

# Comment surveiller un test hr-HPV positif ? Comment utiliser le géotypage en pratique ?

D. RIETHMULLER <sup>1a \*</sup>, J.L. PRÉTET <sup>1b</sup>, C. MOUGIN <sup>1b</sup>  
(Besançon)

## Résumé

*La prévention du cancer du col n'a jamais été aussi efficace pour peu que l'on s'en donne les moyens. La prévention primaire vaccinale est extrêmement efficace et l'amélioration des techniques de biologie moléculaire permet de pallier le défaut de sensibilité de la cytologie en optimisant le dépistage, c'est-à-dire la prévention secondaire.*

*Les tests HPV, qu'ils soient consensuels ou permettant le géotypage 16-18, ont une place à tous les étages de la stratégie de dépistage et de la prise en charge. Nous traiterons successivement de leur apport dans les différents niveaux lésionnels cervicaux, dans certaines situations particulières et dans le suivi post-conisation.*

*L'utilisation des tests HPV relève de bonnes pratiques pour éviter les mésusages et pour ce faire, le dépistage devrait en France être organisé.*

*Mots clés : cancer du col, HPV, tests HPV, géotypage*

- 1 - CHU Jean Minjot - Boulevard Fleming - 25000 Besançon  
a. Pôle mère-femme  
b. Plateforme de biologie moléculaire

\* Correspondance : didier.riethmuller@univ-fcomte.fr

## Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs sont intervenants occasionnels pour Qiagen, Sanofi Paster-MSD et GSK.

## INTRODUCTION

Le cancer du col, dont l'agent causal est le papillomavirus humain (HPV), reste un véritable problème de santé publique et ceci malgré l'utilisation depuis plus de 60 ans de la prévention secondaire que représente le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU). Ce dernier, par sa sensibilité très imparfaite, expose au douloureux risque de faux négatifs. Le test viral qui recherche le génome de l'HPV au niveau du col a une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative quasi parfaite mettant les patientes à l'abri d'une lésion méconnue. Le problème du test viral réside dans sa faible valeur prédictive positive à l'inclusion et la question est donc de savoir comment gérer un test positif.

Le fait pour une patiente d'être porteuse d'un HPV même dit à « haut risque » oncogénique ne signifie pas obligatoirement l'existence d'une lésion intraépithéliale sous-jacente présente ou à venir puisque la présence de virus ne représente qu'un facteur de risque. En effet, si l'HPV est clairement le facteur nécessaire et indispensable à la carcinogénèse cervicale, il n'est en rien suffisant et des co-facteurs mal connus à ce jour (hormis le tabac) sont nécessaires. La majorité de ces infections vont guérir spontanément avec le temps, en 1 à 3 ans en moyenne, et c'est bien cette notion de temps qui pose le problème de la surveillance et de ses modalités.

La progression lésionnelle et donc le risque évolutif dépendent du génotype. Ce risque est très lié aux génotypes 16 et 18. Il apparaît donc que la gestion des tests viraux consensuels positifs pourrait bénéficier du génotypage pour attribuer un niveau de risque et donc adapter la prise en charge et le timing de la surveillance (espacement entre 2 surveillances). Mais cette notion de modulation des niveaux de risque n'est applicable que pour des risques faibles et permettant le triage des faux positifs en dessous du stade CIN2.

## I. COMMENT SURVEILLER UN TEST HR-HPV POSITIF ?

### I.1. En dépistage primaire

À l'instar de la cytologie cervico-utérine, les mauvaises utilisations du test HPV peuvent aboutir à des questionnements sur la prise en charge d'une positivité qui, de fait, ne devrait pas être. En effet, la fréquence significative du portage HPV avant 30 ans n'en fait pas un test adapté en dépistage primaire dans cette population. Entre 15 et 25 ans, près d'un quart de la population tous genres confondus est porteur d'un HPV. Nous ne traiterons donc pas de la surveillance d'une positivité en dépistage primaire avant l'âge de 30 ans. À partir de la quatrième décennie on peut s'autoriser à penser que le portage en HPV est fortement en relation avec un portage persistant, reflet d'une difficulté de l'organisme concerné à éliminer le pathogène potentiellement oncogénique. Et c'est le portage persistant qui expose au risque de dérégulation cellulaire aboutissant aux lésions intraépithéliales, puis parfois au cancer invasif.

En cas de positivité associée de la cytologie, la prise en charge est simple puisque la patiente, doublement positive, devra bénéficier d'une colposcopie plus ou moins complétée de biopsies.

Le problème du dépistage primaire virologique réside bien dans le cas du test viral positif à FCU normal. En effet, quelle que soit l'option de dépistage retenue, combinée ou virale exclusive avec triage cytologique, la problématique du test viral à cytologie normale est la même. En effet, si pour une femme de plus de 30 ans le fait d'être porteuse d'un HPV à haut risque l'expose à un risque de lésions pré-invasives ou invasives, ce fait n'est qu'un facteur de risque et ne signe en rien l'obligation d'une maladie sous-jacente. Comment donc gérer cette fraction de patientes ainsi dépistées ? Et cela ne risque-t-il pas

d'augmenter de façon importante le nombre de patientes référées pour un dépistage positif ?

Concernant le nombre de patientes référées, Cuzick *et coll.* [1] ont montré que le nombre de femmes positives au test viral était 2 fois plus important avant l'âge de 40 ans, alors qu'au-delà il n'y avait plus de différence significative (Tableau 1).

Tableau 1 - Taux de patientes référées par tranche d'âge avec le test viral comparé au FCU dans l'étude de Cuzick [1]

	Tranches d'âge (en années)					
	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-60
HPV+	14,5 %	8,6 %	6 %	4,4 %	3,4 %	3,8 %
FCU anormal	6,3 %	5,7 %	4,4 %	4,3 %	2,7 %	3,1 %

Katki *et coll.* [2] ont très récemment publié sur la cohorte de la Kaiser Permanent Study une analyse du risque à 5 ans de CIN3+ des femmes avec un test HPV positif et un FCU normal à l'inclusion. Cette situation a été retrouvée parmi les 32 374 femmes suivies (âgées de 25 à 64 ans) chez seulement 3,6 % d'entre elles. Leur risque de CIN3+ à 5 ans a été de 4,5 % (IC 95 % = 4,2 %-4,8 %) et le risque de cancer invasif était de 0,34 % (IC 95 % = 0,26 %-0,45 %), dont la moitié était des adénocarcinomes. Parmi ces patientes HPV+/FCU normal, 48 % s'avéraient toujours HPV+ au contrôle à 1 an (pourcentage stable pour tous les âges).

Cette étude semble démontrer qu'il faut limiter à 1 an l'intervalle pour un nouveau dépistage des femmes HPV+/FCU normal et près de la moitié de ces contrôles sera finalement référée en colposcopie.

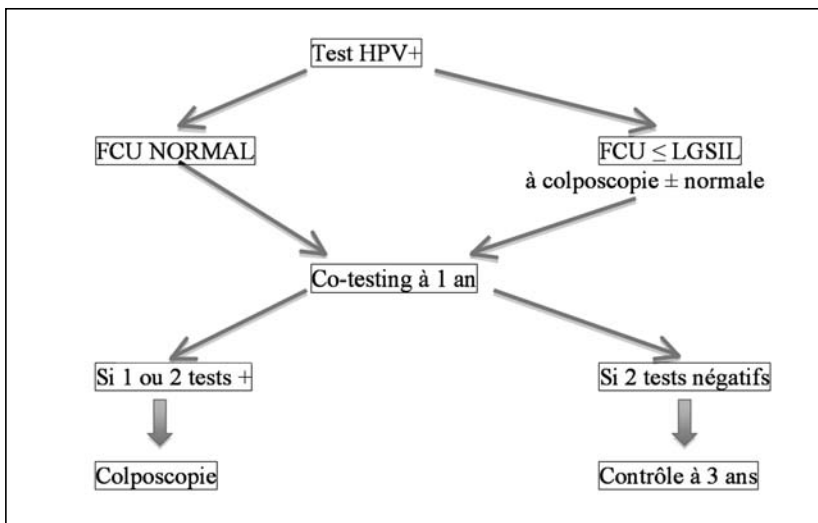
## 1.2. En surveillance d'une atypie mineure (ASCUS ou LGSIL)

À partir de la Kaiser Permanent Study, une étude a récemment estimé un risque de développer une CIN2+ à 5 ans d'une colposcopie référée pour anomalie cytologique et dont le résultat avait été classé  $\leq$  CIN1. Pour les femmes avec un antécédent d'atypie mineure (ASCUS ou LGSIL)/HPV positif, un simple co-testing (test HPV et FCU) à 1 an prédisait un risque de CIN2+ à 5 ans de 1,1 % et représentait la meilleure solution pour espacer la surveillance (*versus* 2 tests HPV négatifs séquentiels : 1,8 % ; ou 2 FCU séquentiels normaux : 4,0 %). La conclusion des auteurs était qu'un simple co-testing négatif à 1 an

d'une atypie mineure/HPV positif était suffisamment rassurant pour espacer l'intervalle pour un prochain dépistage à 3 ans [3].

Il semble donc bien que pour les atypies mineures qui sont HPV positifs (près de la moitié des cas), un suivi par viro-cytologie à 1 an permette de repérer les patientes à risque de progression lésionnelle (Figure 1).

Figure 1 - Proposition de prise en charge des tests HPV positifs en cas de cytologie normale ou anormale < LGSIL avec une coloscopie ± normale



### I.3. En cas de LGSIL

Le triage des LGSIL par le test HPV n'est pas recommandé à ce jour en raison d'une très fréquente positivité virale (> 75 %). Toutefois, dans des recommandations de dépistage basées sur du co-testing (États-Unis), l'association LGSIL et test HPV positif est une situation réelle et d'autre part le triage des LGSIL par le test HPV pourrait avoir un intérêt chez les patientes âgées car la prévalence virale est moindre.

Toujours sur la cohorte californienne [5] de plus de 9 000 femmes entre 25 et 64 ans a été estimé le risque de CIN3+ à 5 ans en cas de frottis LGSIL à l'inclusion. La positivité en HPV des frottis LGSIL décroît avec l'âge dans cette étude (30 à 34 ans *versus* 60 à 64 ans, 88 % *versus* 72 % ;  $p < 0,0001$ ). Le risque à 5 ans de CIN3+ des femmes HPV

positif/LSIL était très supérieur aux femmes HPV négatif/LSIL (6,1 % *versus* 2,0 % ;  $p < 0,0001$ ), ce risque étant le même que le risque des ASCUS dont le statut en HPV est inconnu (risque de 2,6 %). Les auteurs concluent qu'en se basant sur le principe de « prise en charge équivalente des risques équivalents », les femmes HPV négatif/LGSIL peuvent être raisonnablement surveillées de manière similaire aux ASCUS dont le statut HPV est inconnu, c'est-à-dire un contrôle entre 6 et 12 mois plus tard et éviter ainsi une colposcopie immédiate.

#### **1.4. En cas de FCU anormal avec une colposcopie négative**

En cas de frottis anormaux avec colposcopie négative, la situation est complexe et la surveillance n'est pas clairement codifiée. Une étude très récente s'est intéressée à l'apport du test HPV dans le suivi des colposcopies n'évoquant pas une CIN2+ chez des femmes avec une cytologie anormale [6]. Plus de mille patientes ont été suivies et durant la période de suivi 133 CIN2+ ont été diagnostiquées, dont 1 seule lésion chez les femmes HPV négatives. La probabilité de développer une CIN2+ au cours du suivi était de 0,44 % (IC 95 % : 0,1-3,1) en cas d'HPV négatif et de 41,8 % (IC 95 % : 31,8-53,5) en cas de test HPV positif. Une femme avec un test HPV positif avait 105 fois plus de risque de développer une CIN2+ qu'une femme avec un test HPV négatif (hazard ratio (HR) = 104,5 ; IC 95 % : 14,5-755,1) ; ajustement fait sur la gravité de la cytologie, de l'âge et de la visualisation de la zone de jonction. La conclusion des auteurs a été de dire que le test HPV était capable de sélectionner les patientes à risque réel de CIN2+.

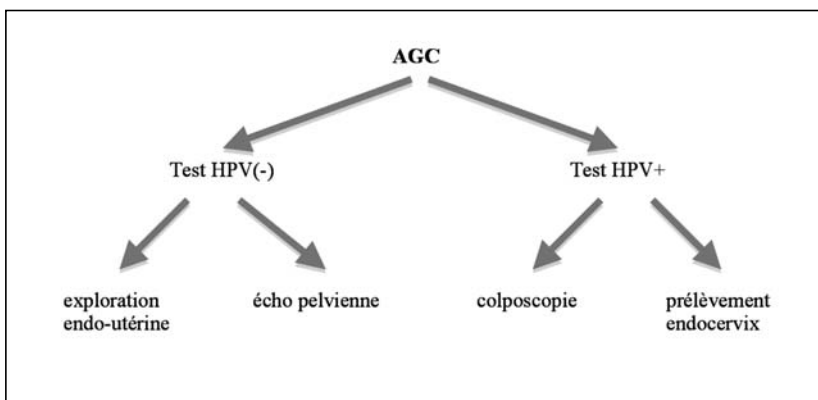
#### **1.5. En cas d'anomalies glandulaires**

Les rares travaux d'avant 2009 qui ont porté sur l'intérêt du test HPV dans l'exploration des frottis AGC donnent des résultats peu pertinents. Les performances de ce test sont bonnes si la pathologie sous-jacente est de type squameux viro-induit et la sensibilité est alors proche de 100 %. Mais un grand nombre des frottis glandulaires révèle des pathologies glandulaires non dépendantes de l'HPV.

Dans une optique de triage, le test HPV pourrait rapidement orienter la démarche diagnostique vers une localisation cervicale en cas de positivité ou vers un site extra-cervical en cas de négativité (Figure 2). En effet, des pathologies très diverses peuvent s'exprimer par le biais d'atypies glandulaires au FCU et une exploration des

annexes peut s'avérer nécessaire. De plus, même si l'âge de la patiente est un facteur déterminant pour la localisation lésionnelle, ce dernier ne permet en rien d'éliminer le difficile diagnostic d'AIS. Rappelons que si la sensibilité de la cytologie cervico-utérine est très dépendante de l'âge, le test HPV garde quant à lui la même sensibilité tout au long de la vie des femmes [7].

Figure 2 - Proposition d'intégration du test HPV dans le triage des AGC pour orienter la démarche diagnostique



Le taux de positivité en HPV des AGC est de 23,3 % [8] et le taux de lésions cervicales est de moins de 3 % en cas de négativité en HPV, alors que l'on retrouve une anomalie HPV induite en cas de positivité dans 53 % des cas. Toutefois en cas de négativité du bilan cervical chez les femmes HPV positives, il est nécessaire de compléter le bilan à la recherche d'une lésion endométriale ou extra-utérine puisque le risque résiduel, s'il est faible, reste de 1,5 % [9].

Dans la Kaiser Permanent Study, ces frottis AGC (2 074 femmes) qui sont considérés comme des frottis à haut risque ont été étudiés pour appréhender le risque de CIN3+ à 5 ans en fonction des résultats du test HPV [10]. La positivité en HPV de ces frottis glandulaires était dans ce travail de 25 % avec une décroissance avec l'âge (30 à 34 ans *versus* 60 à 64 ans, 44 % *versus* 17 % ;  $p < 0,0001$ ). Le risque est très significativement différent en fonction de la positivité ou non d'un test HPV consensuel (9,0 % *versus* 0,37 % ;  $p < 0,0001$ ), ce qui fait dire aux auteurs que le test HPV peut participer au *triage* de ces frottis glandulaires.

## 1.6. En cas de HGSIL

La valeur prédictive positive d'un frottis HGSIL est bonne et est associée à un risque réel de cancer. C'est pour cette raison que le dépistage de ce type d'anomalie cytologique indique la colposcopie sans délai. Toutefois, dans une méthodologie de dépistage combiné chez les femmes de plus de 30 ans comme dans les recommandations nord-américaines, l'association HGSIL et test HPV positif devient une entité fréquente du fait de la très forte positivité virale de ce type de FCU. Le résultat d'un test HPV consensuel peut-il orienter la prise en charge en fonction de sa positivité ou de sa négativité ?

Sur une cohorte californienne [10] incluant 965 360 femmes de 30 à 64 ans, le risque de CIN3+ à 5 ans a été estimé pour les frottis HGSIL à l'inclusion (2 019 femmes) et ceci en fonction des résultats du test HPV. La positivité en HPV des frottis HGSIL était de 94 %. Le risque à 5 ans de retrouver une CIN3+ était significativement différent entre les femmes HPV positives et HPV négatives (49 % *versus* 30 % ;  $p = 0,006$ ). Toutefois, le risque de cancer invasif ne diffère que peu entre les 2 groupes (6,6 % *versus* 6,8% ;  $p = 0,7$ ), ce qui a fait dire aux auteurs qu'au final tout frottis HGSIL doit indiquer une colposcopie sans délai et ceci quel que soit le statut HPV.

## 1.7. En surveillance post-thérapeutique

Son utilisation en deuxième ligne fait l'unanimité et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), dans ses recommandations pour la pratique clinique de 2007, propose les tests HPV dans le suivi des femmes conisées pour une CIN2-3 [11].

Les patientes traitées pour une CIN2-3 ont un risque de récurrence ou de récurrence qui persiste plus de 10 ans et le risque ultérieur de cancer invasif du col utérin est jusqu'à 5 fois supérieur à la population générale définissant de ce fait un sous-groupe à risque réel. La valeur prédictive négative d'un test HPV associé à une cytologie normale 6 mois après une conisation est un quasi-équivalent de test de guérison et permet de remettre plus rapidement une patiente dans une surveillance classique et d'alléger ainsi le suivi.

La cohorte californienne [12] a évalué différentes stratégies de suivi après traitement pour CIN2-3 ou AIS (FCU seul, test HPV seul, et co-testing) en analysant les données de 3 273 femmes de 25 ans et plus entre 2003 et 2010.



Le risque de récurrence ou récurrence allait de 5 % pour les CIN2 recrutées sur un test HPV positif/ASCUS ou LGSIL à 16 % pour les CIN3/AIS recrutés sur un frottis AGC/ASC-H/HSIL+ ( $p < 0,0001$ ). Toutefois, après négativation des tests en post-thérapeutique, les risques étaient plus bas et identiques quels que soient les antécédents. Le risque de récurrence ou récurrence d'une CIN2+ à 5 ans était de 2,4 % après un co-testing post-thérapeutique négatif ; de 3,7 % ( $p = 0,3$ ) après un test HPV négatif isolément et de 4,2 % ( $p = 0,1$ ) après un FCU normal isolément. Après 2 co-testings négatifs, le risque diminue et passe à 1,5 %. Ce risque est proche de celui qui existe après un FCU normal dans le dépistage de routine et qui est de 0,68 %.

On peut donc dire que le test HPV, s'il reste positif en post-thérapeutique, doit faire suspecter un traitement insuffisant et une lésion résiduelle lorsque cette positivité persiste après traitement et est associée à des anomalies cytologiques. On doit s'évertuer alors à trouver cette lésion. En cas d'absence d'anomalies cytologiques, il peut s'agir d'une clairance virale en cours et non achevée. Dans ce cas, la normalité de la colposcopie doit faire attendre le 2<sup>e</sup> contrôle. En cas d'une nouvelle positivité virale secondaire et à distance d'un traitement, il faut évoquer une récurrence. En effet, le « terrain » ayant déjà permis une première fois l'évolution lésionnelle vers un haut grade, il existe une prédisposition qui a laissé une nouvelle lésion réapparaître et il faut considérer cette patiente comme à haut risque. On voit là tout l'intérêt d'un suivi virologique de ces femmes conisées qui représentent clairement un sous-groupe à risque nettement majoré de cancer invasif.

## II. COMMENT UTILISER LE GÉNOTYPAGE EN PRATIQUE ?

En cas de co-testing ou de dépistage virologique primaire, la cytologie revêt une toute particulière importance sous la forme d'un triage cytologique. En effet, en cas de normalité cellulaire, un simple dépistage de contrôle pourra être proposé à distance (cf. chapitre I.1) et en cas de positivité cytologique, une colposcopie sera réalisée. C'est bien l'intervalle entre ce test consensuel positif à cytologie normale et le contrôle qui pose problème. En effet, le risque évolutif vers une lésion de type CIN2-3 dépend du génotype de l'HPV (Tableau 2).

Une étude de 2013 [14] sur différentes stratégies de dépistage incluant le génotypage 16-18 en primaire, en différenciant parmi les tests

HPV positifs ceux qui sont à HPV16 et/ou 18 des autres types d'HPV oncogènes, a conclu à une maximalisation de la sensibilité et une amélioration de la spécificité avec au final moins de coloscopie référée.

Contrairement à la situation de normalité cytologique, sur un travail récent réalisé sur la cohorte de l'ALT study, le triage de 2<sup>e</sup> niveau des ASCUS ou LGSIL qui sont HPV positifs par un génotypage 16-18 et 16-18-45 ne semble pas abaisser suffisamment le risque lésionnel sous-jacent pour ne pas référer la patiente en cas d'HPV non 16 et non 18 [15].

Différents travaux sur l'utilisation de nouveaux tests permettant un génotypage en 16-18 des tests HPV positifs sont très prometteurs et il semble que le futur dépistage primaire pourrait être basé sur ce genre de tests à la condition qu'ils aient démontré sur de larges séries une supériorité par rapport aux tests consensuels qui sont actuellement validés et qui sont la capture d'hybrides et la PCR GP5-GP6.

*Tableau 2 - Risque évolutif vers une CIN3 ou plus en fonction du portage viral et du génotype [13]*

	HC2+ HPV16+	HC2+ HPV16- HPV18+	HC2+ HPV16- HPV18-	HC2-
Risque CIN3+ à 10 ans	17,2 % (11,5-22,9)	13,6 % (3,6-23,7)	3,0 % (1,9-4,2)	0,8 % (0,6-1,1)
HC2 = Hybrid Capture 2®				

## CONCLUSION

Si la positivité en HPV n'est en soi qu'un facteur de risque, elle représente toutefois le meilleur moyen de dépister les femmes à risque de pathologies viro-induites susceptibles de cancérisation. Mais la majorité des tests positifs ne sont pas accompagnés de lésions intraépithéliales et des tests concomitants ou secondaires comme la cytologie cervico-utérine doivent améliorer la spécificité de ce type de dépistage. Dans certaines situations supposées pathologiques, le test HPV permettra d'appréhender le risque réel et d'adapter au mieux la surveillance ou la prise en charge.

Après les tests HPV consensuels, de nouvelles options techniques ont vu le jour. Parmi elles, le génotypage apparaît comme intéressant dans le triage des situations à risque faible et permettra probablement par ce biais d'espacer la surveillance dans ces cas et de diminuer le nombre de coloscopies référées.

## Bibliographie

- [1] Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
- [2] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S56-63.
- [3] Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Kinney WK. Follow-up testing after colposcopy: five-year risks of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S69-77.
- [4] Moyer VA. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156(12):880-91, W312.
- [5] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S43-9.
- [6] Carozzi F, Visioli CB, Confortini M, Iossa A, Mantellini P, Burroni E, Zappa M. hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy. *Br J Cancer* 2013;109(7):1766-1774.
- [7] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasigam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- [8] Sharpless KE, O'Sullivan DM, Schnatz PF. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:72-8.
- [9] Schnatz PF, Sharpless KE, O'Sullivan DM. Use of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:94-101.
- [10] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S50-5.
- [11] Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. *J Gyn Obstet Biol Reprod* 2008;37S:S121-S130.
- [12] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post-treatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S78-84.
- [13] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
- [14] Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Jack Cuzick J, Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:184.e1-11.
- [15] Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Castle PE, Wentzensen N. Risk of precancer determined by HPV genotype combinations in women with minor cytologic abnormalities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(6):1095-101.

