreo vaginal y auto muestreo en orina tienen una sensibilidad y especificidad similar a la comparada con la muestra tomada por el profesional de salud para el diagnóstico molecular del VPH. La sensibilidad de la citología (Papanicolaou) es inferior en relación a las pruebas de biología molecular para el tamizaje primario del CC.

Palabras Clave: VPH; auto muestreo vaginal; auto muestreo en orina; muestreo por profesional de salud; citología, sensibilidad y especificidad.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso como reto a todos los países mundo, erradicar el cáncer de cuello uterino para el año 2030. La estrategia para lograr este objetivo, es la aplicación de la estrategia 90-70- 90. En la estrategia sugiere que para vencer a esta enfermedad el 90% de las mujeres deberían estar vacunadas contra el virus del papiloma humano (VPH), 70% de las mujeres deberían tener una prueba de tamizaje de alta sensibilidad al menos 2 veces en su vida (35 y 45 años) y que el 90% de la población que presente una alteración en las pruebas de tamizaje tenga un adecuado seguimiento y tratamiento (1).

El CC puede ser considerado una enfermedad de transmisión sexual causada principalmente por el VPH (2). El VPH es la infección de transmisión sexual con mayor incidencia a nivel mundial, se considera que entre el 50% al 70% de las mujeres sexualmente activas han tenido contacto con el VPH a lo largo de su vida (2) (3) (4). Estudios realizados en el Ecuador revelan una prevalencia que oscila entre el 6% y el 25% en mujeres mayores de 30 años (5) (6).

Existen más de 100 subtipos de VPH, de los cuales, los genotipos de alto riesgo (VPH AR) son capaces de invadir las células cervicales e integrar su genoma a la célula huésped alterando la replicación del ADN; altera también la proliferación celular



ligada a moduladores como la proteína P53 y transformación celular. El resultado de esta infección, genera que las células cervicales tengan una replicación rápida y no controlada con inhibición de los mecanismos de apoptosis celular. (7). Los virus de alto riesgo incluyen a los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los genotipos 26, 53 y 66 han sido clasificados como de posible alto riesgo. Los virus de bajo riesgo (HPV BR) incluyen: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 (8) (9)

Los VPH BR, tienen un comportamiento distinto a los de AR, pues, los primeros se replican en el citoplasma de la célula cervical produciendo lisis celular, lo cual genera lesiones verrucosas en regiones cutáneas (10).

Los cambios morfológicos en la célula cervical, fueron descritos por primera vez por Gorge Papanicolaou en 1945 (11), Estas anormalidades celulares han sido clasificadas en el sistema Bethesda con la finalidad de establecer el riesgo de desarrollar un CC invasor en el lapso de 10 años. La citología toma en cuenta los cambios en morfología celular, la relación del tamaño núcleo – citoplasma para establecer los criterios de normalidad (12).

Los métodos diagnósticos que incluyen técnicas de biología molecular detectan la presencia de VPH de AR y de BR, inclusive antes de que los cambios celulares se presenten, en tanto que citología detecta cambios celulares y es una técnica observador dependiente, lo que genera que su sensibilidad en el tamizaje de primario de CC, sea menor (13) (14).

La sensibilidad de la prueba de Papanicolaou es variable 51% al 55% y la especificidad oscila entre 66,6 % y 75% (15,16). Por ende, el éxito en el tamizaje depende de la periodicidad de la repetición de las mismas (cada 1 a 3 años). Las pruebas de detección del VPH tienen una sensibilidad 95% y una especificidad del 94% al 95% (17) (18) (19). Por lo expuesto una prueba de VPH negativa permite ampliar los plazo de tamizaje entre 3 a 5 años o como lo sugiere la OMS al menos 2 veces durante la vida de la mujer sexualmente activa (17) (20).

Adicionalmente se ha demostrado que las pruebas de auto muestreo para el tamizaje de cáncer de cuello uterino tienen una alta aceptabilidad, principalmente en mujeres con baja adherencia al tamizaje y en zona rural. (14) (13) (21). Sin embargo, existe una amplia variación en la sensibilidad de las pruebas de auto muestreo.

El auto muestreo vaginal tiene una sensibilidad que varía entre el 50% y el 98% (22) (23) y una especificidad entre 62,9 % y 100% (24) (25). Para la auto toma en orina la sensibilidad varía entre 48.1% y 90.5% y una especificidad del 74% y 82,8 (13) (22).

A nivel mundial y en Ecuador existen limitados estudios que evalúen la sensibilidad de las pruebas de auto toma o que comparen su capacidad diagnostica con las pruebas para la detección del VPH tomadas por el profesional de salud y con el resultado de



citología de manera simultánea. Esta es la primera investigación en el Ecuador, que evalúa la capacidad diagnóstica de 4 pruebas para el tamizaje del CC.

Por lo anteriormente expuesto el objetivo de la presente investigación es comparar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, correlación y capacidad diagnóstica del auto muestreo vaginal, auto muestreo en orina, Papanicolaou, versus la toma realizada por un profesional de la salud en un contexto rural.

2. Material y métodos

2.1. Aprobación bioética

La presente investigación fue aprobada utilizando las recomendaciones de la declaración de Helsinki y el Consejo Internacional para Organizaciones en Ciencias Médicas (CIOMS). Todos los procedimientos que involucran seres humanos fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca (COBIAS) bajo el código: UC-COBIAS-2020-262 y la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud (DIS) del Ministerio Salud Pública del Ecuador, bajo el código MSP-DIS-2020-0405-O. Todas las participantes fueron informadas sobre el propósito de la investigación y firmaron un consentimiento informado antes de realizar la recolección de las muestras.

2.2. Diseño del estudio

Población de estudio: un total de 120 mujeres participaron en la evaluación de las pruebas diagnósticas, todas ellas provenientes de la parroquia rural del El Valle del cantón Cuenca, en la provincia del Azuay, Ecuador. La investigación tuvo lugar entre mayo y agosto de 2021. El reclutamiento de las participantes se realizó a través de invitaciones repartidas mediante hojas volantes, en plazas públicas, domicilios y en el centro de salud de El Valle.

Los criterios de inclusión fueron: tener una vida sexual activa; tener entre 18 y 70 años; no haberse sometido a procedimientos escisionales o destructivos por neoplasia intraepitelial cervical; no haber usado medicación intravaginal al menos una semana antes del examen; no haber tenido relaciones sexuales al menos 48 horas antes del examen; no encontrarse embarazada, o no encontrarse con menstruación al momento de la consulta.



3. Recolección de las muestras

Antes de recolectar las muestras, las pacientes que aceptaron participar fueron instruidas por los investigadores, para recolectar las muestras. Además, un pictograma con la representación de cada técnica fue entregado a cada participante y los mismos gráficos fueron colocados en el baño donde la mujer ingresaba para recolectar la muestra de auto toma.

La primera muestra obtenida fue la de orina, cada participante recolectó esta muestra de manera directa en un frasco estéril, tras realizarse una asepsia de los genitales en el baño del consultorio médico. Se solicitó que cada paciente tenga la precaución de recolectar al menos 30 cc. de orina.

Tras la recolección de la orina se entregó a la paciente un dispositivo de auto toma. El dispositivo Evalyn Brush (Rovers Medical Devices), fue seleccionado como herramienta para el muestreo. Las instrucciones del fabricante fueron utilizadas para la recolección de la muestra. Los investigadores esperaron fuera del baño para brindar cualquier explicación adicional del procedimiento y recibir las muestras luego de haber sido recolectadas.

Finalmente, la participante fue conducida a la mesa ginecológica. Luego de la inserción del espéculo se obtuvo muestras del endocérvix y exocérvix usando el cepillo cervical de Hybirio, rotándolo 360° dos veces a nivel cervical. El cepillo cervical fue colocado dentro de un recipiente de Roche Cell Collection para su transporte. Este medio fue seleccionado debido a que contiene 20cc. de líquido preservante lo que permite que la muestra sea centrifugada y se obtenga material suficiente para el diagnóstico de VPH y el examen citológico.

Todas las muestras fueron emparejadas por participante, codificadas y transportadas al laboratorio de biología molecular de la Universidad de Cuenca dentro de las primeras 6 horas de haber sido recolectadas. Los resultados fueron entregados a las pacientes dentro de los primeros diez días después de su recolección, Todos los resultados en los que se pudo diagnosticar VPH de alto riesgo o citología anormal (ASC-US; ACC-H; LIEBG; LIEAG; AGC; AGC-N: AIS) fueron referidos para colposcopia.

3.1. Genotipificación del virus del papiloma humano y reporte citológico

En el laboratorio, las tres muestras de cada paciente (orina, auto toma vaginal y la muestra convencional tomada por el ginecólogo) fueron procesadas para obtener el material genético. Se separaron 10mL de las muestras tomadas por el profesional de



la salud para ser enviadas al análisis de Papanicolau. Para la extracción del ADN de la muestra de orina, se utilizó el ADN Prep Kit (HybriBio), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para las muestras obtenidas por toma convencional, se utilizó el Cell Lysis Kit (HybriBio) siguiendo el protocolo y las indicaciones del fabricante. Finalmente, en el caso de las muestras de auto toma vaginal, los cepillos fueron lavados durante 1 minuto en el frasco que contenía el medio de recolección de HybriBio con la finalidad de liberar las células y posteriormente realizar la extracción el ADN utilizando el mismo kit de extracción de la toma convencional. Todo el material genético obtenido fue almacenado a -20°C para su futuro análisis.

Para la amplificación se utilizó el kit de HybriBio GENOARRAY para 37 genotipos de virus del papiloma humano (VPH), el cual permitió la amplificación simultánea de 37 tipos diferentes de virus del papiloma humano incluyendo los genotipos de alto riesgo (AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66,68, de bajo riesgo (BR): 6, 11, 42, 43, 44, CP8304 (81) y 26, 34, 40, 54, 55, 57, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 82, 83, 84 categorizados como riesgo no determinado.

La mezcla de PCR se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante para obtener un volumen final de reacción de $25\mu\text{l}$ ($23.25\mu\text{l}$ PCR Mix, $0.75\mu\text{l}$ de ADN Taq polimerasa $5\text{U}/\mu\text{l}$ y $1\mu\text{l}$ de ADN), Para la mezcla de las muestras de orina el volumen final fue de $26\mu\text{l}$ porque se utilizaron $2\mu\text{l}$ de ADN.

La amplificación se realizó en un termociclador Veriti (Applied Biosystems) con la siguiente programación: Desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 40 ciclos de: desnaturalización a 95° por 20 segundos, hibridación a 55°C por 30 segundos y elongación a 72°C por 30 segundos, para terminar con la elongación final a 72°C por 5 minutos.

Finalmente, todas las amplificaciones fueron desnaturalizadas por 5 minutos a 95°C y colocados en hielo antes de continuar la hibridación. El proceso fue llevado a cabo en el dispositivo HibriMax (HybriBio) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Se utilizaron las membranas HPV-37 Hybrimem que contienen las sondas inmovilizadas de los genotipos del virus de papiloma humano de interés. El conjugado enzimático de estreptavidina fue añadido para unirse a los productos biotinados de la PCR. La visualización directa de los productos de la descomposición (precipitado púrpura) del sustrato de tatrazolio nitro azul y 5-bromo-4-cloro-3'-indolifosfato fue interpretado como positivo para el genotipo de VPH correspondiente, como se indica en el diagrama esquemático de la membrana del kit.

El examen de citología fue procesado por una profesional de patología debidamente certificada, siguiendo la siguiente técnica:



Un total de 5 ml de muestra fueron aforados a 10 cc con el líquido de densidad. Posteriormente se centrifugó la solución por 2 minutos a 5000 rpm por 2 ocasiones hasta la decantación celular. Se eliminó el líquido sobrenadante, obteniendo el botón celular (palet). Posteriormente el botón se re-disolvió con agua destilada. A continuación, se adicionó 500 microlitros de muestra en la cámara de sedimentación sobre la placa. Luego de 15 minutos de decantación se adicionó 50 microlitros de alcohol al 75% para fijar por 2 ocasiones. Se realizó una nueva decantación durante 10 minutos. Finalmente se realizó la tinción de las placas con la técnica de Papanicolaou. Para el reporte se utilizó el sistema Bethesda (12)

3.2. Análisis de datos

Los datos socio demográficos de cada participante y los resultados de las pruebas de VPH fueron transcritos a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016, con la finalidad de limpiar y codificar. Posteriormente los datos fueron analizados en el programa Statistical Package for the Social Sciences for Windows versión 22.0 (SPSS IBM, Armonk, NY, USA). El análisis descriptivo se realizó usando medias y desviación standard (DS) para las variables continuas; y, frecuencias y porcentajes, para las variables categóricas. El programa Open-SourceEpidemiologic Statistics for Public Health (Open Epi. Rollins School of Public Health de la Universidad de Emory, Atlanta, GA, USA) fue usado para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positivo y negativo, precisión diagnóstica y correlación de Kappa Cohen. La prueba estadística de Kappa fue calculada para determinar el nivel de concordancia entre los métodos. Un valor de 0 indica que no existe concordancia, un valor de 1 indica una concordancia perfecta y valores intermedio 0.00–0.20, 0.21–0.40, 0.41–0.60, 0.61–0.80 y >0.81 indican una pobre, ligera, buena y excelente correlación respectivamente. La precisión diagnóstica de la prueba o exactitud se usaron para identificar la probabilidad que el resultado del test prediga correctamente la ausencia o presencia de la enfermedad, los valores entre 0.9 – 1.0 indican una precisión excelente; 0.8 – 0.9 muy buena; 0.7- 0.9 buena; 0.6 – 0.7 suficiente; 0.5- 0.6 mala; < 0.5 prueba no útil. (26)

La muestra tradicional, obtenida por el personal de salud del cuello uterino, es el método estándar para el diagnóstico del VPH, por esta razón la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas de auto toma en orina, auto toma vaginal y de citología, se calcularon usando la toma tradicional por parte del profesional, como la prueba de oro. La amplitud de los intervalos de confianza de la prueba de kappa y los parámetros de efectividad se utilizaron para demostrar la precisión de cada una de las pruebas.



4. Resultados

4.1. Características de la población

Un total de 120 mujeres participaron en este estudio, todas ellas residentes en el área rural de la parroquia El Valle.

La población encuestada fue mayoritariamente joven con una media de edad de 35 años con una DS de 11,23; el nivel de instrucción en general es bajo, el 55,1% de las participantes tienen nivel primario de instrucción o inferior. Según su estado civil, la mayoría 73,1% se encuentra en una relación estable con su pareja.

Más de la mitad de las participantes son amas de casa (57.7%); y tienen una condición económica baja, el 70,8% de las familias tiene ingreso inferior al sueldo básico mensual del trabajador ecuatoriano. La edad media de inicio de las relaciones sexuales fue a los 17,6 años con una DS de 2,9. El 18.3% de las participantes no se ha realizado un tamizaje (Tabla N°1).

En la tabla 2 se muestran los resultados de citología de 120 mujeres. 99 (82,5 %) presentaron una citología normal y 21 (17,5%) resultados anormales, Se consideró como anormal un resultado de ASC- US o superior.

Los genotipos más frecuentemente identificados fueron: 58, 51, 31, 52, 53 y 16: Sin embargo, en la auto toma vaginal se pudieron detectar los genotipos 11, 33, 68 y 72 no encontrados en la toma realizada por el profesional de salud. De igual manera, los genotipos 11, 54, 68 y 73, fueron detectados en el auto toma de orina, pero no en la toma tradicional (Tabla N°3).

4.2. Comparación de las pruebas

La prueba de auto muestreo vaginal alcanza una sensibilidad de 94,4% (IC 74.2- 99); una especificidad de 92,1% (IC 85.2- 95.9); valor predictivo positivo de (VPP) 68,0% (IC 48.4-82.8); valor predictivo negativo (VPN) 98,9% (IC 94.28, 99.81) razón de verosimilitud positiva (RVP) 12 (IC 9,36 – 15.49); razón de verosimilitud negativa (RVN) 0,06 (IC 0,008 – 0,428). La concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,74 (kappa) y la precisión diagnóstica de 92,5% (IC 86.36,95.97))

Para la prueba de orina se encontró una sensibilidad de 88.8% (IC 67.2, 96.9); especificidad 94,1% (IC 87.76, 97.28); VPP 72,2% (IC 51.85, 86.85); VPN 97,6% (IC 51.85-86.85); RVP 15 (IC 10,73 – 21,27); RVN 0,11 (IC 0,04 – 0,315) la concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,76 (kappa) y y la precisión diagnóstica alcanza el 93,3% (IC 86.36,95.97)

**Tabla 1**

N° 1 Características Socio- demográficas.

Variable	N(%)
Edad. Media de edad 35; moda 24; DS± 11,23	
19 a 29	42(35,5)
30 a 39	32(26,7)
40 a 49	31(25,8)
50 a 59	12(10,8)
60 a 69	2 (1,7)
Nivel de instrucción	
Ninguno	8(6,7)
Centro de alfabetización	1(0,8)
Escuela primaria	56(46,7)
Educación secundaria	43(35,8)
Educación Superior	11(9,2)
Post grado	1(0,8)
Estado Civil	
Casada	49(40,8)
Unión estable	28(23,3)
Soltera	25 (20,8)
Divorciada	11(9,2)
Separada	3(2,5)
Viuda	4(3,3)
Ocupación	
Ama de casa	69(57,5)
Empleada	27(22,5)
Agricultura	3(2,5)
Estudiante	2(1,7)
Jubilada	1(0,8)
Peluquera	1(0,8)
Comerciante	1(0,8)
Limpieza	1(0,8)
Otros	3(2,5)
Ingresos familiares mensuales (USD)	
< 100	22(18,3)
100 a 200	21(17,5)
201 a 300	19(15,8)
301 a 400	23(19,2)
401 a 500	17(14,2)
501 a 600	6(5,0)
>600	12(10,0)
Edad de inicio de las relaciones sexuales. Media 17,6; moda 18;DS± 2,9	
9 a 14 años	12(10,0)
15 a 19 años	82(68,3)
20 a 24 años	23(19,2)
25 a 29 años	2(1,7)
30 a 34 años	1(0,8)
Tamizaje cervical previo	
Si	98(81,7)
No	22(18,3)

**Tabla 2**

Resultado de citología (Papanicolaou).

Resultado de Citología	N(%)	Resultados anormales	Negativo para malignidad
Inflamatorio	80 (66,7 %)	-	80 (66,7 %)
Vaginosis bacteriana	16 (13.3 %)	-	16 (13.3 %)
ASC-US	10 (8.3%)	10 (47,6 %)	
LIEBG	9 (7.5%)	9 (42,8 %)	
Candidiasis	3 (2.5 %)	-	3 (2.5 %)
ASC-H	1 (0.8 %)	1 (4,7 %)	
AGC N	1 (0.8 %)	1 (4,7 %)	
Total	120 (100 %)	21 (17.5 %)	99 (82.5 %)

En prueba de citología, se encontró una sensibilidad de 27.8% (IC 12.50 - 50.87); especificidad 84,3% (IC 76.03- 90.11); VPP 23,8% (IC 10. 63- 45.09); VPN 86.81 % (IC 18.82- 92.16); RVP 1.7 (IC 0.56 – 5.54); RVN 0.85 (IC 0.73 – 1.00) la concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,11 (kappa) y la precisión diagnóstica alcanza el 75,8% (IC 67.45 -82.61 (Tabla N°4)

En la tabla N°5 se puede identificar que cuando se compara la precisión diagnóstica de las cuatro pruebas para cuando está presente un VPH AR, todas demostraron un incremento en su capacidad diagnóstica.

La prueba de auto muestreo vaginal alcanza una sensibilidad de 100,0 % (IC 75.7 - 100.0); una especificidad de 94,4% (IC 88.4 - 97,43); valor predictivo positivo de (VPP) 66,6% (IC 43.74 - 97,43); valor predictivo negativo (VPN) 100,0% (IC 96.3 - 100.0); razón de verosimilitud positiva (RVP) 18.0 (12.98 - 24.95); razón de verosimilitud negativa (RVN) 0.00. La concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,77 (IC 0.59 - 0.94) (kappa) y la precisión diagnóstica de 95.0% (IC 89.52 -97.69)

Para la prueba de orina se encontró una sensibilidad de 91,6% (IC 64.61 - 98.51); especificidad 96,4% (IC 91.18, 98.6); VPP 73,3% (IC 48.05 -89.1); VPN 99,0% (IC 90.97- 99.84); RVP 25,6 (IC15.47 -42.58); RVN 0,08 (IC 0.01 -0.61) la concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,79 (IC 0.61 -096) (kappa) y la precisión diagnóstica alcanza el 95,9% (IC 90.91- 98.27)

En prueba de citología, se encontró una sensibilidad de 41,6% (IC 19.33, 68.5); especificidad 85,1% (IC 77.28 -90.67); VPP 23,81% (IC 10.63 -45.09); VPN 92,93% (IC 86.12 -96.53); RVP 2,81 (1.43- 5.53); RVN 0,68 (IC 0.51- 0.90) la concordancia con la prueba tomada por el profesional es de 0,20 (IC 0.03- 0.37) (kappa) y la precisión diagnóstica alcanza el 80,83 % (IC 72.88 - 86.88) (Tabla N°5)



Tabla 3

N°3 Distribución de cualquier tipo de VPH de acuerdo al método de muestreo

Genotipo	11-	16 *	18 *	31 *	33 *	39 *	51 *	52 *	53 **	54-	56 *	58 *	66 **	68 *	70-	71-	72-	73 *	81-	84-
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Profesional de salud	-	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (13.0)	-	1 (4.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	2 (8.7)	-	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.3)	-	1 (4.3)	1 (4.3)	-	-	1 (4.3)	1 (4.3)
Auto muestra vaginal	1 (3.2)	2 (6.5)	1 (6.5)	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (12.9)	4 (12.9)	2 (6.5)	-	1 (3.2)	5 (19.4)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	-	-	1 (3.2)
Auto muestra Orina	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (6.9)	3 (10.3)	-	1 (3.4)	4 (13.8)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	4 (13.8)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	-	-	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)

VPH de alto riesgo*; VPH de mediano riesgo; - VPH de bajo riesgo



Tabla 4

N° 4 Distribución de positividad de cualquier tipo de VPH de acuerdo al método de muestreo y resultado de citología.

	Resultado	Toma por el medico		Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	RV+ n (IC)	RV- n (IC)	Kappa n (IC)	Precisión diagnóstica % (IC 95%)
		Positivo (%)	Negativo n (%)								
Auto muestra vaginal	Positivo	17 (14.2)	8 (6.7)	94.4 (74.2-99.0)	92.1 (85.2-95.9)	68.0 (48.4-82.8)	98.9 (94.28-99.81)	12.0 (9.361-15.49)	0.06 (0.008-0.428)	0.74 (0.57-0.92)	92.5 (86.36,95.97)
	Negativo	1 (0.8)	94 (78.3)								
Auto muestra orina	Positivo	16 (13.3)	6 (5.0)	88.8 (67.2, 96.9)	94.1 (87.76, 97.28)	72.7 (51.85, 86.85)	97.6 (92.86, 99.44)	15.1 (10.73-21.27)	0.11 (0.044-0.315)	0.76 (0.58-0.93)	93.33 (87.39,96.58)
	Negativo	2 (1.7)	96 (80.0)								
Citología	Positivo	5(4,2)	16(13,3)	27,8 (12,5-50,87)	84,3 (76,03-90,11)	23,8 (10,63,45,09)	86,8 (18,82,92,16)	1,7 (0,56-5,54)	0,8 (0,73-1,00)	0,1 (0,06-0,29)	75,8 (67,45,82,61)
	Negativo	13(10,8)	86 (71,7)								



Tabla 5

N° 5 Distribución de cualquier tipo de VPH -AR de acuerdo al método de muestreo y resultado de citología.

	Resultado	Toma por el medico		Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	RV+ n (IC)	RV- n (IC)	Kappa n (IC)	Precisión diagnóstica % (IC 95%)
		Positivo n (%)	Negativo n (%)								
Auto muestra vaginal	Positivo	12(10,0)	6(5,0)	100,0 (75,7, 100,0)	94,4 (88,4, 97,43)	66,6 (43,74, 97,43)	100,0 (96,3, 100,0)	18 (12,98, 24,95)	0,0	0,77 (0,59, 0,94)	95,00 (89,52,97,69)
	Negativo	0	102(85,5)								
Auto muestra orina	Positivo	11 (9,2)	4(3,3)	91,67 (64,61, 98,51)	96,43 (91,18, 98,6)	73,33 (48,05, 89,1)	99,08 (90,97, 99,84)	25,67 (15,47, 42,58)	0,08 (0,01,0,61)	0,79 (0,61, 0,96)	95,97 (90,91,98,27)
	Negativo	1(0,8)	108(86,7)								
Citología	Positivo	5(4,2)	16(13,3)	41,67 (19,33, 68,5)	85,19 (77,28, 90,67)	23,81 (10,63,45,09)	92,93 (86,12, 96,53)	2,81 (1,43, 5,53)	0,68 (0,51, 0,90)	0,20 (0,03, 0,37)	80,83 (72,88,86,88)
	Negativo	7(5,8)	92(76,7)								



5. Discusión

El objetivo de la presente investigación fue comparar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, correlación y capacidad diagnóstica del auto muestreo vaginal, auto muestreo en orina y Papanicolaou versus la toma realizada por un profesional de la salud en mujeres residentes en un área rural de la ciudad de Cuenca. Nuestros resultados de sensibilidad y especificidad de la auto toma vaginal y de orina son comparables a los hallazgos de Arbyn et al 2018 (84% y 93%) (14) y son inferiores a los reportados por Kuriakos et al 2019 (98,9% and 100%) (25). La estandarización de la técnica puede explicar estas variaciones. En la presente investigación se realizó el análisis utilizando el mismo procesamiento de las muestras lo que genera que los resultados sean más homogéneos entre los test. Sin embargo, a pesar de existir diferencias entre los valores de sensibilidad las técnicas de auto muestreo han demostrado una eficiencia similar a las muestras obtenidas por un profesional de salud, (27).

Para las muestras de orina, nuestros resultados fueron similares a la sensibilidad y especificidad reportadas por Combita et al en 2016 (90,5%- 74,0%) (28). Sin embargo, nuestra investigación demostró que la sensibilidad fue más elevada, esta diferencia puede también ser explicada por la técnica empleada: en nuestra investigación se utilizó un reactivo diseñado específicamente para la extracción de ADN en orina, esta situación podría explicar el incremento en la sensibilidad, no siendo considerados como falsos positivos en razón de que la comparación se realizó con la prueba realizada por el profesional de la salud.

La prueba Papanicolaou, tiene una sensibilidad de 27,8% para la detección cambios celulares generados por la presencia de cualquier tipo de VPH y de 41,67% para la detección de VPH AR. Similares resultados fueron reportados por Jain S et al y 55% Nkwabong E et al. para los casos de VPH AR. (16) (19). Comparar las pruebas puede conducir a subestimar el valor de la citología pues el objetivo de las mismas es diferente. La detección de VPH detecta la presencia del virus en tanto que la citología indica los cambios generados por el mismo. Estos cambios pueden estar ausente en las primeras etapas de infección del VPH, o ser debidos a inflamación o confundirse con estados de hipo estrogenismo en algunos casos de ASC-US (29).

Un sistema inmune adecuado, elimina el VPH, inclusive los genotipos de AR en un 95% en un lapso de 24 meses (30). La prueba de VPH, pueden dar un resultado positivo, pese a que la infección no progrese hacia cáncer invasor y tenga un alto potencial de regresión. El incremento de diagnóstico de VPH ha generado un incremento de referencias a colposcopia algunas de ellas innecesarias (31)



Las pruebas que combinan citología y detección de VPH (Co-Testing), mejoran la sensibilidad en el diagnóstico temprano de lesiones cervicales de alto grado y CC y tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico adenocarcinoma que el VPH solo (32). Un resultado negativo puede espaciar el tamizaje los periodos de tamizaje a cada -5 años resultando una técnica costo-efectiva. Adicionalmente la detección de proteínas P16 y Ki 67 al tener una expresión conjunta marcan con alta sensibilidad la progresión de VPH hacia CC. Estas pruebas podrían ser incluidas en las pruebas de auto toma. (33)

Existen ventajas adicionales de los métodos de auto toma. Tanto la auto toma vaginal y en orina, puede ser considerados más eficientes debido a que la sensibilidad es superior al 80%(34), por esta razón se podría realizar menos frecuentemente que el Papanicolaou. Adicionalmente la alta especificidad y los valores predictivos negativos son relevantes para la práctica clínica , debido a que los pacientes con un resultado negativo excepcionalmente presentan una lesión cervical y por esta razón tienen menores posibilidades de presentar cáncer de cuello uterino (18) (35)

En nuestra investigación se demuestra una buena correlación de kappa entre las muestras de auto toma y la muestra obtenida por el profesional: similares resultados fueron presentados por Swift et al 2020 en este estudio la concordancia alcanzó el 0,73 (36). Esta situación refuerza la efectividad de los métodos de auto muestreo para el tamizaje primario del VPH versus la citología.

6. Limitaciones del estudio

Una limitación del estudio es que las participantes fueron seleccionadas de forma voluntaria de aquellas que aceptaron participar y se enmarcaban en los criterios de inclusión. Sin embargo, todas las participantes tienen similares características sociodemográficas haciéndolas comparables. Otra limitación es que un importante número de participantes tienen menos de 30 años lo cual puede incrementar la prevalencia de VPH en este estudio. Esto afecta los valores de VPP y VPN en nuestra muestra. Los métodos de auto toman vaginal y de orina, tienen similar sensibilidad y especificidad comparadas con la toma realizada por un profesional de salud para el diagnóstico del VPH.



7. Conclusiones

Los resultados positivos de VPH de AR y la ausencia de VPH en la muestra, tienen alta relevancia para la práctica clínica, pues, detectan o descartan el riesgo de cáncer cervical, con una sensibilidad mayor que la citología cervical

Los métodos de auto muestreo tienen alta sensibilidad y especificidad y han demostrado su eficacia en la zona rural superior a la de la citología cervical para el diagnóstico de la presencia de VPH.

Las pruebas de citología pueden ser complementarias al tamizaje primario de VPH, para el seguimiento de mujeres con diagnóstico de VPH AR.

Contribución de los autores

B.V.C: estuvo involucrado en la conceptualización de la investigación y diseño, recolección de las muestras y análisis y la escritura y revisión final del manuscrito; V.A.N. estuvo involucrada en la conceptualización de la investigación y diseño, recolección de las muestras y análisis y revisión final del manuscrito; RM estuvo involucrada en el procesamiento de la muestra; CO estuvo involucrada en la revisión final del manuscrito para la incorporación de importante contenido intelectual; V.V. estuvo involucrado en la conceptualización de la investigación y diseño, recolección de las muestras y análisis y la escritura y revisión final del manuscrito

Financiamiento

Los fondos fueron obtenidos de VLIRUOS (Flemish University development aid. Código del proyecto SI-2020-82) y el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Cuenca

Aprobación Bioética

Aprobación bioética: La presente investigación fue aprobada utilizando las recomendaciones de la declaración de Helsinki y el Consejo Internacional para Organizaciones en Ciencias Médicas (CIOMS). Todos los procedimientos que involucran seres humanos fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca (COBIAS) bajo el código: UC-COBIAS-2020-262) y la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud (DIS) del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, bajo el código MSP-DIS-2020-0405-O. (Ver Anexo)



Consentimiento informado

Todas las participantes fueron informadas sobre el propósito de la investigación y firmaron un consentimiento informado antes de realizar la recolección de las muestras.

Disponibilidad de los datos

Las bases de datos generadas y analizadas durante el presente estudio, no son públicas porque contienen información sensible y datos de las participantes. El consentimiento informado firmado garantiza la confidencialidad de los datos de las participantes. Sin embargo, los datos están disponibles a través del autor de correspondencia por medio de una solicitud por una causa justificada

Agradecimientos: Los fondos fueron otorgados por

VLIR-UOS para la ejecución del Proyecto denominado “Making cervix cancer screening accessible through self-sampling: a step towards health equality by empowering women in an intercultural context (CAMIE)”. Agradecemos a todos las participantes que nos brindaron su colaboración en la ejecución del proyecto. Nuestro sincero agradecimiento a las personas que colaboraron en la recolección de la muestra Lorena Mora, and Miguel Castro. Agradecemos también a las instituciones que apoyaron nuestro trabajo: University of Antwerp, Universidad de Cuenca, Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Cuenca (VIUC), Universidad Técnica Particular de Loja, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Subcentro de Salud de El Valle, Gobierno autónomo del El Valle.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

References

- [1] World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [Cited 8 November 2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583>



- [2] Likes WM, Itano J. Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Not just a sexually transmitted disease. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 1 May 2003;7(3):271-276.
- [3] Colpani V, Soares Falcetta F, Babelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Consolaro MEL, editor. PLoS ONE*. 21 February 2020;15(2):e0229154.
- [4] Jordá GB, Ramos JM, Mosmann J, Lopez ML, Wegert A. Prevalence of human papillomavirus and associated risk factors in women affiliated with. *Revista Chilena de Infectología*:6.
- [5] González Andrade F, Torres Serrano C, Pinos J, Grijalva M de C, Aguinaga Romero G. Diagnostic screening of HPV genotypes in 555 Ecuadorian mestizo women of seven provinces, and comparison with other Latino American populations. *archmed*. 14 December 2019;20(1):86-96.
- [6] Cabrera VJA, Cárdena HOJ, Campoverde CMA, Ortíz SJI. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *Międzynarodowe Seminarium Kół Naukowych*. 25 June 2015;6(1):79-93.
- [7] Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *GynecologicOncology*. September 2008;110(3):S4-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.045>.
- [8] Nueva clasificación epidemiológica de los tipos de papilomavirus asociados con el cáncer cervicouterino. *Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]*. June 2003 [Cited 31 October 2022];13(6). Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2003.v13n6/407-408/es/>
- [9] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2021 [Cited 8 November 2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>
- [10] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *Journal of Clinical Investigation*. 1 December 2011;121(12):4593-4599.
- [11] Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003 Jan;16(1):1-17.
- [12] Nayar R, Wilbur DC, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical cytology. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*:14.
- [13] Agorastos T, Chatzistamatiou K, Tsertanidou A, Mouchtaropoulou E, Pasentsis K, Kitsou A, et al. Implementation of HPV-based cervical cancer screening combined



- with self-sampling using a midwifery network across rural Greece: The grecoself study. *Cancer Prevention Research*. October 2019;12(10):701-710.
- [14] Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 5 December 2018;k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>.
- [15] Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Tropical Doctor*. January 2019;49(1):34-9. <https://doi.org/10.1177/0049475518798532>.
- [16] Jain DrS, Saini DrS. A Comparison of 3 ways of conventional pap smear, liquid-based cytology and colposcopy vs cervical biopsy for early diagnosis of premalignant lesions or cervical cancer in women with abnormal conventional pap test *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1 May 2020;4(3):68-71.
- [17] Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. May 2020;65:98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>.
- [18] 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 Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 10 August 2017 [Cited 10 September 2021];2018(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008587.pub2> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>.
- [19] Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Tropical Doctor*. January 2019;49(1):34-39. <https://doi.org/10.1177/0049475518798532>.
- [20] McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014 Oct;5(4):744–752.
- [21] Vega Crespo B, Neira VA, Ortíz S J, Maldonado-Rengel R, López D, Gómez A, et al. Evaluation of urine and vaginal self-sampling versus clinician-based sampling for cervical cancer screening: a field comparison of the acceptability of three sampling tests in a rural community of Cuenca, Ecuador. *Healthcare*. 25 August 2022;10(9):1614.
- [22] Ascitutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *Journal of Clinical Virology*. April 2018;101:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.002>.



- [23] Esber A. Feasibility, validity and acceptability of self-collected samples for human papillomavirus (HPV) testing in rural Malawi. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 30 June 2018;30(2):61.
- [24] Wang R, Lee K, Gaydos CA, Anderson J, Keller J, Coleman J. Performance and acceptability of self-collected human papillomavirus testing among women living with HIV. *International Journal of Infectious Diseases*. October 2020;99:452-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.047>.
- [25] Kuriakose S, Sabeena S, Binesh D, Abdulmajeed J, Ravishankar N, Ramachandran A, et al. Diagnostic accuracy of self-collected vaginal samples for HPV DNA detection in women from South India. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. May 2020;149(2):219-224. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13116>.
- [26] Bravo-Grau S, Cruz QJ. Estudios de exactitud diagnóstica: herramientas para su Interpretación. *Revista Chilena de Radiología*. 2015;21(4):158–164.
- [27] Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: A randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. February 2019;20(2):229-238. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30763-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30763-0).
- [28] Cómbita AL, Gheit T, González P, Puerto D, Murillo RH, Montoya L, et al. Comparison between urine and cervical samples for hpv dna detection and typing in young women in Colombia. *Cancer Prevention Research*. September 2016;9(9):766-771. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0038>.
- [29] Palaoro LA, Rocher AE. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: un citodiagnóstico subjetivo. *Acta Bioquím Clín Latinoam*:7.
- [30] Li M, Liu T, Luo G, Sun X, Hu G, Lu Y, et al. Incidence, persistence and clearance of cervical human papillomavirus among women in Guangdong, China 2007–2018: A retrospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*. January 2021;14(1):42-49.
- [31] Lukic A, De Vincenzo R, Ciavattini A, Ricci C, Senatori R, Ruscito I, et al. Are we facing a new colposcopic practice in the hpv vaccination era? Opportunities, challenges, and new perspectives. *Vaccines*. 26 September 2021;9(10):1081.
- [32] Xie F, Zhang L, Zhao D, Wu X, Wei M, Zhang X, et al. Prior cervical cytology and high-risk HPV testing results for 311 patients with invasive cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study from China's largest independent operator



- of pathology laboratories. *BMC Infectious Diseases*. December 2019;19(1):962. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4614-y>.
- [33] Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling E, et al. p16/Ki-67 Dual stain cytology for detection of cervical precancer in HPV-positive women. *JNCIJ*. December 2015;107(12):djv257.
- [34] Swift A, Heale R, Twycross A. What are sensitivity and specificity? *Evidence Based Nursing*. January 2020;23(1):2-4. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2019-103225>.
- [35] Kang M, Ha SY, Cho HY, Chung DH, Kim NR, An J, et al. Comparison of papanicolaou smear and human papillomavirus (HPV) test as cervical screening tools: can we rely on HPV test alone as a screening method? An 11-year retrospective experience at a single institution. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 15 January 2020;54(1):112-118.
- [36] Nutthachote P, Oranratanaphan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S, Chaiwongkot A, Baedyananda F, et al. Comparison of detection rate of high risk HPV infection between self-collected HPV testing and clinician-collected HPV testing in cervical cancer screening. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. July 2019;58(4):477-481. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.008>.