

HPVWorld

Validação dos testes de HPV para rastreio do cancro do colo do útero



EQUIPA EDITORIAL

Xavier Bosch
Assumpta Company
Paula Peremiquel
Valentina Rangel

Autores:
M Arbyn
S Arroyo Muhr
B Bellosillo
CE Cocuzza
SK Dhillon
C Giubbi
R Ibáñez
B Lloveras
M Martinelli
M Poljak
L Serrano Munne

Direção de arte e coordenação do projeto:
Montse Pérez Brualla

Publicado por:



MOSIDE
Self Directed Innovation Cluster

Gran Via de les Corts Catalanes 774, planta 3, porta 1
08028 Barcelona
G25465667

A MOSIDE Self Directed Innovation Cluster é uma associação sem fins lucrativos que cumpre todas as normas regulamentares e auditorias públicas aplicáveis ao abrigo da legislação espanhola (Registo Nacional de Associações e Fundações n.º 7.172 de 15 de julho de 2003).

Correspondência e colaboração:

hpv@hpvworld.com
www.hpvworld.com

HPVWorld

© Copyright 2025 HPV WORLD.
Todos os direitos reservados.

HPV WORLD (HPW) é uma publicação independente, editada por equipas de autores e editores de renome na área do HPV. O seu objetivo é divulgar informação científica relevante para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças relacionadas com o HPV.

HPV World é um projeto apoiado por:



Nos últimos anos, numerosos países completaram — ou encontram-se em processo de completar — a transição de programas de rastreio do cancro do colo do útero baseados na citologia para estratégias mais eficazes centradas na deteção do HPV. Esta evolução deve-se à sólida evidência científica que demonstra a maior sensibilidade das provas de deteção do HPV na identificação de lesões pré-cancerosas e na prevenção do cancro invasivo, bem como às diretrizes internacionais que recomendam a sua implementação através de ensaios clinicamente validados.

A crescente disponibilidade de ensaios comerciais, impulsionada pelos avanços tecnológicos e pelas melhorias na deteção de genótipos, abriu novas oportunidades para otimizar a prevenção. Alguns testes permitem a identificação individual de genótipos de alto risco oncogénico, o que aumenta a precisão clínica tanto no rastreio primário como na estratificação do risco. No entanto, esta expansão exige garantir a qualidade e a validação clínica dos ensaios antes da sua incorporação nos programas de saúde pública, assegurando que oferecem uma sensibilidade e especificidade não inferiores aos ensaios de referência e uma reprodutibilidade interlaboratorial adequada.

Esta monografia da HPV World reúne três artigos que abordam aspetos-chave da validação e utilização de ensaios de deteção do HPV na prevenção do cancro do colo do útero. O primeiro artigo atualiza a lista de testes validados a nível internacional e revê os critérios de validação aplicáveis aos ensaios de deteção do HPV. O segundo explora os desafios e oportunidades relacionados com as métricas de validação, os dispositivos de colheita de amostras e a necessidade de quadros normalizados. Por fim, são apresentados os resultados da validação clínica de um ensaio de deteção do HPV, confirmando a sua adequação para utilização em programas de rastreio.

Com esta monografia, a HPV World oferece aos profissionais de saúde, investigadores e responsáveis por programas de rastreio uma síntese atualizada e prática da evidência sobre validação de ensaios de deteção do HPV, com o objetivo de apoiar decisões informadas e garantir programas de rastreio de elevada qualidade que contribuam para o objetivo global de eliminação do cancro do colo do útero.

Índice

1/3 nº 270

M Arbyn, SK Dhillon, M Poljak

Exames de HPV validados utilizáveis na triagem do câncer do colo do útero em amostras cervicais recolhidas por médicos.

2/3 nº 308

CE Cocuzza, S Arroyo Muhr, M Martinelli, C Giubbi

Métricas de validação dos dispositivos de recolha e ensaios de HPV – desafios e oportunidades.

3/3 nº 309

B Lloveras, B Bellosillo, L Serrano Munne, R Ibáñez

Validação clínica do exame de triagem Vitro HPV para utilização na triagem primária do câncer do colo do útero.



Exames de HPV validados utilizáveis na triagem do câncer do colo do útero em amostras cervicais recolhidas por médicos

Read this article in English 

Lea este artículo en español 



Marc Arbyn MD, MSC, PHD

*Coordinator of the Unit of Cancer Epidemiology, Belgian Cancer Centre, Sciensano, Brussels, Belgium
Professor at the Department of Human Structure and Repair, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Ghent, Belgium
marc.arbyn@sciensano.be*



Sharonjit K. Dhillon MD

*Epidemiologist, Unit of Cancer Epidemiology, Belgian Cancer Centre, Sciensano, Brussels, Belgium
sharon.dhillon@sciensano.be*



Mario Poljak MD, PHD

*Professor at the Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia
mario.poljak@mf.uni-lj.si*

Exames de HPV e validação clínica de ensaios de HPV

Existem amplas evidências que indicam que a

triagem do câncer do colo do útero utilizando exames que visam os tipos carcinogênicos do papilomavírus humano (HPV), seguido do

Cite este artigo como:

M Arbyn et al. (Julho de 2024). Exames de HPV validados utilizáveis na triagem do câncer do colo do útero em amostras cervicais recolhidas por médicos. www.HPVWorld.com, 270PT

Um número crescente de países e organizações internacionais de combate ao câncer recomenda a realização de exames de triagem ao utilizar exames clinicamente validados que identificam sequências de ácido nucleico de tipos de HPV cancerígenos.

tratamento das mulheres HPV-positivas, oferece uma proteção mais forte contra o câncer do colo do útero futuro do que a triagem baseada na citologia^{1,2}. Por conseguinte, um número crescente de países e organizações internacionais de combate ao câncer mudou ou está em fase de mudança para a triagem virológica e recomenda a triagem ao utilizar exames clinicamente validados que identificam sequências de ácido nucleico de tipos de HPV cancerígenos³. Embora existam centenas de diferentes ensaios de HPV disponíveis no mercado, apenas uma pequena minoria deles demonstrou cumprir os critérios de validação internacionais definidos por Meijer et al em 2009⁴⁻⁶. A validação clínica de um novo ensaio de índice HPV para uso na triagem do câncer do colo do útero requer que o novo ensaio demonstre sensibilidade e especificidade não inferiores para detectar neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (CIN2) ou pior, em comparação com um exame comparador de primeira ou segunda geração. Os padrões de referência para sensibilidade e especificidade relativas (índice versus ensaio comparador) são $\geq 0,90$ e $\geq 0,98$, respectivamente⁶. Na prática, isso significa que o limite esquerdo do

A validação clínica de um novo ensaio de índice HPV para uso na triagem do câncer do colo do útero requer que o novo ensaio demonstre sensibilidade e especificidade não inferiores para detectar neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou pior, em comparação com um exame comparador de primeira ou segunda geração.

intervalo de confiança de 90% (CIB) em torno da sensibilidade relativa ou especificidade relativa não é inferior a esses valores de referência.

Inicialmente, apenas o Hybrid Capture 2^o (HC2, Qiagen, Gaithersburg, MD, EUA) e o GP5+/6+ PCR-EIA^o (Diassay, Rijkswijk, Países Baixos) foram aceites como exames comparativos, uma vez que estes ensaios foram avaliados em ensaios aleatórios baseados na população que comprovaram uma incidência cumulativa de câncer invasivo inferior à da citologia. Uma vez que estes dois ensaios já não são amplamente utilizados, uma vez que a maioria dos laboratórios passou a utilizar exames de HPV de nova geração, foram definidos novos critérios para comparadores de segunda geração. Quatro ensaios cumprem os critérios do comparador padrão de segunda geração: RealTime High-Risk HPV Test^o (Abbott, Wiesbaden, Alemanha), Cobas 4800 HPV Test^o (Roche Molecular System, Pleasanton, CA, EUA), Onclarity HPV Assay^o (BD Diagnostics, Sparks, MD, EUA); e Anyplex II HPV HR Detection^o (Seegene, Seul, Coreia do Sul) (Arbyn 2024, submetido). Além de cumprir os critérios de precisão clínica não inferior, deve ser documentada uma reprodutibilidade intra e interlaboratorial suficiente do ensaio de HPV de referência, em que o CIB inferior a 95% seja $\geq 87\%$ e o kappa seja $\geq 0,5$ ⁶.

Os critérios de validação internacional descritos acima referem-se apenas aos ensaios de ADN do HPV aplicados a amostras cervicais. Os ensaios que têm como alvo outras moléculas além das sequências de ADN do HPV também têm de fornecer evidências da segurança longitudinal, o que significa documentação de um risco semelhante ou inferior de CIN3+ após um resultado negativo do exame, em comparação com o risco após um resultado negativo de um exame de ADN do HPV validado, durante um período de pelo menos cinco anos⁵.

Neste artigo, atualizamos listas anteriores de exames de HPV clinicamente validados^{5,7}. As revisões sistemáticas e meta-análises sobre a precisão para CIN2+ dos novos exames de HPV em comparação com um ensaio comparador de primeira ou segunda geração foram prolongadas no tempo para abranger relatórios publicados até abril de 2024. A revisão sistemática também incorpora dados publicados recentemente sobre

Tabela 1

Lista de exames de ácido nucleico do HPV validados que podem ser usados na triagem do câncer do colo do útero em amostras colhidas por médicos (em abril de 2024).

ENSAIO	FABRICANTE	CAPACIDADE	NÚMERO DE TIPOS	DETALHES DA GENOTIPAGEM†	GENE HUMANO‡	MEIOS DE ARMAZENAMENTO
A. Exames padrão comparativos de ADN hrHPV (validados em ensaios aleatórios baseados na população), utilizados como comparadores em estudos de validação:						
A1. Exame de ADN do HPV Hybrid Capture 2	Qiagen, Gaithersburg, MD, EUA	Nenhum	13	16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68	N.º	PC,SP
A2. GP5+/6+ PCR-EIA	Diassay, Rijkswijk, Holanda	Nenhum	14	16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	N.º	PC,SP
B. Exames de ADN do HPV humano validados de forma consistente em vários estudos comparativos com exames padrão:						
B1. Exame Alinity m HR HPV	Abbott, Wiesbaden, Alemanha	Estendido	14	16,18,45,31/33/52/58,35/39/51/56/59/66/68	Sim	PC
B2. Anyplex II Detecção de HPV HR	Seegene, Seul, Coreia do Sul	Cheio	14	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Sim	PC
B3. Exame Cobas 4800 HPV	Roche Molecular System, Pleasanton, Califórnia, EUA	Limitado	14	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC,SP
B4. Exame de risco de HPV	Self-Screen BV, Amsterdão, Holanda	Limitado	15	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/67/68	Sim	PC,SP
B5. Ensaio NeuMoDX HPV	Qiagen, Ann Arbor, MI, EUA	Limitado	15	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC
B6. Exame Onclarity HPV	BD Diagnostics, Sparks, MD, EUA	Estendido	14	16,18,31,45,51,52,33/58,35/39/68,56/59/66	Sim	PC,SP
B7. PapilloCheck HPV - Exame de Triagem	Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemanha	Cheio	24	06,11,16,18,31,33,35,39,40,42,43,45,44/55,51,52,53,56,58,59,66,68,70,73,82	Sim	PC
B8. Exame em Tempo Real de HPV de Alto Risco	Abbott, Wiesbaden, Alemanha	Limitado	14	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC
B9. Xpert HPV	Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA	Estendido	14	16,18/45,31/33/35/52/58,51/59,39/56/66/68	Sim	PC
C. O exame de ADN hrHPV foi validado de forma consistente em vários estudos comparativos com exames alternativos:						
C1. Exame Cobas 6800 HPV	Roche Molecular System, Pleasanton, Califórnia, EUA	Limitado	14	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC
D. Exames de ADN hrHPV avaliados em apenas um estudo em comparação com exames comparativos padrão:						
D1. CLART HPV4S	GENOMICA SAU, Madrid, Espanha	Cheio	16	06,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Sim	PC,SP
D2. Triagem OncoPredict HPV	Hiantis Srl, Milão, Itália	Limitado	13	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68	Sim	PC
D3. REALQUALITY RQ-HPV Screen	AB ANALITICA, Padua, Itália	Limitado	14	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC
E. Exame de mRNA do hrHPV:						
E1. Ensaio APTIMA HPV	Hologic, Bedford, MA, EUA	Nenhum*	14	16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Não	PC
F. Adicionado desde a última publicação internacional da lista de exames de HPV clinicamente validados						
F1. OncoPredict HPV QT	Hiantis Srl, Milão, Itália	Cheio	12	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	Sim	PC
F2. RIATOL HPV ensaio qPCR de genotipagem	AML, Antuérpia, Bélgica	Cheio	17	06,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68	Sim	PC
F3. Ensaio de Detecção Allplex HPV HR	Seegene, Seul, Coreia do Sul	Cheio	14	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Sim	PC
F4. Ensaio de Triagem de HPV Vitro	Vitro S. A., Sevilla, Espanha	Limitado**	14	16,18,31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	Sim	PC

* Outro ensaio de mRNA (APTIMA HPV16, 18/45, Hologic) pode identificar o HPV16 e o HPV18/45.

** HPV Direct Flow Chip (Vitro S.A): fornece genotipagem completa se a triagem Vitro HPV revelar outros hrHPV (que não HPV16/18)

† Uma barra "/" significa que os tipos de HPV são identificados como um agregado; uma vírgula "," significa que os tipos ou grupos de tipos de HPV são identificados separadamente.

Um genótipo do HPV em azul não pertence ao grupo I da IARC "tipos carcinogénicos" nem ao grupo IIA "tipos provavelmente carcinogénicos" (Bouvard Lancet Oncol 2009⁹).

‡ Amplificação do gene humano, que é um indicador de qualidade interna que indica que a amostra contém células humanas PC

PreservCyt (Hologic, Bedford, MA, EUA)

SP SurePath (BD Diagnostics, Sparks, MD, EUA)

a reprodutibilidade intra e interlaboratorial de novos ensaios e o desempenho longitudinal dos ensaios de mRNA do HPV.

A lista atualizada contém 19 exames de ADN do HPV que cumprem os critérios de validação transversal e um exame de ARNm do HPV, que também demonstrou desempenho longitudinal não inferior em comparação com ensaios de ADN validados.

Em comparação com a lista mais recente incorporada no [Livro de Oncologia Ginecológica da ESGO de 2023](#), contendo 16 ensaios validados, podem ser adicionados quatro ensaios adicionais que cumprem os critérios internacionais de validação: OncoPredict HPV QT® (Hiantis, Milão, Itália), RIATOL HPV genotyping qPCR assay® (AML, Antuérpia, Bélgica), Allplex HPV HR Detection assay® (Seegene, Seul, Coreia do Sul) e o ensaio Vitro HPV Screening® (Vitro S, Sevilha, Espanha). Os resultados estão resumidos na Tabela 1. A lista atualizada contém 19 exames de ADN do HPV que cumpriram os critérios de validação transversal e um exame de ARNm do HPV, que também demonstrou desempenho longitudinal não inferior em comparação com ensaios de ADN validados⁸. Três ensaios visam apenas um agregado de 13 a 14 tipos de HPV de alto risco e não fornecem quaisquer detalhes de genotipagem;

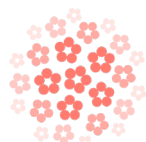
oito ensaios fornecem capacidade limitada de genotipagem, permitindo a identificação separada dos tipos mais carcinogénicos HPV16 e HPV18 (com ou sem HPV45); três ensaios fornecem genotipagem alargada (mais detalhes de genotipagem em comparação com exames com capacidade limitada de genotipagem), enquanto seis ensaios permitem a genotipagem separada de todos os tipos visados. Dois fabricantes de exames produziram ensaios com genotipagem limitada ou inexistente, mas forneceram um segundo ensaio reflexo que permite uma maior granularidade genotípica quando o ensaio inicial é positivo. ■

CONFLITOS DE INTERESSE

MA, SKD e MP receberam apoio do Programa-Quadro Horizonte 2020 para Investigação e Inovação da Comissão Europeia, através da Rede RISCC (Concessão n.º 847845).

A Sciansano, empregadora de MA e SD, recebeu financiamento da Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica (ESGO), da Organização Mundial da Saúde (Genebra, Suíça, através do Acordo para a Realização de Trabalhos para diretrizes sobre Triagem e Tratamento de Doenças Pré-Invasivas do Colo do Útero), da Iniciativa da Comissão Europeia sobre Câncer do Colo do Útero (EC-CvC) e dos projetos VALGENT e VALHUDES.

A Universidade de Liubiana, empregadora do MP, recebeu financiamento para investigação, reagentes gratuitos e consumíveis para apoiar a investigação das seguintes entidades comerciais nos últimos três anos: Qiagen, Self-screen, Seegene, Abbott e Roche. MP tem sido co-investigador nos projetos VALGENT.



RISCC

Este trabalho de investigação recebeu financiamento do Programa de Investigação e Inovação Horizonte 2020 da União Europeia ao abrigo do acordo de subvenção n.º 847845 (Projeto RISCC).

REFERÊNCIAS:

1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30Suppl5:F88-F99. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12010055?via%3Dihub>
2. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62218-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62218-7/abstract)
3. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol 18: Cervical Cancer Screening. Lyon; 2022. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>
4. Poljak M, Ostrbenk Valencak A, Cuschieri K, Bohinc KB, Arbyn M. 2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV). *J Clin Virol*. 2024;172:105671. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653224000337?via%3Dihub>
5. Arbyn M, Simon M, Peeters E, et al. 2020 List of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083-95. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198-743X\(21\)00219-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198-743X(21)00219-6)
6. Meijer CJLM, J Berkhof, Castle PE, Hesselink AT, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.24010>
7. Arbyn M, Rosta P, Dhillon SK, et al. Chapter 10: HPV testing on cervical cancer specimens: which assay can be used in cervical cancer screening. In: Ayhan A, ed. *ESGO Textbook of Gynaecological Oncology*. Istanbul: Günes Publishing;2023:115-20. Disponível em: <https://flipflashpages.uniflip.com/3/34834/1129203/pub/html5.html>
8. Arbyn M, Simon M, de Sanjose S, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):950-60. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00294-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00294-7/abstract)
9. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8)

READ THIS ARTICLE IN ENGLISH:

M Arbyn, SK Dhillon, M Poljak. Validated HPV tests usable in cervical cancer screening on clinician-collected cervical specimens.

LEA ESTE ARTÍCULO EN ESPAÑOL:

M Arbyn, SK Dhillon, M Poljak. Pruebas de detección del VPH validadas para el cribado del cáncer de cuello uterino en muestras recogidas por profesionales sanitarios.

Os artigos da HPW em português foram traduzidos do original em inglês por:

K.M. Alarabi, S.L.

Este artigo está incluído na monografia da HPW *Prevenção do câncer do colo do útero na Europa*

Coordenadores científicos:

Johannes Berkhof, Kate Cuschieri, Clàudia Robles, Xavier Bosch

Editores da HPW:

Patricia Guijarro, Paula Peremiquel, Valentina Rangel

Em nome da equipa editorial, gostaríamos de agradecer a todos os autores que contribuíram para esta monografia especial.

OUTROS ARTIGOS INCLUÍDOS NESTA MONOGRAFIA:

J Wang, MK Elfström, J Dillner. The impact of cervical cancer screening for different HPV genotypes.

E van den Borst, S Van Keer, A Vorsters. Urine as sample for primary cervical cancer screening.

M Poljak, A Oštrbenk Valenčak. Global overview of commercially available HPV molecular tests.

M Elfstrom, J Dillner. Evaluation of co-testing with cytology and human papillomavirus testing in cervical screening.

L Baandrup, SK Kjaer. Profile of HPV infections in vaccinated cohorts and implications for future screening.

IM de Kok, E E.L. Jansen, J A.C. Hontelez. Harms and benefits of cervical cancer screening and its future.

K Cuschieri, L Connor, S Arroyo Muhr. Key elements of quality assurance for practical HPV testing to support cervical screening.

T McGlacken, M Fitzgerald, N Russell. Allowing safe exit from cervical cancer screening – which strategy to use.

J Bonde. A Silver bullet - HPV self-sampling in Denmark.

SJB Hanley. How to improve cervical screening engagement in underserved populations.

S Hawco, A Woolner. Obstetric effects of introducing the HPV vaccination.

M Lehtinen, K Louvanto. Low progression potential of cervical HSIL among HPV-vaccinated women with persistent non-vaccine type HPV infections.

CE Cocuzza et al. Validation metrics of collection device(s) and HPV assays – challenges and opportunities.

VN Pimenoff, JA Bogaards, M Lehtinen. HPV type-replacement in cohorts of vaccinated and unvaccinated individuals.

J Berkhof, C Robles. Main results of RISCC Consortium.

K Cuschieri, B Serrano, G Albero, L Bruni. Fact Sheet Europe.



Métricas de validação dos dispositivos de recolha e ensaios de HPV – desafios e oportunidades

Read this article in English 

Lea este artículo en español 



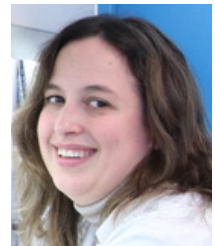
Clementina Elvezia Cocuzza
MD, MSc, PhD
*School of Medicine and Surgery,
University of Milano-Bicocca, Italy.*
clementina.cocuzza@unimib.it



Sara Arroyo Muhr, PhD
*International HPV Reference Laboratory,
Center for Cervical Cancer Elimination,
Karolinska Institutet, Sweden.*
sara.arroyo.muhr@ki.se



Marianna Martinelli, PhD
*School of Medicine and Surgery,
University of Milano-Bicocca, Italy.*
marianna.martinelli@unimib.it



Chiara Giubbi, BSc
*School of Medicine and Surgery,
University of Milano-Bicocca, Italy.*
chiara.giubbi@unimib.it

Nos últimos anos, muitos países fizeram a transição ou estão em processo de transição da citologia para uma triagem do câncer do colo do útero mais eficaz, baseado no HPV, em conformidade com as diretrizes internacionais que exigem a sua implementação com exames de HPV clinicamente validos^{1,2}. A disponibilidade

de exames HPV comerciais cresceu significativamente, impulsionada por avanços na tecnologia e na resolução de genótipo. Alguns ensaios permitem agora a detecção individual de genótipos carcinogénicos do HPV, aumentando a precisão clínica tanto para a triagem como para a estratificação do risco³.

Cite este artigo como:

CE Cocuzza et al. (Julho 2025). Métricas de validação dos dispositivos de recolha e ensaios de HPV – desafios e oportunidades.
www.HPVWorld.com, 308PT

A mudança para a triagem primária baseada no HPV também introduziu o potencial para a triagem molecular de mulheres HPV-positivas na mesma amostra recolhida para triagem. Além disso, as amostras recolhidas pelas próprias mulheres são cada vez mais reconhecidas como uma ferramenta valiosa para melhorar a participação das mulheres em programas de prevenção do câncer do colo do útero. Conforme defendido pela OMS, esta abordagem está alinhada com a meta de examinar 70% das mulheres em todo o mundo, pelo menos duas vezes ao longo da vida, utilizando exames de alto desempenho até 2030. A combinação da auto-colheita de amostras com o desenvolvimento de exames rápidos e de baixo custo no local de atendimento (POCTs) também representa uma oportunidade única para implementar programas de “triagem e tratamento”, especialmente em países de baixa e média renda (LMICs). Essas estratégias podem beneficiar significativamente populações subservidas, incluindo mulheres que vivem com

HIV, que atualmente carecem de acesso adequado à prevenção de câncer do colo do útero. Apesar dos avanços notáveis no desenvolvimento dos exames de HPV, incluindo a sua aplicação para auto-colheita e triagem molecular, a integração dessas inovações na prática clínica requer a avaliação da sua precisão clínica.

Um desafio significativo a este respeito é a falta de validação de muitos ensaios em relação às normas internacionalmente reconhecidas. Além disso, os recentes avanços no diagnóstico do HPV destacaram a necessidade de expandir os critérios de validação atuais para incorporar métricas de desempenho adicionais⁴.

Adereçar os Desafios da Validação

Para enfrentar os desafios emergentes, os protocolos atualizados devem considerar vários fatores que podem afetar o desempenho do exame de HPV (Tabela 1).

Tabela 1

Fatores adicionais a serem considerados na validação do exame de HPV.

Amostras que não sejam cervicais, tais como amostras vaginais e urinárias.
Dispositivos utilizados para a recolha de amostras e variáveis associadas, tais como transporte, armazenamento, temperaturas e tempo antes do exame.
Meios e volumes utilizados para a ressuspensão de amostras clínicas e outras variáveis pré-analíticas que podem afetar a detecção do HPV, tais como agitação da amostra e/ou pré-aquecimento.
Método e protocolo de extração de ácidos nucleicos, incluindo o volume inicial da amostra original e/ou o uso de sedimento celular após centrifugação, e o volume de eluição dos ácidos nucleicos.
Características do ensaio HPV: <ul style="list-style-type: none"> • Genótipos do HPV visados • Capacidade de genotipagem do HPV: detecção completa, alargada e parcial específica do tipo de HPV • Determinação qualitativa ou quantitativa (carga viral) do HPV e limites relativos • Avaliação da adequação da amostra por controlo endógeno e corte relativo
Automação no processamento pré-analítico e/ou analítico.
Desfecho clínico e exame comparador utilizados na avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas relativas do ensaio.

Uma maior atenção ao fluxo de trabalho pré-analítico e analítico completo, como a combinação de dispositivos de coleta de amostras, protocolos de coleta e transporte de amostras, automação no processamento de amostras, também precisará ser incluída em estudos de validação futuros.

Protocolos recentes começaram a abordar essas complexidades. Por exemplo:

- O protocolo VALHUDES avalia a precisão clínica dos ensaios de HPV com dispositivos específicos de auto-colheita⁵, bem como se concentra na avaliação de todo o fluxo de trabalho pré-analítico e analítico⁴.
- O desenvolvimento de exames comparativos de segunda geração com características aprimoradas para a avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas relativas de novos ensaios com capacidade aprimorada de genotipagem do HPV⁶.

No entanto, ainda há desafios a serem enfrentados em relação às métricas de validação.

A introdução da triagem primária do HPV forneceu evidências para uma melhor estratificação do risco através da detecção dos tipos de HPV do Grupo 1 IARC 12 carcinogénico (Tabela 2), não incluindo HPV66 e HPV68⁷. As métricas de validação futuras precisarão abordar a exclusão do HPV66 e do HPV68, assim como a definição de limites específicos para cada tipo com base no risco carcinogénico dos tipos de HPV do Grupo 1 da IARC (Tabela 2), para utilização na prática clínica.

Tabela 2

Tipos de HPV do Grupo 1 da IARC, estratificados de acordo com o risco carcinogénico.
Adaptado da OMS⁷.

Subgrupo	Tipos de HPV Carcinogénicos
Grupo 1a	HPV16
Grupo 1b	HPV18, HPV45
Grupo 1c	HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58
Grupo 1d	HPV39, HPV51, HPV56, HPV59

Um desafio significativo a este respeito é a falta de validação de muitos ensaios em relação às normas internacionalmente reconhecidas. Além disso, os recentes avanços no diagnóstico do HPV destacaram a necessidade de expandir os critérios de validação atuais para incorporar métricas de desempenho adicionais.

Além disso, em contraste com as diretrizes baseadas na citologia, que incluem a avaliação da celularidade para evitar falsos negativos, ainda faltam medidas equivalentes de garantia de qualidade para os exames moleculares de HPV. Estabelecer controlos internos padronizados e os seus limites em estudos de validação é essencial para mitigar esse risco.

Por fim, uma maior atenção ao fluxo de trabalho pré-analítico e analítico completo, como a combinação de dispositivos de coleta de amostras, protocolos de coleta e transporte de amostras e automação no processamento de amostras, também precisará ser incluída em futuros estudos de validação.

Impacto Global e Orientações Futuras

Espera-se que a integração de métricas avançadas em kits comerciais de diagnóstico do HPV apoie o desenvolvimento de estratégias precisas para a prevenção do câncer do colo do útero, incluindo triagem, triagem molecular e exame de cura.

Os custos e a acessibilidade financeira, no entanto, continuam a ser uma barreira significativa, especialmente nos países de baixa e média renda, mas espera-se que a futura introdução de POCTs rápidos e precisos a custos mais baixos tenha um impacto significativo na prevenção do câncer em populações vulneráveis, como as que vivem em países de baixa e média renda.

A combinação da auto-amostragem com o desenvolvimento de exames rápidos e de baixo custo no local de atendimento também apresenta uma oportunidade única para implementar programas de “triagem e tratamento”, especialmente em países de baixa e média renda.

No entanto, é essencial enfatizar a importância de garantir a qualidade e a validação clínica no desenvolvimento e na implementação desses exames. As métricas avançadas devem ser rigorosamente validadas para garantir o alto desempenho e a confiabilidade dos exames de HPV. São necessários esforços colaborativos internacionais para garantir um fornecimento robusto de amostras clínicas armazenadas em biobancos, coletadas por meio de estruturas padronizadas como VALGENT e VALHUDES, a fim de avaliar o desempenho clínico de novos ensaios.

São necessários esforços colaborativos internacionais para garantir um fornecimento robusto de amostras clínicas armazenadas em biobancos, coletadas por meio de estruturas padronizadas como VALGENT e VALHUDES, a fim de avaliar o desempenho clínico de novos ensaios.

Esta validação é crucial para garantir uma estratificação precisa do risco e um tratamento eficaz das mulheres HPV-positivas, alinhando-se, em última instância, com os esforços globais para a eliminação do câncer do colo do útero.

Esta validação é crucial para garantir uma estratificação precisa do risco e o tratamento eficaz das mulheres HPV-positivas, alinhando-se, em última instância, com os esforços globais para a eliminação do câncer do colo do útero. ■

CONFLITOS DE INTERESSE

A instituição de CEC, MM e CG recebeu bolsas de investigação e/ou consumíveis gratuitos nos últimos 3 anos da Seegene, Beckton Dickinson, Copan Italia, Vitro S.A. e Bioperfectus. A CEC é acionista minoritária da Hiantis e recebeu honorários de palestrante e/ou fundos de viagem da Seegene, Beckton Dickinson e Copan Italia. SAM, MM e CG não têm mais nenhum conflito de interesses a declarar.

Referências:

1. M. Arbyn et al. (July 2024). Validated HPV tests usable in cervical cancer screening on clinician-collected cervical specimens. *www.HPVWorld.com*, 270. Disponível em: <https://www.hpvworld.com/articles/validated-hpv-screening-tests:-the-importance-of-validation/>
2. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24010>
3. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, et al. 2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV). *J Clin Virol*. 2024;172:105671. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653224000337?via%3Dihub>
4. Arbyn M, Costa S, Latsuzbaia A, et al. HPV-based Cervical Cancer Screening on Self-samples in the Netherlands: Challenges to Reach Women and Test Performance Questions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32(2):159-63. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cebpa/article-abstract/32/2/159/716391/HPV-based-Cervical-Cancer-Screening-on-Self?redirectedFrom=fulltext>
5. Arbyn M, Peeters E, Benoy I, et al. VALHUDES: A protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples. *J Clin Virol*. 2018;107:52-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653218302154?via%3Dihub>
6. Arbyn M, Cuschieri K, Bonde J, et al. Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening. *J Med Virol*. 2024;96(9):e29881. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.29881>
7. World Health Organization. Target product profiles for human papillomavirus screening tests to detect cervical pre-cancer and cancer. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379099/9789240100275-eng.pdf?sequence=1>

READ THIS ARTICLE IN ENGLISH:

CE Cocuzza et al. Validation metrics of collection device(s) and HPV assays – challenges and opportunities.

LEA ESTE ARTÍCULO EN ESPAÑOL:

CE Cocuzza et al. Métricas de validación de los dispositivos de recogida de muestra y de los ensayos de VPH: desafíos y oportunidades.

Os artigos da HPW em português foram traduzidos do original em inglês por:

K.M. Alarabi, S.L.

Este artigo está incluído na monografia da HPW *Prevenção do câncer do colo do útero na Europa*

Coordenadores científicos:

Johannes Berkhof, Kate Cuschieri, Clàudia Robles, Xavier Bosch

Editores da HPW:

Patricia Guijarro, Paula Peremiquel, Valentina Rangel

Em nome da equipa editorial, gostaríamos de agradecer a todos os autores que contribuíram para esta monografia especial.

OUTROS ARTIGOS INCLUÍDOS NESTA MONOGRAFIA:

J Wang, MK Elfström, J Dillner. The impact of cervical cancer screening for different HPV genotypes.

E van den Borst, S Van Keer, A Vorsters. Urine as sample for primary cervical cancer screening.

M Arbyn, SK Dhillon, M Poljak. Validated HPV tests usable in cervical cancer screening on clinician-collected cervical specimens.

M Poljak, A Oštrbenk Valenčak. Global overview of commercially available HPV molecular tests.

M Elfstrom, J Dillner. Evaluation of co-testing with cytology and human papillomavirus testing in cervical screening.

L Baandrup, SK Kjaer. Profile of HPV infections in vaccinated cohorts and implications for future screening.

IM de Kok, E E.L. Jansen, J A.C. Hontelez. Harms and benefits of cervical cancer screening and its future.

K Cuschieri, L Connor, S Arroyo Muhr. Key elements of quality assurance for practical HPV testing to support cervical screening.

T McGlacken, M Fitzgerald, N Russell. Allowing safe exit from cervical cancer screening – which strategy to use.

J Bonde. A Silver bullet - HPV self-sampling in Denmark.

SJB Hanley. How to improve cervical screening engagement in underserved populations.

S Hawco, A Woolner. Obstetric effects of introducing the HPV vaccination.

M Lehtinen, K Louvanto. Low progression potential of cervical HSIL among HPV-vaccinated women with persistent non-vaccine type HPV infections.

VN Pimenoff, JA Bogaards, M Lehtinen. HPV type-replacement in cohorts of vaccinated and unvaccinated individuals.

J Berkhof, C Robles. Main results of RISCC Consortium.

K Cuschieri, B Serrano, G Albero, L Bruni. Fact Sheet Europe.



Validação clínica do exame de triagem Vitro HPV para utilização na triagem primária do câncer do colo do útero

Read this article in English 

Lea este artículo en español 



Belen Lloveras, MD, PhD, Prof.

Emeritus Head of the Pathology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. Director of Pathology, Xarxa de Diagnòstic Biomèdic i per la Imatge (dibi), Barcelona, Spain. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.
blloveras@hmar.cat



Beatriz Bellosillo, PhD, Prof.

Head of the Molecular Biology Unit, Department of Pathology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.
bbellosillo@hmar.cat



Laia Serrano Munne, MD

Department of Pathology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.
lserranomunne@hmar.cat



Raquel Ibáñez, PhD

Researcher, Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology—Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain.
raquelip@iconcologia.net

Uma vez que os exames de ADN do HPV, que são mais sensíveis do que a citologia tradicional, são cada vez mais recomendados como principal ferramenta de triagem, muitos ensaios comerciais foram lançados no mercado. A validação clínica independente antes da sua introdução na triagem é adequada¹. As orientações publicadas em 2009 por Meijer et al. descrevem a metodologia

Cite este artigo como:

B Lloveras et al. (Agosto de 2025). Validação clínica do exame de triagem Vitro HPV para utilização na triagem primária do câncer do colo do útero. www.HPVWorld.com, 309PT

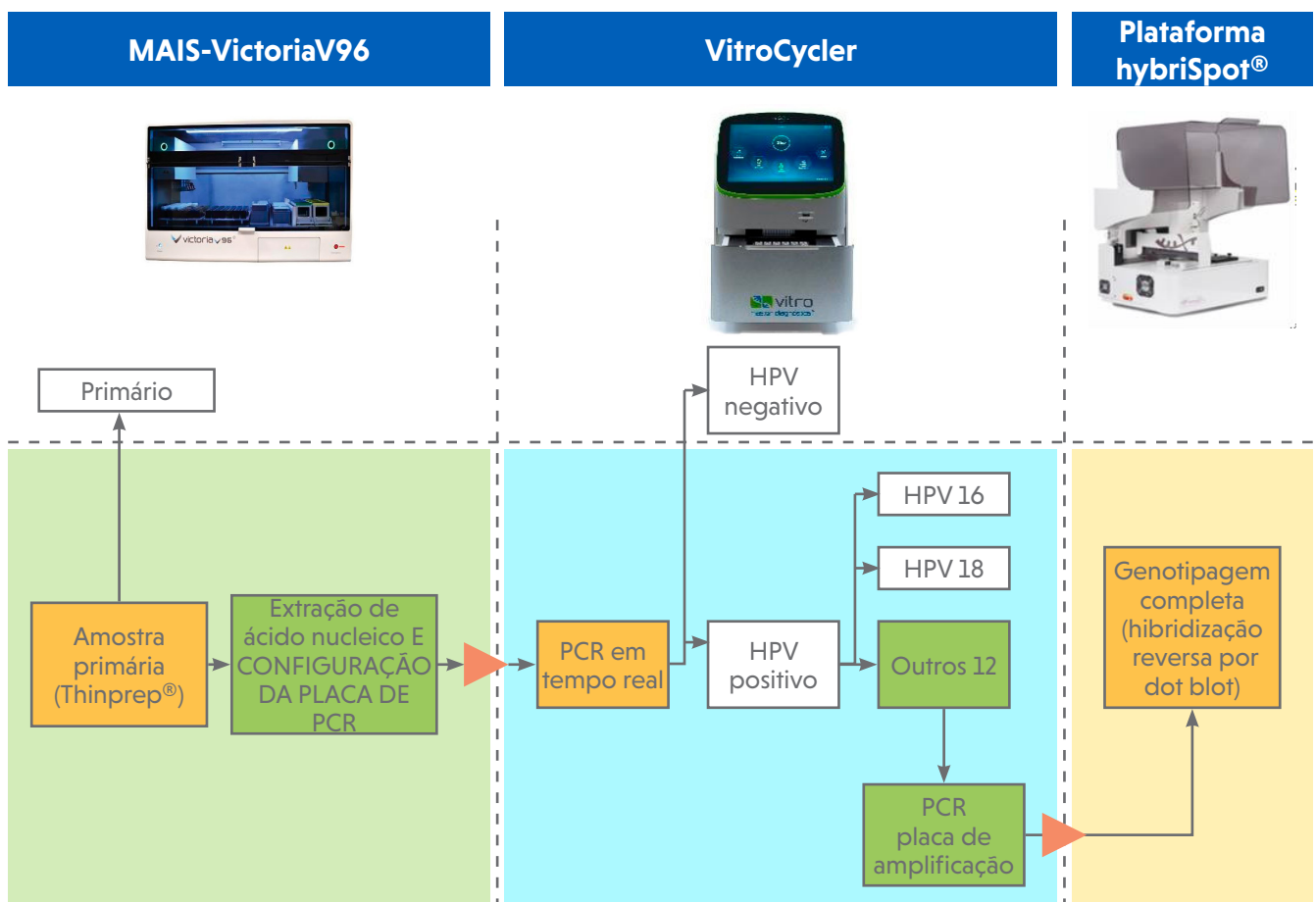
essencial para avaliar sensibilidade clínica, especificidade e reprodutibilidade para detetar neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou pior (CIN2+) de um novo exame de HPV².

Como os exames de ADN do HPV são cada vez mais recomendados como principal ferramenta de triagem, muitos ensaios comerciais foram lançados no mercado, tornando essencial a validação clínica independente antes da sua introdução em programas de triagem.

O ensaio Vitro HPV Screening (Vitro S.A., Sevilha, Espanha) é um exame PCR multiplex em tempo real totalmente automatizado que tem como alvo a região L1 do genoma do HPV. O ensaio distingue o HPV16 e o HPV18 individualmente, enquanto os outros 12 genótipos de HPV de alto risco (HR) (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) são inicialmente detetados como um conjunto. No entanto, estes podem ser genotipados individualmente utilizando o exame complementar HPV Direct Flow CHIP na plataforma hybriSpot[®]. O ensaio utiliza um sistema modular, automatizado e integrado (MAIS-VictoriaV96) para extração de ADN e configuração de PCR, garantindo a rastreabilidade das amostras e minimizando o tempo de manuseio. O gene da beta-globina humana é coamplificado para verificar a integridade da amostra. O fluxo de trabalho do ensaio de triagem do HPV da Vitro é apresentado na *Figure 1*.

Figura 1

Fluxo de trabalho do ensaio de triagem do HPV da Vitro.



O ensaio de Triagem Vitro HPV distingue o HPV16 e o HPV18 individualmente, enquanto os outros 12 genótipos de HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) são inicialmente detetados como um conjunto e, posteriormente, genotipados individualmente utilizando o HPV complementar. Exame CHIP de fluxo direto.

As amostras foram coletadas de mulheres de 30 anos e acima em Barcelona, Espanha, que estavam a fazer exames de rotina para detecção do câncer do colo do útero com base no HPV. A série incluiu 60 casos com lesões CIN2+ confirmadas histologicamente e 844 casos com resultados negativos ou <CIN2. Todas as amostras foram recolhidas utilizando o meio ThinPrep® (Hologic) e inicialmente testadas com o ensaio Cobas® 4800 HPV (Roche), que serviu como comparador³.

Para genotipagem alargada, o produto da PCR de 12 amostras positivas para HPV de alto risco foi hibridizado com o exame HPV *Direct Flow CHIP*, baseado em hibridização reversa por dot blot e detecção colorimétrica, para identificar individualmente os 12 genótipos de HPV de alto risco. Este ensaio pode genotipar simultaneamente 35 genótipos do HPV (tanto genótipos de alto como de baixo risco).

O ensaio Vitro HPV demonstrou 100% de sensibilidade clínica e 87,2% de especificidade para CIN2+, mostrando não inferioridade em relação ao Cobas® 4800.

Foram realizados estudos de reprodutibilidade intra e interlaboratorial, testando 561 amostras em duplicado em duas instituições. A consistência dos resultados foi avaliada através da concordância observada e teste estatístico Kappa de Cohen.

O ensaio Vitro HPV demonstrou 100% de sensibilidade clínica e 87,2% de especificidade para CIN2+, mostrando não inferioridade em relação ao Cobas® 4800 ($p=0,0049$ para sensibilidade, $p<0,001$ para especificidade). A concordância intra-laboratorial foi de 100% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 99,2–100) com um Kappa de 1,0, e a concordância interlaboratorial foi de 97,3% (IC 95% 95,5–98,4) com um Kappa de 0,95, confirmando a forte fiabilidade do exame.

Para genótipos individuais do HPV, a concordância intra-laboratorial variou de 98,2 a 100%, com valores Kappa entre 0,91 e 1,00, exceto para o HPV68 (kappa=0,79). No que diz respeito à reprodutibilidade interlaboratorial, a concordância foi >96% em todos os genótipos individuais, com valores kappa variando de 0,86 a 0,97.

Entre os casos CIN2+, observou-se uma excelente concordância entre o Vitro e o Cobas® para o HPV16 e o HPV18 (Kappa = 1,0) e os 12 genótipos de HPV de alto risco agrupados (Kappa = 0,96 [IC 95%: 0,90–1,00]). HPV31, HPV52 e HPV58 foram os genótipos detetados com maior frequência.

Em <CIN2 casos, excelente concordância (Kappa =1,0) também foi encontrado para o HPV16 e o HPV18, e 0,99 (IC 95%: 0,98–1,00) para os 12 HPV de alto risco, sendo o HPV66 o genótipo mais prevalente.

A genotipagem alargada revelou uma elevada concordância nas análises intra e interlaboratoriais.

Conclusão

O ensaio Vitro HPV Screening cumpre todos os critérios internacionais de validação, provando ser um candidato adequado e fiável para a triagem do câncer do colo do útero. A sua automatização, integração com genotipagem alargada e reprodutibilidade intra e interlaboratorial excecional em todos os genótipos de HPV-AR apoiam sua aplicação potencial em programas de triagem de população. Embora as orientações atuais não exijam a validação do genótipo individual, os dados apresentados apoiam a sua relevância clínica para a futura estratificação de risco, especialmente à medida que as populações vacinadas envelhecem e entram na coorte de triagem. ■

CONFLITOS DE INTERESSE

A Vitro® forneceu os produtos plásticos, reagentes e equipamentos necessários para a realização de todos os exames de triagem do HPV da Vitro e todos os exames HPV Direct Flow CHIP em ambos os centros (Hospital del Mar e Instituto Catalão de Oncologia) para este estudo, bem como financiamento limitado para cobrir os custos decorrentes em ambos os locais. A Vitro® não teve qualquer papel na conceção do estudo, na recolha, análise ou interpretação dos dados, na preparação do manuscrito e na decisão de publicar o presente manuscrito.

B.L. recebeu apoio financeiro de empresas que comercializam produtos para exames de HPV (Roche, Qiagen, Vitro e Hologic) para participar de reuniões, dar palestras e prestar consultoria especializada.

RI declara que o Programa de Investigação em Epidemiologia do Câncer do Institut Català d'Oncologia, ao qual pertence, recebeu apoio financeiro para investigação da Vitro, Roche, Seegene, Merck Sharp & Dohme e Werfen, e apoio educativo da Merck Sharp & Dohme através da e-oncologia. BB não tem nenhum conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS:

1. International Agency for Research on Cancer (2022). Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC. 2022;18:1-456. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/604>
2. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer. 2009;124(3):516-20. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24010>
3. Bellosillo B, Ibáñez R, Roura E, et al. Clinical Validation of the Vitro HPV Screening Assay for Its Use in Primary Cervical Cancer Screening. Cancers (Basel). 2024;16(7):1322. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/7/1322>

READ THIS ARTICLE IN ENGLISH:

B Lloveras et al. Clinical validation of the Vitro HPV screening assay for its use in primary cervical cancer screening.

LEA ESTE ARTÍCULO EN ESPAÑOL:

B Lloveras et al. Validación clínica del ensayo de detección de VPH de Vitro para su uso en el cribado del cáncer de cuello uterino.

Os artigos da HPW em português foram traduzidos do original em inglês por:

K.M. Alarabi, S.L.

HPVWorld

Boletim informativo sobre o vírus do papiloma humano

Resumo Executivo 2018–2025*

A HPW é uma publicação internacional (www.hpvworld.com) destinada a divulgar informação científica relevante para a prevenção, diagnóstico e tratamento de malignidades relacionadas com o HPV.

Desde a sua criação, a HPW tem apoiado os esforços globais liderados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para eliminar o cancro do colo do útero como um problema de saúde pública neste século.

A HPW dirige-se a profissionais de saúde que, embora não sejam especialistas em HPV, são comunicadores-chave junto da população e desempenham um papel vital na prevenção e tratamento de doenças relacionadas com o HPV.

Em junho de 2025, a HPW alcançou um impacto significativo: atingiu aproximadamente 118 000 leitores, publicou mais de 307 artigos escritos por mais de 404 autores e o seu website recebeu mais de 3 milhões de visitas em todo o mundo. As regiões com maior influência são a América do Norte e a Europa.



118.000
leitores



404
autores



307
artigos publicados



3 milhões de visitas
ao website da HPW

O projeto é reconhecido e apoiado por numerosas instituições científicas e médicas, incluindo a International Papillomavirus Society (IPVS) e a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), entre outras.

Para além da educação, a HPW contribui para o objetivo global de eliminar o cancro do colo do útero através de três estratégias-chave: apoiar campanhas locais, traduzir materiais para línguas locais e produzir podcasts para facilitar o acesso a conteúdos educativos.

Para saber mais ou contribuir para o projeto, visite www.HPVWorld.com.

* Dados atualizados até junho de 2025.

Entre 2023 e 2025, a HPV World recebeu subsídios educacionais sem restrições dos seguintes patrocinadores:



A edição portuguesa desta publicação foi produzida com a colaboração da Vitro Master Diagnóstica.

