

Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih programov raka materničnega vratu

Urška Ivanuš in Maja Primic - Žakelj

IZVLEČEK

Ozadje in namen: V dobro organiziranih presejalnih programih raka materničnega vratu v Evropi in tudi Sloveniji se večina novih primerov raka materničnega vratu pojavlja pri tistih ženskah, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo redno. Iskanje novih načinov za povečanje pregledanosti ciljne populacije postaja zato eden vodilnih izzivov na tem področju. Po izsledkih preglednih raziskav in metaanaliz je najučinkovitejša metoda za povečanje odzivnosti vabilo neodzivnicam za samoodvzem vaginalnega vzorca za odkrivanje okužbe z visokotveganimi humanimi papilomskimi virusi (test HPV) na domu. Zanimalo nas je, kako učinkovita je ta metoda pri odkrivanju predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb materničnega vratu v primerjavi z obstoječimi pristopi k neodzivnicam organiziranih presejalnih programov.

Metode: Sistematični pregled rezultatov objavljenih raziskav na področju presejanja neodzivnic rednih organiziranih presejalnih programov v Evropi, z metodo samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV na domu.

Rezultati: Glavna rezultata raziskav sta odzivnost žensk, ki so na dom prejele tester za samoodvzem, in delež odkritih hudih predrakavih sprememb ali raka materničnega vratu (CIN 2+). Dodatni rezultati so vrste v raziskavah uporabljenih testerjev in metod analize testov HPV, kakovost samoodvzetih vzorcev, prevalenca HPV v skupini žensk, ki so opravile samoodvzem vaginalnega vzorca, in udeležba v presejanju HPV-pozitivnih žensk v nadaljnji diagnostiki.

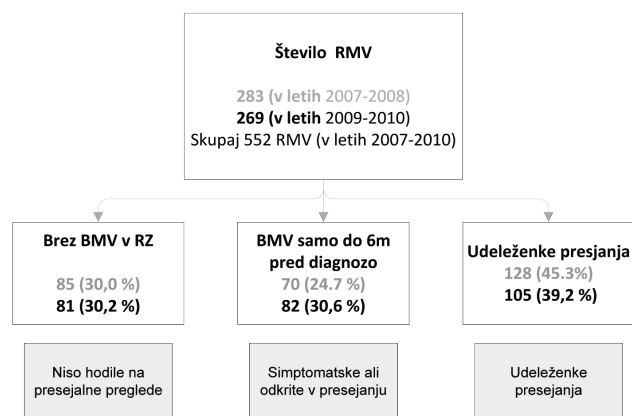
Zaključek: Številne raziskave enotno kažejo, da je za povečanje pregledanosti v dobro organiziranih presejalnih programih in nadaljnje zmanjšanje incidence raka materničnega vratu najbolj obetaven pristop alternativno presejanje neodzivnic s samoodvzedom vaginalnega vzorca za test HPV na domu. Ker pa se rezultati med raziskavami in državami razlikujejo, je treba pred nadgradnjo obstoječega presejalnega programa novo metodo pilotno preveriti v ciljni skupini neodzivnic programa v okolju, v katerem se izvaja redno presejanje.

Uvod

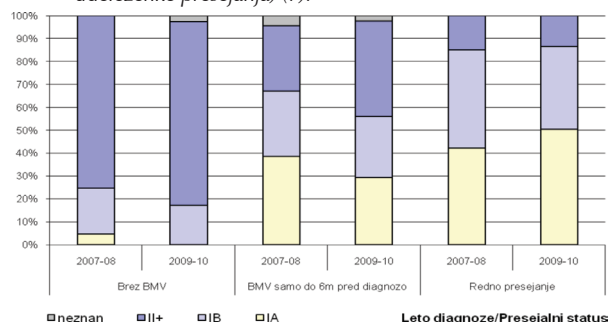
Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb, zato so pomembni vsi ukrepi, ki povečujejo odkrivanje teh sprememb pri čim večjem deležu žensk. Kakovostno organizirani populacijski presejalni programi, ki temeljijo na rednih, tri- do petletnih citoloških pregledih brisov materničnega vratu (BMV), omogočajo zmanjšati incidenco RMV do 80 odstotkov (1). Učinkovitost presejalnega programa se pokaže le ob zadostni udeležbi žensk iz ciljne skupine, ki je po priporočilih Sveta Evropske zveze vsaj 70-odstotna v triletnem intervalu (2). Izkušnje po

svetu in pri nas kažejo, da se 25 do 30 odstotkov žensk na vabila za pregled in odvzem BMV ne odzove (neodzivnice) (3, 4). Tudi v najbolj uspešnih organiziranih presejalnih programih za RMV je delež neodzivnic med vsemi ženskami z novo odkritim RMV vsako leto od 40- do 60-odstoten, v Sloveniji okrog 50- do 60-odstoten (Slika 1) (5-7). Ker zgodnji RMV praviloma ne povzročata kliničnih težav, je pri teh bolnicah bolezen praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost (Slika 2). V svetu zato iščejo nove načine, kako pritegniti neodzivnice k sodelovanju v presejanju za RMV.

Slika 1: Analiza bolnic z novoodkritim RMV glede na presejalni status (brez BMV v Registru ZORA - se niso nikoli udeležile presejalnega pregleda v DP ZORA; BMV samo do 6 mesecev pred diagnozo - simptomatske ali prvi presejalni BMV (prej se presejanja niso udeleževale); udeleženke presejanja), v letih 2007–2008 (sivo besedilo) in 2009–2010 (črno besedilo) (7).



Slika 2: Bolnice z RMV po kliničnem stadiju FIGO (IA, IB, II+, neznan), zbolele v letih 2007–2008 in 2009–2010, glede na presejalni status (brez BMV v Registru ZORA, samo en BMV - v času do šest mesecev pred diagnozo, redne udeleženke presejanja) (7).



Po izsledkih preglednih raziskav in metaanaliz je najučinkovitejša metoda za presejanje neodzivnic samoodvzem vaginalnega vzorca za odkrivanje okužbe z visokotveganimi humanimi papilomskimi virusi (test HPV) na domu (8-12). Ženskam po pošti pošljejo poseben tester za samoodvzem vzorca za test HPV; na ginekološki pregled mora ženska samo, če je test HPV pozitiven, kar pomeni večjo verjetnost, da že ima predrakave spremembe.

Z namenom, da bi se seznanili z obstoječimi dokazi na področju presejanja neodzivnic s samoodvzmem vaginalnega vzorca za test HPV in ocenili učinkovitost te metode pri odkrivanju predrakavih ter zgodnjih rakavih sprememb materničnega vratu, smo si za cilj zadali pregledati in kritično ovrednotiti rezultate raziskav, ki so primerjale učinkovitost običajnih prijemov za spodbujanje neodzivnic z učinkovitostjo vabila za samotestiranje na okužbo s HPV na domu. Zastavili smo si naslednja raziskovalna vprašanja:

Katere metode za samoodvzem in analizo testov HPV se najpogosteje uporabljajo v evropskih raziskavah? Ali so samoodvzeti vzorci kakovostni (primerni za analizo)? Kakšna je odzivnost na vabilo k samoodvzemu vaginalnega vzorca za test HPV? Kolikšen delež žensk je po samoodvzemu vzorca za test HPV zaradi pozitivnega izvida napoten na nadaljnjo diagnostiko? Kolikšen delež žensk s pozitivnim izvidom samoodvzetega testa HPV se udeleži nadaljnje diagnostike? Ali samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pomembno poveča odkrivanje CIN 2+ pri neodzivnicah organiziranih presejalnih programov?

METODOLOGIJA

V PubMedu smo julija 2012 z različnimi iskalnimi strategijami poiskali članke, ki so opisovali raziskave samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah organiziranih presejalnih programov. V izbor smo vključili tudi članke, ki smo jih pridobili s pregledom literature identificiranih člankov. Kriteriji za vključitev raziskave v naš pregled so bili naslednji: - v članku je bila navedena vrsta testerja za samoodvzem in metoda analize testa HPV;

- raziskava je vsebovala naslednje PICO-elemente:

P (*population*, ciljna populacija raziskave): neodzivnice organiziranih presejalnih programov v Evropi, ki se niso odzvale vsaj na eno vabilo na presejalni pregled;

I (*intervention*, intervencijska skupina): neodzivnice so na dom prejele tester za navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV, ki so ga vrnilo po pošti; če je bil izvid pozitiven, so bile povabljene na nadaljnjo obravnavo k zdravniku;

C (*comparison*, primerjalna skupina): v raziskavi ni bilo primerjalne skupine, primerjalna skupina je na dom prejela ponovno vabilo na običajen presejalni pregled (opomnik), ali pa so primerjalno skupino predstavljale ženske iz rednega presejalnega programa;

O (*outcome*, preiskovani izidi):

Glavni preiskovani izid (obvezno): odzivnost žensk, ki so na dom prejele tester za samoodvzem. Dodatni preiskovani izidi (opcijsko):

kakovost samoodvzetega vzorca; prevalenca HPV v skupini žensk, ki so opravile samoodvzem vaginalnega vzorca; udeležba v presejanju HPV-pozitivnih žensk v nadaljnji diagnostiki; izplen hudih predrakavih sprememb ali raka materničnega vratu (CIN 2+).

Našli smo 14 raziskav iz šestih evropskih držav, in sicer: tri raziskave so bile opravljene na Nizozemskem (13-15), šest na Švedskem (16-21), dve na Finskem (22-23) in po ena v Veliki Britaniji (24), Italiji (25) in Franciji (26). Francosko raziskavo smo naknadno izključili, ker nismo uspeli pridobiti celotnega članka. V pregled smo tako vključili 13 raziskav iz petih evropskih držav (13-25), od tega osem randomiziranih nadzorovanih raziskav (RCT), v katerih so neodzivnice naključno razporedili v intervencijsko in primerjalno skupino, ter pet raziskav brez primerjalne skupine (klinični poskusi) (Tabela 1).

REZULTATI

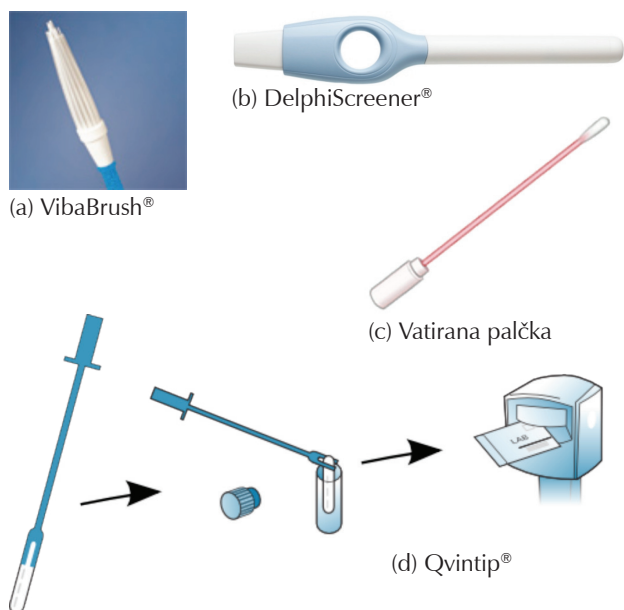
Metode za samoodvzem vaginalnega vzorca in analizo testov HPV

V raziskavah so bile uporabljene štiri metode za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV (Slika 3) in dve različni metodi analize samoodvzetega vzorca:

- *Samoodvzem vaginalnega brisa z gumijasto krtačko* (VibaBrush®, Rovers Medical Devices, Oss, Nizozemska): metoda je bila uporabljena v dveh nizozemskih raziskavah (13, 15). Ženska je po navodilih krtačko vstavila v nožnico in jo zavrtela. Po opravljenem brisu je krtačko vstavila v priloženo zbiralno posodico, ki je vsebovala 1,5 ali 5 ml Universal Collection Medium (UCM, Qiagen) in posodico z vstavljenimi krtačko po pošti poslala v analizo. V eni raziskavi (15) so vzorce v laboratoriju analizirali z metodo Hybrid Capture 2® (hc2, Qiagen) in v drugi (13) z metodo GP5+/GP6+ PCR (27).
- *Samoodvzem vaginalnega brisa s tamponom na držalu* (Qvintip®, Aprovix AB, Uppsala, Švedska): uporabljen je bil v vseh šestih švedskih raziskavah (16-21). Ženska je po navodilih tampon vstavila v nožnico in ga zavrtela. Po opravljenem brisu je tampon vstavila v priloženo zbiralno posodico, ki jo je po pošti poslala v analizo. V petih raziskavah (16-20) so v laboratoriju vzorec analizirali z metodo hc2, v eni (21) pa s hc2 ali GP5+/6+ PCR, vendar rezultatov niso prikazali ločeno glede na metodo analize.
- *Samoodvzem vaginalnega brisa z vatirano paličko* (Qiagen Ltd. West Sussex, Velika Britanija): uporabljena je bila v britanski raziskavi (24). Postopek odvzema in transportni medij v članku nista navedena. Vzorce so v laboratoriju analizirali z metodo hc2.
- *Lavaža nožnice* (Delphi Screener® oz. predhodna različica (PanthaRhei Screener®), Delphi Bioscience BV, Nizozemska): uporabljena je bila v štirih raziskavah, in sicer eni nizozemski (14), obeh finskih (22, 23) in italijanski (25). Ženska je po navodilih konico testerja vstavila v nožnico, s pritiskom na bat iz njega izbrizgala nekaj mililitrov fiziološke raztopine in jo takoj za tem, s sprostitvijo bata, ponovno posrkala v tester. Tekočino je nato izbrizgala v zbiralno posodico, ki jo je po pošti poslala v analizo. V vseh štirih raziskavah so vzorce v laboratoriju analizirali z metodo hc2.

Tabela 1. Pregled raziskav o alternativnem presejanju neodzivnic v organiziranih presejalnih programih, samotestiranje na okužbo s HPV na domu

Država	Leto	Prvi avtor	Proučevana populacija	Raziskovalna zasnova	Tester	Metoda	Odzivnost (primeri vs. primerjalna sk)	Prevalenca HPV	Udeležba HPV+ žensk na nadaljni diagnostiki	Detekcija CIN2+ (primeri vs. primerjalna sk)	Kakovost vzorca
Nizozemska	2007	Bais (13)	Neodzivnice na prvo in ponovno vabilo, 30–50 let, n = 2.830	RCT* Samoodvzem proti drugo ponovno vabilo (9:1) za odzivnost. Samoodvzem proti podatki iz kohorte POBASCAM (starostna uskladitev) za detekcijo CIN 2+.	VibaBrush (gumijasta krtačka) in medij UCM Digene	PCR (GP5+ / GP6+)	34,2 % proti 17,6 % p < 0,001	8,0 %	86%	1,67 % proti 0,97 % p = 0,0047	97,7%
	2010	Gok (14)	Neodzivnice na prvo in ponovno vabilo, 30–60 let, n = 28.073	RCT (PROHTECT-I) Samoodvzem vs. drugo ponovno vabilo (99:1) za odzivnost.	Delphi screener (lavaža)	hc2**	26,6 % proti 16,4 % p < 0,001	10,3 %	90,4 %	1,3 % proti 0,8 % (redno presejanje)	99,8%
	2012	Gok (15)	Neodzivnice na prvo in ponovno vabilo, 30–60 let, n = 26.409	RCT (PROHTECT-II) Samoodvzem proti drugo ponovno vabilo (99:1).	VibaBrush (gumijasta krtačka) in medij UCM Digene	hc2	30,8 % proti 6,5 % p < 0,001	8,3 %	89,1 %	1,5 %	99,7%
Švedska	2007	Stenvall (19)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 30–50 let, n = 369	Klinični poizkus	Qvintip (tampon na palčki)	hc2	32,0 %	26,0 %	73,0 %	0,6 %	Ni podatka
	2007	Wikstrom (21)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 35–55 let, n = 198	Klinični poizkus	Qvintip (tampon na palčki)	hc2 in PCR (GP5+ / GP6+)	58,0 %	7,0 %	85,7 %	1,9 %	Ni podatka
	2009	Sanner (18)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 30–58 let, n = 2.829	Klinični poizkus	Qvintip (tampon na palčki)	hc2	39,1 %	6,7 %	82,2 %	2,0 % proti 0,9 % (redno presejanje)	Ni podatka
	2011	Wikstrom (20)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 39–60 let, n = 4.060	RCT Samoodvzem proti ponovno vabilo (1:1).	Qvintip (tampon na palčki)	hc2	39,0 % proti 9,0 % p < 0,001	6,0 %	98,0 %	1,2 %	Ni podatka
	2011	Gyllenstein (16)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 30–65 let, n = 8.000	Klinični poizkus	Qvintip (tampon na palčki)	hc2	39,0 %	6,6 %	89 %	1,5 %	Ni podatka
	2012	Lindell (17)	Neodzivnice brez brisa vsaj 6 let, 50–65 let, n = 3.618	Klinični poizkus	Qvintip (tampon na palčki)	hc2	39,4 %	4,6 %	93,9 %	0,7 %	Ni podatka
Finska	2011	Virtanen (23)	Neodzivnice na prvo (A, B) ali drugo ©, ponovno vabilo, 30–60 let, n = 8.699	RCT Samoodvzem (nA = 2.397) proti prvo ponovno vabilo na presejanje s citologijo ali HPV (nB = 6.302). Ena četrtina neodzivnic iz skupine B je prejela kot tretjo intervencijo tester za samoodvzem (nC = 1.315).	Delphi screener (lavaža)	hc2	31,5 % (A) 25,9 % (B) 19,9 % (C) p < 0,001	12,3 % (A) 7,1 % (B-HPV) 13,0 % (C)	86,6 %	0,45 % (A) 0,52 % (B-cito) 0,86 % (B-HPV) 0,84 % (C)	99%
	2011	Virtanen (22)	Neodzivnice na prvo vabilo, 30–60 let, n = 4.160	RCT Samoodvzem (n = 1.130) proti prvo ponovno vabilo (n = 3.030)	Delphi screener (lavaža)	hc2	29,8 % proti 26,2 % p = 0,02	Ni podatka.	Ni podatka.	Ni podatka.	Ni podatka
Anglija	2011	Szarewski (24)	Vztrajne neodzivnice (se niso odzvale na vsaj dve vabilu), 25–64 let, n = 3.000	RCT Samoodvzem proti ponovno vabilo (1:1).	Qiagene sampler (vatirana palčka)	hc2	10,2 % proti 4,5 % p < 0,0001	8,3 %	87,5 %	3,1 % proti 1,5 %	99%
Italija	2011	Giorgi Rossi (25)	Neodzivnice na prvo vabilo, 35–64 let, n = 2.480	RCT (A) Samoodvzem - lahko naročijo tester na dom (nA = 622); (B) Samoodvzem - tester na dom po predhodnem obvestilu (nB = 622); (C) Ponovno vabilo na citološki pregled (nC = 619); (D) Ponovno vabilo na presejanje s HPV (nD = 617).	Delphi screener (lavaža)	hc2	8,7 % (A) 19,6 % (B) 13,9 % (C) 14,9 % (D)	21,8 % (A) 6,5 % (D)	91,0 % (A)	0 % (A)	Ni podatka



Slika 3. Testerji za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV: (a) VibaBrush®, (b) DelphiScreener®, (c) vatirana palčka, (d) Qvintip®.

Najpogosteje uporabljena metoda za samoodvzem vaginalnega brisa za test HPV je bil suhi bris s tamponom na vodilu (Qvintip®), ki pa je bil uporabljen samo v švedskih raziskavah. Opazna je tendenca, da so v raziskavah uporabili predvsem tiste testerje, ki so proizvedeni v državi, kjer je potekala raziskava. Edina metoda, ki je bila preizkušena v različnih državah, je lavaža nožnice (Delphi Screener®). Za razliko od ostalih metod za samoodvzem vaginalnega vzorca lavaža omogoča zajem večje količine cervikalnih celic v vzorcu. Nizozemske raziskave so pokazale, da je pri samoodvzemu z lavažo nožnice količina celic v izpirku trikrat večja kot pri suhem brisu s krtačko (15). Vendar primerjava nizozemskih raziskav, v katerih so uporabili lavažo in krtačko za suhi bris nožnice, kaže, da sta oba testerja primerljivo učinkovita pri odkrivanju hudih predrakavih sprememb in RMV, zato sta oba primerna za samoodvzem vzorca za test HPV (15).

Najpogosteje uporabljena metoda za analizo samoodvzetih vzorcev na prisotnost okužbe z visokotveganimi HPV je hc2 (Tabela 1), pri čemer so raziskovalci po navodilih proizvajalca upoštevali mejno vrednost za pozitiven test RLU/CO ≥ 1 .

Kakovost samoodvzetih vzorcev

Kakovost doma samoodvzetih vzorcev (primernost za analizo) so ocenjevali v petih raziskavah, in sicer na tri različne načine (Tabela 1): (a) vidna potrditev prisotnosti celic v vzorcu po centrifugiranju (14, 23), (b) obvezna prisotnost β -globulina v vzorcu, potrjena s PCR-metodo (13) in (c) PCR za dokaz prisotnosti β -globulina le pri tistih vzorcih, kjer po centrifugiranju ni bilo vidnih celic (15). V britanski raziskavi način določanja kakovosti vzorcev ni bil opisan (24).

Raziskave so pokazale, da je kakovost samoodvzetega vzorca povsem primerljiva s kakovostjo vzorca, ki ga je na kontrolnem pregledu odzvalo zdravstveno osebje in je zelo visoka, od 97,7- (13) do 99,8-odstotna (14). Odzivnosti žensk

V vseh randomiziranih nadzorovanih raziskavah je bila odzivnost statistično značilno boljša v intervencijski kot primerjalni skupini (Tabela 1). To pomeni, da so se ženske pogosteje odločale za presejanje, če so imele možnost opraviti test doma, kot če so morale v zdravstveno ustanovo.

Odzivnost žensk se je med raziskavami razlikovala, vendar je bila znotraj ene države v različnih raziskavah primerljiva. Najboljšo odzivnost so beležili v švedskih raziskavah, kjer je vaginalni vzorec v laboratorij poslalo 32 do 58 odstotkov (19, 21) neodzivnic rednega presejalnega programa. V nizozemskih raziskavah se je na povabilo k samoodvzemu odzvalo 27 do 34 odstotkov in na ponovno vabilo na običajno presejanje 6,5 do 17,6 odstotka žensk (13-15), v Veliki Britaniji pa 10 in 4,5 odstotka (24). V eni izmed finskih raziskav so primerjali odzivnost v dveh skupinah neodzivnic; neodzivnice na prvo vabilo so se na vabilo za samotestiranje na domu odzvale v 32 odstotkih, neodzivnice na dve vabili pa v 20 odstotkih primerov (23). Rezultati so skladni z drugo finsko raziskavo, kjer so se neodzivnice na prvo vabilo odzvale v 30 odstotkih (22).

V italijanski raziskavi so primerjali odzivnost med štirimi skupinami žensk. Neodzivnice so na dom prejele (A) pismo s povabilom, da lahko naročijo tester za samoodvzem vzorca za test HPV na domu, (B) tester po predhodnem obvestilu, vendar testerja ni bilo treba posebej naročiti, (C) ponovno vabilo na običajen presejalni pregled s brisom materničnega vratu za citološki pregled in (D) vabilo na presejalni test HPV pri zdravniku. Odzivnost se je med skupinami pomembno razlikovala, najboljša je bila v skupini B, ki je na dom prejela tester po predhodnem obvestilu (19,6 %), najslabša pa v skupini A, kjer so ženske morale tester naročiti (8,7 %). Odzivnost v skupini C in D je bila primerljiva, 13,9- in 14,9-odstotna (25).

Delež HPV-pozitivnih žensk

Prevalenca HPV pri neodzivnicah rednega presejanja, ki so opravile samoodvzem za test HPV, se je med raziskavami in državami razlikovala in je bila od 9–58-odstotna. Večja je bila pri samoodvzetih vzorcih kot vzorcih, ki jih je odzvalo zdravstveno osebje, vendar so imele ženske s CIN 2+ praviloma pozitiven izvid obeh testov HPV. Pričakovano je bila prevalenca HPV manjša pri starejših ženskah v primerjavi z mlajšimi (Tabela 1).

V vseh treh nizozemskih raziskavah je bila prevalenca HPV podobna (8,0 do 10,3-odstotna) (13–15), v angleški 8,3 (24), v štirih švedskih raziskavah pa se je gibala med 6 do 7 odstotki (16, 18, 20, 21). V švedski raziskavi, v katero so bile vključene le starejše ženske (50 do 65 let), je bila prevalenca pričakovano nekoliko manjša (4,6 %) (17), nenavadno velika pa je bila v prvi švedski raziskavi (26 %) (19).

V finski raziskavi (23) so primerjali prevalenco HPV med dvema skupinama neodzivnic, ki so na dom prejele tester za samoodvzem (skupina A je prejela tester kot drugo, skupina C pa kot tretjo intervencijo) in med skupino neodzivnic, ki se je po drugi intervenciji (pisni opomnik za presejalni pregled) odzvala vabilu in opravila test HPV v zdravstveni ustanovi. Prevalenca HPV se med skupinama A in C ni pomembno razlikovala (12,3 in 13 %), medtem ko je bila v skupini B pomembno manjša (7,1 %). Podobno je bilo v italijanski

raziskavi (25), kjer je bila prevalenca HPV v skupini žensk, ki so opravile samoodvzem na domu, 21,8-odstotna, v skupini žensk, ki so opravile testiranje v zdravstveni ustanovi, pa 6,5-odstotna.

Rezultati tako nizozemskih kot švedskih raziskav kažejo, da so bili izvidi testov HPV na samoodvzetih vzorcih v primerjavi z vzorci, ki jih je odvzelo zdravstveno osebje, pri ženskah s CIN 2+ primerljivi (14-16, 18).

Udeležba HPV-pozitivnih žensk v nadaljnji diagnostiki

Ženske, ki so opravile samoodvzem vzorca za test HPV na domu in so imele pozitiven izvid, so se povečini udeležile prve nadaljnje obravnave pri zdravniku, na katero so bile povabljene (Tabela 1). Udeležba se je med raziskavami (tudi v istih državah) nekoliko razlikovala in se je gibala med 82 (18) in 98 odstotki (20), izjema je bila prva švedska raziskava, kjer je bila udeležba HPV-pozitivnih žensk na prvem nadaljnjem pregledu 73-odstotna (19). Rezultati kažejo, da pozitiven izvid testa HPV ženske praviloma zaskrbi in se zato odzovejo na povabilo k nadaljnji diagnostiki.

Odkrivanje CIN 2+

Rezultati randomiziranih raziskav kažejo, da je pri neodzivnicah s testom HPV na domu mogoče odkriti pomembno več predrakavih sprememb kot z običajnim pregledom s citološkim brisom (Tabela 1). Večje tveganje so imele ženske z bolj okrnjeno presejalno zgodovino, mlajše ženske v primerjavi s starejšimi in ženske s perzistentno okužbo (dvakrat zapored pozitiven izvid testa HPV v razdobju nekaj mesecev).

V angleški raziskavi so odkrili CIN 2+ pri 3,1 odstotka žensk, ki so opravile samoodvzem vzorca za test HPV, kar je dvakrat več kot v primerjalni skupini (1,5 %). CIN 2+ je imelo 37,5 odstotka žensk s pozitivnim izvidom testa HPV (24). V nizozemskih raziskavah so odkrili CIN 2+ pri 1,3 do 1,7 odstotka žensk, ki so opravile samoodvzem vzorca za test HPV, in pri 11 do 20 odstotkih tistih, ko so imele HPV-test pozitiven (13-15). Pri ženskah, ki so opravile samoodvzem za test HPV, so v nizozemskih raziskavah odkrili pomembno in statistično značilno več CIN 2+ kot jih odkrijejo v rednem presejalnem programu s citologijo (0,8 odstotka udeleženk rednega programa) (14), ali kot so jih odkrili v raziskavi POBASCAM na starostno usklajeni kohorti (1,0 odstotek udeleženk raziskave) (13). V štirih švedskih raziskavah (te so imele primerljiv delež HPV-pozitivnih žensk) so odkrili CIN 2+ pri 1,2 do 2,0 odstotka žensk, ki so opravile samoodvzem vzorca za test HPV, oziroma pri 20 do 30 odstotkih HPV-pozitivnih (16, 18, 20, 21), v primerjavi z rednim presejalnim programom, v katerem odkrijejo CIN 2+ pri 0,9 odstotka udeleženk (18). V švedski raziskavi, v katero so bile vključene le starejše ženske (50 do 65 let) (17), je bil izplen CIN 2+ nekoliko manjši (0,7 odstotka vseh, ki so opravile samoodvzem in 15 odstotkov od HPV-pozitivnih), vendar večji kot v starostno usklajeni kohorti, ki se je udeležila rednega presejanja s citologijo (0,3 %). Še manjši je bil izplen v že omenjeni švedski raziskavi, v kateri je bilo HPV-pozitivnih kar 26 odstotkov žensk, in sicer so CIN 2+ odkrili le pri 0,6 odstotka vseh žensk, ki so opravile samoodvzem in le pri treh odstotkih žensk, ki so bile HPV-pozitivne (19).

Značilno večje tveganje za CIN 2+ so imele ženske, ki se tudi v prejšnjem presejalnem krogu niso udeležile rednega

presejanja (14) in mlajše ženske v primerjavi s starejšimi (14, 15). Večje tveganje za CIN 2+ so imele tudi ženske z dokazano perzistentno okužbo s HPV (dvakrat pozitiven test HP v razdobju nekaj mesecev in mlajše ženske v primerjavi s starejšimi) (16, 18). V finski raziskavi so ugotovili, da bi s ponudbo za samoodvzem vzorca za test HPV namesto opomnika na zamujeni presejalni pregled povečali odkrivanje CIN 2+ za 17 odstotkov, z opomnikom za 20 in za 30 odstotkov s ponudbo za samoodvzem le tistim ženskam, ki se ne bi odzvale niti na opomnik (23). V italijanski raziskavi niso odkrili nobenega CIN 2+, najverjetneje zaradi premajhnega vzorca (25).

Opisani rezultati pričakovano kažejo, da je občutljivost testa HPV za CIN 2+ na doma samoodvzetih vzorcih primerljiva kot na vzorcih, ki jih odvzame zdravstveno osebje in je večja kot pri citologiji. Podobno kot v primarnem presejanju s testom HPV je tudi pri samoodvzetih vzorcih problem dokaj majhna specifičnost, ki je pri samoodvzetih vzorcih celo nekoliko manjša kot pri vzorcih, ki jih odvzame zdravstveno osebje. Vendar pa se zaradi manjše prevalence akutnih okužb pri starejših ženskah specifičnost testa HPV na samoodvzetih vzorcih izenači s citologijo, prav tako je specifičnost večja pri dveh zaporednih pozitivnih izvidih testa HPV v časovnem zamiku (14-18).

RAZPRAVA

Rezultati raziskav, opravljenih na ciljni skupini neodzivnic organiziranih presejalnih programov po Evropi, enotno kažejo, da je vabilo na samotestiranje s testom HPV na domu bolj učinkovito pri odkrivanju predrakavih sprememb kot običajno pošiljanje ponovnih vabil in opomnikov za zamujene presejalne preglede. Kakovost samoodvzetih vzorcev je dobra, prav tako udeležba v presejanju HPV-pozitivnih žensk v nadaljnji obravnavi, saj takšen izvid ženske zaskrbi in se odzovejo vabilu na ginekološki pregled. Številne raziskave potrjujejo, da je občutljivost testa HPV za odkrivanje CIN 2+ na samoodvzetih vzorcih primerljiva vzorcem, ki jih odvzame zdravstveno osebje in je večja kot pri citologiji (8, 11-15, 18). Finska se je zato že odločila za pilotno nadgradnjo obstoječega in učinkovitega presejalnega programa v izbranih regijah in neodzivnicam kot del rednega presejalnega programa ponudila možnost samotestiranja s testom HPV na domu (28).

Eden izmed glavnih izzivov presejanja neodzivnic s samotestiranjem na HPV na domu je, kako doseči dovolj velik odziv, ki je potreben za povečanje pregledanosti in s tem nadaljnje zmanjševanje incidence RMV. V vseh dosedanjih randomiziranih nadzorovanih raziskavah, ki so bile opravljene na ciljni populaciji neodzivnic organiziranih presejalnih programov, je bila odzivnost v skupini, ki je na dom prejela tester za samoodvzem vzorca za test HPV, značilno večja kot odzivnost na ponovno vabilo na običajen presejalni pregled in je bila od 8,7- do 39-odstotna, v nerandomiziranih raziskavah pa celo do 58-odstotna (Tabela 1). Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da bi se z nadgradnjo presejalnega programa z alternativnim presejanjem neodzivnic s samoodvzedom vzorca za test HPV povečala pregledanost, kar je za učinkovito delovanje presejalnega programa zelo pomembno. Razlike v odzivnosti med raziskavami lahko pojasnimo s tem, da so se med raziskavami razlikovale tako definicije neodzivnic (glede na število vabil, glede na število let brez brisa, in glede na število pregledov v preteklosti) kot pristopi k neodzivnicam (povabilo za naro-

čilo testerja, pošiljanje testerja po pošti brez naročanja po predhodnem pojasnilu in različna pojasnilna pisma), različni so bili tudi načini za spodbujanje odzivnosti po poslanem testerju (brez spodbujanja, spodbujanje s pisnim opomnikom in telefonskim klicem), različen je bil čas zaključka raziskave (dovoljen čas za vrnitev vzorcev ali obisk zdravnika), različna je bila tudi izhodiščna pregledanost preiskovanih populacij (težje odzivne neodzivnice v bolj pregledanih populacijah, kjer je sistem vabljenja učinkovit), prav tako so bili različni tudi testerji (vpliv na sprejemljivost s strani žensk). Rezultati raziskav kažejo minimalno razliko v odzivnosti v povezavi s starostjo odzivnic in neodzivnic v intervencijski ter primerjalni skupini. Videti je, da se ženske v starostnih skupinah, ki se najbolje odzivajo v rednem presejalnem programu, najbolje odzivajo tudi na vabilo k samotestiranju na domu (22, 24). Ugotovili pa so geografske in kulturne razlike glede sprejemljivosti samotestiranja na domu in vrste testerja, zato je pred uvedbo nove metode v reden presejalni program treba preveriti, kakšna je njena sprejemljivost nasploh in katera metoda je za ženske v določenih okoljih primernejša (25, 29-32).

Drugi izmed glavnih izzivov presejanja neodzivnic s samotestiranjem na domu je dokaj majhna specifičnost testa HPV v primerjavi s citologijo, še posebej pri mlajši ženskah in pri samoodzetih vzorcih (11, 13-15, 17-21, 23-26). Manjšo specifičnost lahko pojasnimo s tem, da test HPV zazna tudi zelo pogoste prehodne, klinično nepomembne akutne okužbe (ki izvenijo same po sebi, brez zdravljenja) in s tem, da pri brisu ali spiranju nožnice pri samoodvzetemu zaznamo dodatne vaginalne okužbe, ki v cervikalnih brisih, ki jih odvzame zdravnik, niso zaznane. Poleg tega metoda hc2 zaradi navzkrižne reaktivnosti lahko občasno zazna tudi nekatere genotipe nizkotveganih HPV, kar manjša njeno specifičnost (33-38). Ocenjujejo, da lahko v populaciji žensk z blagimi patološkimi spremembami v brisu materničnega vratu navzkrižni reaktivnosti hc2 pripišemo okoli 8 odstotkov pozitivnih testov HPV, v populaciji zdravih žensk pa manj (33, 34). Majhna klinična specifičnost vodi do prekomerne diagnostike in morebitnega nepotrebnega zdravljenja žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa, kar predstavlja obremenitev tako za ženske kot za zdravstveni sistem. Ker imajo starejše ženske manjšo prevalenco akutnih in večjo prevalenco perzistentnih okužb s HPV, se specifičnost testa HPV s starostjo večja in v starosti okoli 35 let (odvisno tudi od prevalence HPV v populaciji in kakovosti citologije) doseže specifičnost citologije (17, 39). Po drugi strani se s starostjo žensk manjša občutljivost citologije, ki pri starejših dosega le še 20 odstotkov občutljivosti, kot jo dosega pri mlajših (40). Zato je presejanje s HPV še posebej primerno za ženske po 35. letu ali starejše.

Z vidika obremenitve žensk in zdravstvenega sistema z dodatnimi pregledi, zaradi manjše specifičnosti, je pomemben vsak nadaljnji pregled in diagnostični postopek pri HPV-pozitivnih ženskah v presejanju (41, 42). Naš pregled raziskav kaže, da se je delež HPV-pozitivnih žensk med tistimi, ki so opravile samoodvzem vzorca za test HPV, med raziskavami in državami precej razlikoval in je bil od 5 do 22 odstotkov (Tabela 1). Razliko lahko pojasnimo s tem, da so se populacije v raziskavo vključenih žensk najverjetneje razlikovale po izhodiščni prevalenci okužb s HPV (prevalenca okužb s HPV se med državami razlikuje in neodzivnice, vključene v raziskavo, so se razlikovale tako po starosti kot presejalni zgodovini). Poleg tega pa so bili v raziskavah uporabljeni različni testerji za samoodvzem in metode analize testov HPV (čeprav nizo-

zemske raziskave jasne povezave med določenim testerjem, metodo analize testa HPV in prevalenco HPV pri neodzivnicah ne kažejo). Zato bi bilo treba pred uvedbo alternativnega presejanja neodzivnic s samoodvzetom vzorca za test HPV v obstoječi presejalni program preveriti tudi, koliko žensk bi imelo pozitiven rezultat presejalnega testa in bi zato morale opraviti dodatne preglede ter diagnostiko v primerjavi s tem, koliko predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu bi odkrili. V zadnjem času se v Sloveniji soočamo z dodatnim problemom čedalje večjega števila opredeljenih žensk na enega ginekologa, zaradi česar ginekologi opozarjajo, da so preobremenjeni in da se to lahko pozna na kakovosti dela, ženske pa, da se je vse težje naročiti na presejalni pregled ali opredeliti za ginekologa. Zato je pri nas pomembno, da ob iskanju novih, učinkovitih presejalnih in triaznih metod med neodzivnicami, ki bi povečale pregledanost ciljne populacije ter odkrivanje predrakavih sprememb, mislimo tudi na to, da ne bi preveč obremenjevali že tako obremenjeni zdravstveni sistem in seveda tudi žensk. Obetavna nova metoda, tako za zmanjšanje nepotrebne nadaljnje diagnostike zaradi manjše specifičnosti testa HPV, kot tudi izgube žensk iz sledenja, je uporaba molekularnih biomarkerjev v triazi HPV-pozitivnih žensk. Ena izmed najnovejših in obetavnih metod uporabe bioloških biomarkerjev je analiza metilacije DNK, ki lahko loči klinično nepomembne od klinično pomembnih HPV-okužb (te zahtevajo nadaljnjo diagnostiko), opraviti pa jo je mogoče tudi na samoodvzetem vzorcu za test HPV (43-46). Na ta način lahko brez dodatnega pregleda žensk ločimo tiste HPV-pozitivne ženske, ki prebolevajo klinično pomembno okužbo s HPV od tistih, pri katerih je okužba najverjetneje prehodna in klinično nepomembna. Ker je število celic v izpirku okoli trikrat večje kot pri brisu nožnice in ker z izpirkom pridobimo več cervikalnih celic, lahko sklepamo, da so testerji za izpiranje nožnice bolj primerna metoda za samotestiranje, če želimo v nadaljnji diagnostiki žensk s pozitivnim rezultatom uporabljati molekularne biomarkerje (15). Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo razjasnile, ali lahko analiza metilacije DNK nadomesti druge triazne metode (pri katerih je za nadaljnjo diagnostiko nujen prihod ženske k zdravniku) tako v primarnem presejanju s testom HPV kot v presejanju neodzivnic s samoodvzetim vzorcem za test HPV. Prav tako so potrebne nadaljnje raziskave o uporabnosti različnih testerjev za samoodvzem v te namene (15, 45, 46).

Za analizo samoodvzetih vzorcev je nujno uporabiti klinično validirano metodo in zagotoviti kakovostno triazo ter nadaljnjo obravnavo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa. Metoda mora biti dovolj občutljiva, da zazna čim več predrakavih sprememb in dovolj specifična, da se izognemo nepotrebnim dodatni diagnostiki. V dosedanjih raziskavah je najpogosteje uporabljena metoda Hybrid Capture 2 (hc2), ki ima v populaciji neodzivnic sicer nekoliko manjšo analitično občutljivost kot nekatere PCR-metode, vendar ima večjo klinično specifičnost (zazna manj klinično nepomembnih okužb) in primerljivo klinično občutljivost (zazna primerljivi delež predrakavih in rakavih sprememb) (11, 35). Algoritmi za triazo in nadaljnjo obravnavo neodzivnic s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV v raziskavah vključujejo citološki bris materničnega vratu, ponovitev testa HPV in kolposkopijo z biopsijo. Med raziskavami se algoritmi razlikujejo in ni enotnega konsenza o najbolj optimalnem postopku.

Pred uvedbo nove metode v reden presejalni program je treba v posamezni državi različne intervencije primerjati tudi

s finančnega vidika. V italijanski raziskavi so zato, da se je ena neodzivnica odzvala na presejalni pregled, po pošti poslali 13 testerjev za samoodvzem (25), v finski 17 testerjev ali 19 opomnikov (22) in v angleški 16 testerjev (24). Nizozemska raziskava kaže, da so v tej državi stroški za diagnozo ene spremembe CIN 2+ s samoodvzgom vzorca pri neodzivnicah primerljivi stroškom za diagnozo ene spremembe CIN 2+ v rednem presejalnem programu (8.836 proti 7.599 evrov) (13). V angleški raziskavi so ob konzervativnem pristopu ocenili, da bi bili zaradi dodatnega odkrivanja CIN 2+ stroški dodatne intervencije pri neodzivnicah (možnost samoodvzema vzorca) manjši od stroškov zdravljenja pozno odkritih RMV (24).

Slovenski državni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) teče skladno s priporočili Sveta Evropske zveze. Že v prvih petih letih delovanja DP ZORA smo dosegli priporočeno ciljno triletno pregledanost žensk z brisom materničnega vratu (70 %) in zmanjšanje incidence RMV za dobro tretjino, kar naš program, poleg ostalih ukrepov, uvršča med najbolj učinkovite državne presejalne programe v Evropi (4, 7). Pregledanost v zadnjem triletju presega ciljnih 70 odstotkov v starostni skupini od 20 do 49 let, še vedno pa je pregledanost manjša od zelene v starosti od 50 do 64 let, to je v starostnem obdobju, ko se pri neodzivnicah pojavlja največ RMV (4, 7). Podatki za Slovenijo glede neodzivnic kažejo podobno sliko kot pri drugih dobro organiziranih presejalnih programih: dobra četrtina žensk se kljub ponovnemu vabilu presejalnega pregleda ne udeleži. Pregled zgodovine BMV pri dveh skupinah bolnic (Sliki 1 in 2), zbolelih v letih 2007–2008 (283 primerov) in 2009–2010 (268 primerov), kaže, da je v obeh skupinah okrog 30 odstotkov takšnih, ki v Registru ZORA nimajo zabeleženega nobenega BMV; te se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa, bolezen pa je verjetno že tako napredovala, da citološki bris niti ni bil potreben. Četrtina bolnic v prvem in 30,6 odstotka bolnic v drugem obdobju je imelo v Registru ZORA zabeležen samo en BMV, in sicer manj kot pol leta pred diagnozo; tudi te bolnice niso redno prihajale na preventivne preglede. Kot zaenkrat kažejo podatki, pa se manjša delež tistih bolnic, ki so zbolele za rakom kljub temu, da so prihajale na preglede BMV; od zbolelih v obdobju 2007–2008 je bilo takih 45,3 odstotka, od zbolelih v letih 2009–2010 pa 39,2 odstotka. Spodbudno je tudi, da je bila pri 87 odstotkih bolnic iz te skupine bolezen odkrita v stadiju 1, pri več kot polovici pa v stadiju 1a (7). Več kot polovica novih RMV torej nastane prav v tisti manjši skupini žensk, ki se ne udeležujejo presejanja in pri večini teh bolnic je RMV odkrit v že napredovali obliki (Sliki 1 in 2). Zato je iskanje novih, učinkovitih presejalnih metod med neodzivnicami utemeljeno in je vodilni izziv slovenskega presejalnega programa (4, 7).

ZAKLJUČEK

V dobro organiziranih presejalnih programih za RMV v Evropi se večina novih primerov RMV pojavlja pri tistih ženskah, ki se presejalnih programov ne udeležujejo redno. Iskanje novih načinov za povečanje odzivnosti postaja zato eden vodilnih izzivov na tem področju. Številne raziskave enotno kažejo, da je najbolj obetaven pristop alternativno presejanje neodzivnic s samoodvzgom vaginalnega vzorca za test HPV na domu. Neodzivnice se na ta pristop odzivajo bolje kot na običajne pristope, ob tem pa se pomembno poveča tudi odkrivanje

hudih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Ker na rezultate lahko vpliva veliko dejavnikov je treba pred uvedbo tovrstne metode v že obstoječi program pilotno preveriti njeno morebitno dodano vrednost na ciljni skupini neodzivnic programa v okolju, v katerem se izvaja redno presejanje.

Ena izmed glavnih ovir pri uvedbi presejanja neodzivnic s samoodvzgom vzorca za test HPV je dokaj majhna specifičnost testa HPV v primerjavi s citologijo. Zaradi tega s pregledi in strahom po nepotrebnem obremenjujemo več žensk kot bi jih pri presejanju s citologijo. Poleg tega to večja obremenitev in stroške v zdravstvenem sistemu. Strokovnjaki zato iščejo načine, kako izboljšati specifičnost, ne da bi pomembno zmanjšali občutljivost testa HPV, ki je večja od citologije. Ena izmed preiskovanih metod je triaza v presejanju HPV-pozitivnih žensk z uporabo biomarkerjev na samoodvzetih vzorcih, brez dodatnega obiska HPV-pozitivnih žensk pri zdravniku. Kot trenutno najbolj obetavna se kaže metoda metilacije DNK, ki jo lahko izvajamo na oddelku za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Tudi v Sloveniji več kot polovica novih RMV nastane pri neodzivnicah rednega presejalnega programa, pri večini teh bolnic pa je RMV odkrit v napredovali obliki. V zadnjem času se soočamo z dodatnim problemom čedalje večjega števila opredeljenih žensk na enega ginekologa, zaradi česar ginekologi opozarjajo, da so preobremenjeni in da se to lahko pozna na kakovosti dela, ženske pa, da se je vse težje naročiti na presejalni pregled ali se opredeliti za ginekologa. Zato je iskanje novih, učinkovitih presejalnih in triaznih metod med neodzivnicami, ki bi povečale pregledanost ciljne populacije ter odkrivanje predrakavih sprememb in hkrati ne bi preveč obremenjevale že tako obremenjeni zdravstveni sistem, utemeljeno ter je eden izmed vodilnih izzivov DP ZORA.

VIRI:

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
2. Priporočila Sveta EU z dne 2. decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC), 327 (2003).
3. Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening, 1st report. Luxembourg: Services of the European Commission; 2008.
4. Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009.
5. Weller DP, Patnick J, McIntosh HM, Dietrich AJ. Uptake in cancer screening programmes. *The Lancet Oncology*. 2009; 10(7): 693-9.
6. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Mateja Krajc, Pompe-Kirn V, Strojjan P, et al., editors. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
7. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Aktivnosti DP ZORA v letu 2011. In: Ivanuš U, Žakelj MP, Florjančič M, Kuster M, editors. 3 izobraževalni dan programa ZORA; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p. 9-14, 89-92.
8. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee

- F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2007; 105(2): 530-5.
9. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sexually transmitted infections*. 2005; 81(3): 207-12.
 10. Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N, et al. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2007; 29(10): 817-28.
 11. Schmeink CE, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening. *Reviews in Medical Virology*. 2011; 21(3): 139-53.
 12. Petignat P, Vassilakos P. Is it time to introduce HPV self-sampling for primary cervical cancer screening? *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(3): 166-7.
 13. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *International Journal of Cancer*. 2007; 120(7): 1505-10.
 14. Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 340: c1040.
 15. Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *International Journal of Cancer*. 2012; 130(5): 1128-35.
 16. Gyllensten U, Sanner K, Gustavsson I, Lindell M, Wikstrom I, Wilander E. Short-time repeat high-risk HPV testing by self-sampling for screening of cervical cancer. *British Journal of Cancer*. 2011; 105(5): 694-7.
 17. Lindell M, Sanner K, Wikstrom I, Wilander E. Self-sampling of vaginal fluid and high-risk human papillomavirus testing in women aged 50 years or older not attending Papanicolaou smear screening. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 119(2): 245-8.
 18. Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *British Journal of Cancer*. 2009; 101(5): 871-4.
 19. Stenvall H, Wikstrom I, Wilander E. High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening. *Acta Dermato-venereologica*. 2007; 87(3): 243-5.
 20. Wikstrom I, Lindell M, Sanner K, Wilander E. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *British Journal of Cancer*. 2011; 105(3): 337-9.
 21. Wikstrom I, Stenvall H, Wilander E. Attitudes to self-sampling of vaginal smear for human papilloma virus analysis among women not attending organized cytological screening. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007; 86(6): 720-5.
 22. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Self-sampling versus reminder letter: effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *International Journal of Cancer*. 2011; 128(11): 2681-7.
 23. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011; 20(9): 1960-9.
 24. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attendees for cervical screening - a randomised controlled trial. *British Journal of Cancer*. 2011; 104(6): 915-20.
 25. Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *British Journal of Cancer*. 2011; 104(2): 248-54.
 26. Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. [HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot programme in Bouches-du-Rhone]. *Bulletin du cancer*. 2011; 98(7): 723-31.
 27. van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40(3): 779-87.
 28. Finish Cancer Registry, uradna spletna stran. Available from: http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/cervical_cancer_screening/self-sampling-tests/. Dostop 12. 9. 2012.
 29. Bhatla N, Dar L, Patro AR, Kumar P, Kriplani A, Gulati A, et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiology*. 2009; 33(6): 446-50.
 30. Howard M, Lytwyn A, Lohfeld L, Redwood-Campbell L, Fowler N, Karwalajtys T. Barriers to acceptance of self-sampling for human papillomavirus across ethnolinguistic groups of women. *Canadian Journal of Public Health*. 2009; 100(5): 365-9.
 31. Szarewski A, Cadman L, Ashdown-Barr L, Waller J. Exploring the acceptability of two self-sampling devices for human papillomavirus testing in the cervical screening context: a qualitative study of Muslim women in London. *Journal of Medical Screening*. 2009; 16(4): 193-8.
 32. Zehbe I, Moeller H, Severini A, Weaver B, Escott N, Bell C, et al. Feasibility of self-sampling and human papillomavirus testing for cervical cancer screening in First Nation women from Northwest Ontario, Canada: a pilot study. *BMJ open*. 2011; 1(1): e000030.
 33. Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R, et al. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2002; 11(11): 1394-9.
 34. Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M. Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2. *Journal of clinical microbiology*. 2008; 46(8): 2595-604.
 35. Gage JC, Partridge EE, Rausa A, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M, et al. Comparative performance of human papillomavirus DNA testing using novel sample collection methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(12): 4185-9.
 36. Jentschke M, Soergel P, Lange V, Kocjan B, Doerk T, Luyten A, et al. Evaluation of a new multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus infections in a referral population. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012; 22(6): 1050-6.
 37. Poljak M, Kovanda A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, Vrtacnik-

- Bokal E. The Abbott RealTime High Risk HPV test: comparative evaluation of analytical specificity and clinical sensitivity for cervical carcinoma and CIN 3 lesions with the Hybrid Capture 2 HPV DNA test. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*. 2009; 18(3): 94-103.
38. Poljak M, Marin IJ, Seme K, Vince A. Hybrid Capture II HPV Test detects at least 15 human papillomavirus genotypes not included in its current high-risk probe cocktail. *Journal of Clinical Virology*. 2002; 25 Suppl 3: S89-97.
39. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(23): 1612-23.
40. Gyllensten U, Lindell M, Gustafsson I, Wilander E. HPV test shows low sensitivity of Pap screen in older women. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(6): 509-10.
41. Rebolj M. Uporaba testov HPV DNK za presejanje za raka materničnega vratu. *Onkologija*. 2011; XV(2): 110-3.
42. Rebolj M, Pribac I, Lynge E. False-positive Human Papillomavirus DNA tests in cervical screening: it is all in a definition. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2011; 47(2): 255-61.
43. Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, Coupe VM, Overmeer RM, Rijkaart D, et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clinical Cancer Research*. 2011; 17(8): 2459-65.
44. Dijkstra MG, Heideman DA, van Kemenade FJ, Hogewoning KJ, Hesselink AT, Verkuijten MC, et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: High concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *Journal of Clinical Virology*. 2012; 54(2): 147-51.
45. Eijnsink JJ, Yang N, Lendvai A, Klip HG, Volders HH, Buikema HJ, et al. Detection of cervical neoplasia by DNA methylation analysis in cervico-vaginal lavages, a feasibility study. *Gynecologic Oncology*. 2011; 120(2): 280-3.
46. Meijer CJ, Berkhof J, Snijders PJ. A new approach to cervical screening. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(7): 612-3.
-