

Remjasz Klaudia, Kosz Katarzyna, Kuchnicka Aleksandra, Kuchnicka Julia, Aleksandrowicz Jakub, Zielińska Martyna, Zarankiewicz Natalia, Siedlecki Wojciech, Sapuła Klaudia. Comparison of HPV testing and cervical cytology in prevention of cervical cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):945-953. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.077> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.077> <https://zenodo.org/record/7017235>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 23.08.2022.

Comparison of HPV testing and cervical cytology in prevention of cervical cancer

Porównanie testów HPV DNA oraz cytologii w prewencji raka szyjki macicy

Klaudia Remjasz: 0000-0002-0879-7515; remjaszklaudia@gmail.com

Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Katarzyna Kosz: 0000-0001-6848-0598; kasiakosz19@icloud.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Aleksandra Kuchnicka: 0000-0001-8481-7592 ; kuchnickaola@gmail.com

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Julia Kuchnicka: 0000-0003-0409-5695; julia.kuchnicka@me.com

Szpital Specjalistyczny w Brzezinach

Natalia Zarankiewicz: 0000-0001-9203-3376; natalia.zarankiewicz@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Martyna Zielińska: 0000-0001-8886-8274; martynazielinska52268@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Klaudia Sapuła: 0000-0003-2436-0150; klauiaa.em@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Jakub Aleksandrowicz: 0000-0002-4534-9682; jakub.aleksandrowicz01@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Wojciech Siedlecki: 0000-0002-9917-5411; wojciechsied@gmail.com

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Abstract

Introduction and purpose

This article aims to compare two guiding methods of cervical cancer screening: cervical cytology and HPV testing. The objective is to provide information on which method is currently more relevant in the early detection of precancerous lesions and therefore should be more frequently used.

Materials and method

This review was mainly based on articles from around the world collected in Pubmed in 2003-2022, medical books and websites. The research was done by looking through keywords as follows: "cervical cancer", "cytology", "HPV testing".

Results

All selected studies have demonstrated that HPV testing is a more appropriate indicator for initial high-grade CIN (cervical intraepithelial neoplasia) than cytology.

Conclusions

According to the cited researches, the public health system should definitely pay more attention to HPV testing as the first stage of cervical cancer screening. Moreover, it should clarify by comparing all advantages and disadvantages of methods, which further diagnostic pathway is the most effective and has the best outcomes for the patients.

Keywords: cervical cancer, cervical screening, cytology, HPV primary screening, HPV testing

Inwazyjny rak szyjki macicy etiologia i epidemiologia

Rak szyjki macicy (carcinoma colli uteri) to nowotwór złośliwy wywodzący się najczęściej z komórek nabłonkowych strefy przejściowej szyjki macicy, tj. w miejscu połączenia nabłonka gruczołowego oraz nabłonka płaskiego [1]. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest infekcja onkogennymi typami wirusa HPV (human papillomavirus). Do pozostałych należą: infekcja wirusem HIV (human immunodeficiency virus), immunosupresja, choroby przenoszone płciowo, wczesne rozpoczęcie współżycia, duża liczba partnerów seksualnych, palenie tytoniu [1,2]. Jest czwartym co do częstości zachorowań nowotworem wśród kobiet na świecie [3]. Według najnowszych danych KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów)- tj. publikacji "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku" zachorowalność na ten nowotwór wynosiła 2,8%, a umieralność 3,4% wszystkich nowotworów u kobiet w 2019 roku w Polsce [4].

Objawy raka szyjki macicy

Początkowym stadium inwazyjnego raka szyjki macicy nie towarzyszą żadne objawy lub są niespecyficzne [1,2]. Najczęstszym symptomem choroby są wodniste upławy, które w miarę wzrostu guza stają się coraz gęstsze, cuchnące oraz podbarwione krwią. Współżycie w tym czasie może okazać się bolesne. W przypadku wystąpienia martwicy mas nowotworowych może wystąpić nieprzyjemny zapach z pochwy oraz nasilenie wycieku z pochwy. Dla znacznej ekspansji miejscowej nowotworu typowy jest narastający, niereagujący na podanie NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) ból okolicy krzyżowej- jako wynik nacieku więzadeł maciczno-odbytniczych oraz okolicy lędźwiowej- skutek zaburzenia odpływu moczu z nerki [1].

Profilaktyka raka szyjki macicy

Uważa się, że proces od integracji DNA wirusa z genomem komórek gospodarza do rozwoju neoplazji śródnałonkowej szyjki macicy trwa nawet ponad siedem lat. Przez kolejne trzy do pięciu lat dochodzi do kompletnego rozrostu nowotworu.

Ze względu na długoletnią progresję zmian możliwe jest wykrywanie nowotworu na bardzo wczesnym etapie zaawansowania [5]. Główną metodą wykorzystywaną w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy jest cytologia szyjki macicy. Jednak mając na uwadze związek etiologiczny między zakażeniem HPV a występowaniem zmian nowotworowych w obrębie szyjki macicy, badanie HPV DNA również może pełnić funkcję badania przesiewowego, a jego wykorzystanie w tym zakresie rośnie [6,7]. Dostępna jest także profilaktyka pierwotna w postaci szczepienia. The USPSTF (United States Preventive Services Task Force) rekomenduje podanie odpowiednio dwóch dawek dzieciom w wieku 9-14 lat oraz trzech dawek w przypadku osób od 15 do 26 roku życia, niezależnie od płci. Mimo że podanie szczepionki zmniejsza ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy w przyszłości, nie zwalnia z kontynuowania profilaktyki, nawet u kobiet uprzednio zaszczepionych [5].

Program profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

W Polsce program profilaktyki raka szyjki macicy jest prowadzony w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 r. o ustanowieniu programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" (Dz.U. 2005 nr 143 poz. 1200) [8]. Od tego samego roku odnotowuje się sukcesywny spadek zachorowalności na nowotwory szyjki macicy (APC=-3,2%; 95%CI=-3,8 do -2,7) [4]. Podstawowy etap programu obejmuje badanie cytologiczne materiału z szyjki macicy u kobiet w wieku 25-59 lat co 36 miesięcy lub co 12 miesięcy- w przypadku kobiet z towarzyszącymi

czynnikami ryzyka- infekcja wirusem HPV (typ wysokiego ryzyka), immunosupresja, zakażenie HIV [9]. Przeprowadzone w 2017 roku internetowe badanie ankietowe wykazało, że 39% kobiet włączonych do badania nigdy nie było poddanych badaniom profilaktycznych, a jedynie 42% z badanych miało wykonaną cytologię w przeciągu ostatnich 3 lat [10].

28 października 2019 roku Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie-Państwowy Instytut Badawczy rozpoczął pilotaż badań HPV-DNA, którego celem jest ocena, a następnie porównanie skuteczności testu HPV HR (wirus brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka) oraz dotychczas stosowanej w profilaktyce cytologii. Do badania mogą być włączone kobiety od 30 do 59 roku życia, które w przeciągu ostatnich 3 lat, a w przypadku obciążenia czynnikami ryzyka-

w przeciągu ostatniego roku, nie były poddane badaniom cytologicznym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy [11].

Cytologia i jej rodzaje

Historia badania cytologicznego sięga lat 20-tych XX wieku. Metoda została wymyślona i opracowana przez Georgios Nikolaou Papanikolaou oraz Aurel A. Babeş [12,13]. Przez wiele lat w profilaktyce raka szyjki macicy i do wykrywania zmian przednowotworowych wykorzystywano cytologię klasyczną, polegającą kolejno na pobraniu materiału z tarczy i kanału szyjki macicy, naniesieniu materiały na szkiełko oraz jego utrwaleniu. [14]. Jednak na przełomie ostatnich 50 lat doszło do rozwoju metody, czego efektem jest wprowadzenie cytologii płynnej- LBC (liquid based cytology) [15]. Od klasycznej różni się faktem, iż przyrząd do pobierania materiału płucze się delikatnie w płynie, dążąc do uzyskania zawiesiny komórek, która jest następnie przetwarzana tak, by otrzymać pojedynczą warstwę komórek [14]. Randomizowane badanie prowadzone przez Ronco dostarcza informacji, że brak znaczących różnic w czułości obydwu metod w identyfikowaniu CIN2+. Za pomocą LBC udało się ujawnić więcej CIN1, ale nie było różnicy w wykrywaniu CIN3 [16]. LBC ma przewagę nad cytologią klasyczną przede wszystkim ze względu na automatyzację procesu, na pewno nie przez wzgląd na czułość [15].

Badanie HPV DNA

Przez ponad pół wieku cytologia wiodła prym w prewencji raka szyjki macicy.

Od pewnego czasu znacząco wzrasta znaczenie testu HPV [17]. Wiadomo, że przetrwała infekcja onkogennym typem wirusa HPV jest niezbędna do rozwoju neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia- cervical intraepithelial neoplasia (CIN), gruczolakoraka in situ oraz inwazyjnego raka

szyjki macicy [18]. Test hrHPV (high risk HPV) należy do badań molekularnych [14]. Polega na wykrywaniu DNA wirusa HPV wysokiego ryzyka w materiale pobranym, jak do badania cytologicznego [5]. Możliwe jest również samodzielne pobranie materiału do badania przez kobiety [19,20]. Proponowanie takiego działania przełamuje wiele barier i znacząco zwiększa zaangażowanie kobiet, które wcześniej nie brały regularnie udziału w badaniach przesiewowych [19]. Jednak możliwość jego wykorzystania do przeprowadzenia rzetelnych badań pozostaje wątpliwa [20]. Obecnie FDA (Food and Drug Administration) dopuszcza stosowanie pięciu testów HPV DNA: Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR and Cervista HPV 16/18, Cobas and Onclarity. Jedynie dwa ostatnie można stosować w testach pierwotnych- bez korelacji z cytologią. Wszystkie z nich wykrywają co najmniej dwanaście typów wirusa o największym potencjale onkogennym [17]. W Europie testy HPV DNA są rekomendowane przede wszystkim u kobiet z wyciekami cytologii ASCUS (atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu), po leczeniu CIN oraz jako badanie pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy, bez wykonywania cytologii [18].

Test HPV DNA vs cytologia

Wyniki badania ATHENA donoszą, że w przypadku pierwotnego badania HPV DNA połączonego z późniejszy, genotypowaniem HPV16/18 ujemny wynik daje ryzyko rozwoju CIN3+ o połowę niższe niż w przypadku cytologii. Dodatkowo cytologia nie jest w stanie wykryć nawet do 50% CIN3+ u kobiet w wieku 25-29 lat [15]. Jednak wadą skriningu opartego na testach HPV DNA jest niska swoistość, co wynika z faktu, że zdecydowana większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy [21]. Naraża to pacjentki na niepotrzebne wykonanie kolposkopii, a co za tym idzie poczucie fizycznego i psychicznego dyskomfortu [21]. W pierwszej części regionalnego duńskiego pilotażowego wdrożenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy opartych na testach HPV DNA wykazano, że dla grupy "HPV" całkowita liczba skierowań na kolposkopię była znacznie wyższa (6.6%) niż w grupie poddanej cytologii (2.1%). Zależność ta została zachowana także jeśli chodzi o liczbę wykrytych przypadków CIN3+ w czasie 35-cio miesięcznej kontroli- odpowiednio 1,5% vs 0,8%. [21] Takie same rezultaty przyniosło badanie prowadzone w ramach rutynowego badania przesiewowego w duńskim Lillebaelt Hospital [7]. Badanie kobiet pod kątem obecności DNA HPV wysokiego ryzyka cechuje się większą niż cytologia czułością. Daje możliwość wykrycia większej liczby raków szyjki macicy [7]. Australia wiezie prym jeśli chodzi o wprowadzanie refundowanych szczepień HPV, są one dostępne od 2007 roku. Z tego powodu podjęto próbę nowelizacji programu badań przesiewowych, by nadal być w stanie zapewnić skuteczną i akceptowalną prewencję raka szyjki macicy bez względu na poddanie się szczepieniu.

Prowadzone co 5 lat badania HPV DNA w połączeniu z częściowym genotypowaniem HPV16/18 wydają się być bardziej skuteczne i tańsze niż wykonywanie cytologii co 2 lata, jak do tej pory. Taka strategia powinna obniżyć i zapadalność, i umieralność w obu grupach kobiet-zaszczepionych oraz niezaszczepionych [22]. Poprawa programu profilaktycznego była celem także angielskiego badania The ARTISTIC (A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology). Do ostatecznej- trzeciej tury badania włączono 8873 kobiety, przy czym 6337 zostało poddanych badaniom także w rundzie 2, a 2536 nie było wcześniej badanych. Finalne wyniki zebrano odpowiednio po 3 latach od drugiej rundy i 6 lat od początku badania. Dowiedziono, że przeprowadzanie jako wstępnego badania przesiewowego testu HPV DNA miało dużo większe znaczenie ochronne na przestrzeni czasu trwania badania i mogłoby pozwolić na bezpieczne wydłużenie odstępu czasu między kolejnymi kontrolami [23]. George Koliopoulos i jego zespół w swojej pracy przeglądowej porównali wyniki czterdziestu badań angażujących łącznie ponad 140 tys. kobiet w wieku od 20 do 70 lat, które zgłaszały się na rutynowe badanie. Wykazano, że na każde 1000 przebadanych kobiet, 20 z nich wykazuje zmiany przednowotworowe. Przy zastosowaniu cytologii można poprawnie rozpoznać 15 ze wspomnianych 20 kobiet. W przypadku testu HPV DNA liczba ta równa jest 18. Duża czułość testu umożliwia minimalizację fałszywie ujemnych wyników [6].

Porównanie cytologii LBC z metodą hybrydową- LBC+HPV DNA test

Przybliżona rzeczywista czułość testu Papanicolaou wynosi ok. 50-60%. Mimo licznych udoskonaleń testu, np. w postaci wprowadzenia cytologii płynnej, ta metoda może nadal nie identyfikować od 15% do 30% przypadków CIN3+. Test HPV DNA znajduje zastosowanie u pacjentek, u których stwierdza się atypowe komórki w cytologii, ASCUS. Umożliwia to należyłą klasyfikację wątpliwych wyników testu Papanicolaou [24]. Zastosowanie obu metod zapewnia większą czułość niż poszczególne badania przeprowadzone osobno [3,24]. Zwiększa również detekcję zmian w stadium CIN2+ w porównaniu do zastosowania jedynie LBC- odpowiednio 0.95% vs. 0.38%, OR 2.50, 95% CI 1.65-3.88. Metoda hybrydowa wypada korzystniej także przy porównaniu wyników kontroli po ok. 36 miesiącach- w grupie interwencyjnej (tj. kobiety, którym zaproponowano kolposkopię po wykryciu HPV wysokiego ryzyka bez względu na wynik poprzedzającej test cytologii) rozpoznanie CIN2+ okazało się niższe niż w grupie kobiet, u których przeprowadzone jedynie LBC (0.08% vs. 0.35%, OR 0.23, 95% CI 0.08-0.57) [3].

Podsumowanie

Bez wątpienia zarówno badania HPV DNA, jak i cytologia odgrywajją ogromną rolę w programach profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych na całym świecie. Pomimo że wciąż dominującą metodą prowadzenia kontroli nad pacjentkami jest cytologia, przegląd wszystkich przedstawionych artykułów pozwala wnioskować, że test HPV DNA jest lepszą opcją pierwotnego badania przesiewowego. Umożliwia wykrycie głównego czynnika ryzyka raka szyjki macicy, jakim jest zakażenie onkogennym typem wirusa HPV; zapewnia mniejsze ryzyko rozwoju CIN3+ przy stwierdzeniu wyniku ujemnego, ma większą czułość, co minimalizuje liczbę wyników fałszywie ujemnych; jest tańszy oraz pozwala przeprowadzać kontrolę z mniejszą niż cytologia częstotliwością. Zastosowanie metody hybrydowej także przeważa nad cytologią, przede wszystkim pod względem czułości. W przyszłości należy na pewno zgłębić temat małej swoistości testu HPV DNA w stosunku do cytologii, a także rozwiązać problem kierowania na kolposkopię nadmiernej liczby pacjentek. Jednak mimo to na pierwszy plan wysuwa się refleksja, że testy HPV DNA zasługują na znacznie więcej niż dotychczas uwagi przy kreowaniu obowiązujących standardów profilaktyki raka szyjki macicy w przyszłości.

Spis piśmiennictwa:

1. Stec R, Deptała A, Smoter M. Onkologia – pomoc dydaktyczna dla studentów i lekarzy specjalizujących się w onkologii. Wydawnictwo AsteriaMed Gdańsk 2019 Wyd.1.
2. Bręborowicz GH, Rechberger T. (red.): Ginekologia, tom 2, Warszawa 2020, PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
3. Chan KKL, Liu SS, Wei N, Ngu SF, Chu MMY, Tse KY, Lau LSK, Cheung ANY, Ngan HYS. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening-A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):1152-1162. doi: 10.1002/ijc.32861. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31922265.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Cancer in Poland in 2017. Polish National Cancer Registry 2019; Department of Epidemiology and Cancer Prevention, p. 1–35.
5. Zarankiewicz, N., Zielińska, M., Kosz, K., Kuchnicka, A., and Ciseł, B. (2020). High-risk HPV test in cervical cancer prevention – present and future. *J Pre Clin Clin Res.*, 14(3), pp.80-84. <https://doi.org/10.26444/jpccr/126432>.
6. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the

- general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 10;8(8):CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. PMID: 28796882; PMCID: PMC6483676.
7. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnkov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol.* 2020 Feb 21;12:203-213. doi: 10.2147/CLEP.S243546. PMID: 32110112; PMCID: PMC7041597.
 8. <https://dziennikustaw.gov.pl/DU/2005/s/143/1200> (access: 21.08.2022)
 9. www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy (access 21.08.2022).
 10. Jankowska P, Kikolska M, Kwiatkowska M, Kochman D, Głowacka M. The level of knowledge on cervical cancer among women. *Innowacje Piel Nauk Zdr.* 2017; 1: 22–46.
 11. <https://www.pib-nio.pl/profilaktyka-i-badania-przesiewowe/poradnia-profilaktyki-raka-szyjki-macicy/pilotazu-zastosowania-badania-molekularnego-w-kierunku-wirusa-brodawczaka-ludzkiego-wysokiego-ryzyka-hpv-hr-jako-nowego-testu-przesiewowego-w-programie-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-w-polsce/> (access 21/08/2022)
 12. https://en.wikipedia.org/wiki/Georgios_Papanikolaou (access 21/08/2022)
 13. https://en.wikipedia.org/wiki/Aurel_Babe%C8%99 (access 21/08/2022)
 14. Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):31. doi: 10.1136/bmj.39219.645475.55. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17604301; PMCID: PMC1910624.
 15. Denton KJ. Liquid based cytology in cervical cancer screening. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):1-2. doi: 10.1136/bmj.39262.506528.47. PMID: 17615183; PMCID: PMC1910620.
 16. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):28. doi: 10.1136/bmj.39196.740995.BE. Epub 2007 May 21. PMID: 17517761; PMCID: PMC1910655.
 17. Demarco M, Carter-Pokras O, Hyun N, Castle PE, He X, Dallal CM, et al. Validation of a Human Papillomavirus (HPV) DNA Cervical Screening Test That Provides Expanded HPV Typing. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(5): 01910–17. doi: 10.1128/JCM.01910-17.
 18. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using

- HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):189-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25579108.
19. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2013 Feb 11;104(2):e159-66. doi: 10.1007/BF03405681. PMID: 23618210; PMCID: PMC6973997.
 20. Bansil P, Wittet S, Lim JL, Winkler JL, Paul P, Jeronimo J. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach. *BMC Public Health*. 2014 Jun 12;14:596. doi: 10.1186/1471-2458-14-596. PMID: 24927941; PMCID: PMC4061776.
 21. Thomsen LT, Kjaer SK, Munk C, Ørnkov D, Waldstrøm M. Benefits and potential harms of human papillomavirus (HPV)-based cervical cancer screening: A real-world comparison of HPV testing versus cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):394-402. doi: 10.1111/aogs.14121. Epub 2021 Mar 14. PMID: 33566361.
 22. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, Caruana M, Velentzis LS, Bessell T, Saville M, Hammond I, Canfell K. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017 Feb;2(2):e96-e107. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30007-5. Epub 2017 Feb 7. PMID: 29253402.
 23. C Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess*. 2014 Apr;18(23):1-196. doi: 10.3310/hta18230. PMID: 24762804; PMCID: PMC4781243.
 24. Lörincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Aug;127(8):959-68. doi: 10.5858/2003-127-959-HPDTAA. PMID: 12873167.