

Odkrivanje raka materničnega vratu s testiranjem za visokorizične humane viruse papiloma

Marjetka Uršič Vrščaj

Uvod

Visokorizični humani virusi papiloma (VR HPV) so ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb materničnega vratu in invazivnega raka (1). Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenosljive bolezni. Delež okuženih žensk je največji okrog 20. leta, po 35. letu pa pomembno upade. V primeru persistentne okužbe virusni onkogeni vplivajo na delitveni cikel celic, kar lahko vodi k nastanku blage cervikalne intraepiteljske neoplazije ali CIN 1. VR HPV, predvsem genotipa HPV 16 in HPV 18, lahko ob sodelovanju nekaterih drugih dejavnikov pozneje povzročijo nastanek hudih predrakavih sprememb materničnega vratu (CIN 2, 3). Tveganje za nastanek raka materničnega vratu (RMV) je v primeru neugotovljene ali nezdravljene spremembe CIN 3 pomembno večje. Razvoj v invazivnega RMV je postopen, traja več let, kar omogoča, da ga z odvzemom brisa materničnega vratu in citološkim pregledom uspešno odkrivamo. Postopen razvoj od okužbe do RMV se odraža tudi pri deležu zbolelih: če so okužbe najpogostejše okrog 20. leta, nam podatki kažejo, da je delež žensk z odkritim CIN 3 največji okrog 30. leta, delež bolnic z RMV pa okrog 40. leta (2, 3). Čeprav je tveganje za RMV večje pri CIN 3 kot pri začetnih patoloških spremembah materničnega vratu, pa naj bi se invazivni RMV iz CIN 3 (brez zdravljenja) razvil le redko, v 3–5 %. Večina predrakavih sprememb in RMV je patohistološko ploščatocelična sprememba, okrog 10–15 % sprememb je žleznega izvora. Najpogostejše ugotovljena visokorizična genotipa sta HPV 16 in HPV 18. HPV 18 je pogostejši pri žleznih spremembah kot pri ploščatoceličnih.

1 Kaj je test HPV in zakaj je pomemben?

Epidemiološke raziskave o VR HPV so vodile do naslednjih ugotovitev: VR HPV so prisotni pri več kot 99 % RMV, persistentna okužba z VR HPV je pogoj za nastanek invazivnega RMV, ploščatoceličnega RMV in adenokarcinoma, HPV-testiranje je visoko občutljiva metoda (približno 95-odstotno) za odkrivanje hudih predrakavih sprememb in RMV, negativna napovedna vrednost za odkrivanje teh sprememb je > 99 % (4). HPV-testiranje se glede na izsledke raziskav s kliničnega vidika kaže kot učinkovita diagnostična metoda za triažiranje (odbiro) žensk z začetnimi patološkimi brisi materničnega vratu in za odkrivanje nepopolno kirurško odstranjene ali obnovljene spremembe CIN (5–10). Spoznanja o povezavi med persistentno okužbo z VR HPV in nastankom RMV so vodila k razvoju številnih metod za določanje HPV DNA ali HPV RNA.

Doslej edina priznana klinična metoda za množično uporabo HPV-testiranja temelji na odvzemu posebnega brisa materničnega vratu in določanju VR HPV po metodi HC2 (angl. Hybride Capture 2). Izvid testa po metodi HC2 je pozitiven ali negativen in ne omogoča določitve posameznega genotipa

VR HPV (11). To testiranje ima tudi nekatere druge prednosti: preprost odvzem vzorca za preiskavo, velika možnost, da se za tehnično opremo za odvzem vzorca zagotovijo enotni standardi, visoka povprečna raven kakovosti standardov za izsledke, razmeroma preprosto izobraževanje osebja, ki sodeluje pri testiranju, in možnost primerjave z izvidi brisov materničnega vratu.

Čeprav se za zdaj s kliničnega vidika kaže, da je HPV-testiranje pomembno predvsem kot dodatna diagnostična metoda, pa bo glede na pozitivne izsledke že opravljenih raziskav v prihodnosti zelo verjetno pomembno tudi pri presejanju za RMV, najverjetneje kot prva presejalna metoda, z dopolnitvijo citološkega pregleda brisov pa tudi pri pozitivnem testu za HPV.

2 Test za HPV pri ženskah z začetnimi patološkimi brisi materničnega vratu in po zdravljenju CIN

2.1 Triažni test HPV pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami v brisu materničnega vratu. Izsledki kažejo, da je triažiranje žensk s HPV-testiranjem, če se uporabi metoda HC2, statistično značilno občutljivejša metoda za odkrivanje hudih predrakavih sprememb materničnega vratu in enako specifična metoda kot ponavljajoči se brisi materničnega vratu.

Glede na najnoveše objavljene podatke metaanalize, ki je v pregled zajela 22 raziskav, je bil CIN 2 ugotovljen pri 8,7 % žensk z atipičnimi ploščatimi celicami, CIN 3 pa je bil ugotovljen pri 3,9 % (12). V sedmih raziskavah, kjer so pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami ali bolj patološkimi spremembami v brisu materničnega vratu primerjali tudi ponavljajoče se brise materničnega vratu, je bilo ugotovljeno, da je test HPV, s katerim so ugotovili CIN 2 ali več, za 14 % statistično značilno občutljivejši kot ponavljajoči se brisi materničnega vratu (razmerje 1,14; 95 % CI: 1,08–1,20). Glede specifičnosti med obema metodama ni bilo razlik (razmerje 0,99; 95 % CI: 0,88–1,10). Na podlagi izsledkov opravljene metaanalize bi bilo mogoče trditi, da številni BMV, ki se ponavljajo na 6 mesecev, kažejo enako občutljivost kot enkratno HPV-testiranje že ob prvem ugotovljenem BMV z atipičnimi ploščatimi celicami. Izračunana občutljivost ponavljajočih se BMV temelji na 6-mesečnih intervalih, kar pa je odvisno od tega, ali so ženske pripravljene prihajati na ginekološke preglede in odvzeme brisov materničnega vratu na 6 mesecev. Številni kontrolni ginekološki pregledi povečujejo delo ginekologov, psiho-fizično pa obremenjujejo tudi ženske in so lahko razlog, da na preglede in odvzeme brisov ne prihajajo v priporočenih intervalih. Diagram 1 prikazuje primerjavo metode HC2 in ponavljajočih se citoloških pregledov brisa glede občutljivosti in specifičnosti za odkrivanje CIN 2 ali več pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami v brisu (ASCUS) (11).

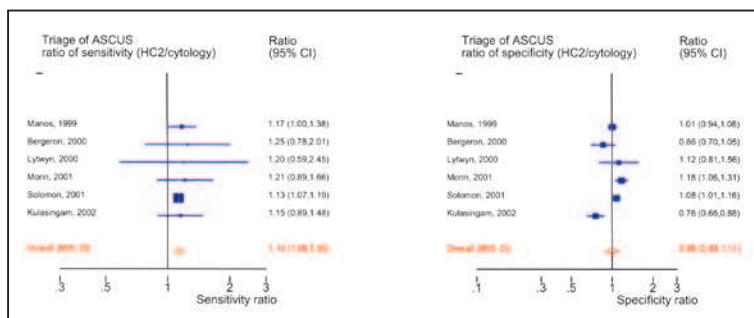


Diagram 1. Levo: razmerje občutljivosti, če CIN 2 ali več pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami v brisu (ASCUS) odkrivamo z metodo HC2, v primerjavi s ponavljajočim se citološkim pregledom brisa. Desno: razmerje specifičnosti. ASCUS = angl. atypical squamous cells of undetermined significance.

2.2 Triažni test HPV pri ženskah z blago diskariotičnimi celicami v brisu materničnega vratu. Zaradi velikega deleža mlajših žensk z blago diskariotičnimi celicami in pozitivnim testom HPV je pomembnost testa HPV kot triažnega testa odvisna od starosti žensk in od diagnostičnih postopkov, ki sledijo izvidu. Velik delež mlajših žensk (mlajših od 30–35 let) z blago diskariotičnimi celicami in pozitivnim testom HPV zmanjšuje specifičnost testa zaradi dodatnih diagnostičnih posegov, ki jih je treba opraviti (npr. kolposkopije in morda biopsije). V večini primerov pri teh mlajših ženskah ne ugotovimo patoloških sprememb. S kliničnega vidika je zelo pomembno, da test postane bolj specifičen in ostane zelo občutljiv pri ženskah, starih 35 let in več, saj se v tej starosti delež žensk s pozitivnim testom HPV pomembno zmanjša (13, 14).

Izsledki 11 raziskav pri različno starih ženskah z blago diskariotičnimi celicami kažejo na 97,2-odstotno občutljivost za odkrivanje CIN 2 ali več (95 % CI: 95,6–98,8 %) in 97,1-odstotno občutljivost za odkrivanje CIN 3 ali več (12). Specifičnost za odkrivanje CIN 2 ali več je bila ne glede na starost žensk 30,6-odstotna (95 % CI: 22,7–38,6 %), za odkrivanje CIN 3 ali več pa 26,1-odstotna (13). Patohistološko ugotovljeni CIN 2 ali več je bil ugotovljen pri 17,6 % žensk, CIN 3 pa pri 7,4 % žensk. Diagram 2 prikazuje primerjavo med metodo HC2 in ponavljajočim se citološkim pregledom brisa, in sicer glede občutljivosti in specifičnosti za odkrivanje

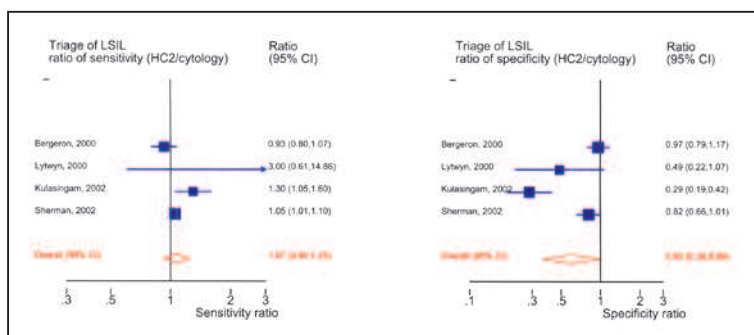


Diagram 2. Levo: razmerje občutljivosti, če CIN 2 ali več pri različno starih ženskah z blago diskariotičnimi brisi materničnega vratu (LSIL) odkrivamo z metodo HC2, v primerjavi s ponavljajočim se citološkim pregledom brisa. Desno: razmerje specifičnosti. LSIL = angl. low-grade squamous intraepithelial lesion.

CIN 2 ali več pri različno starih ženskah z blago diskariotičnimi celicami v brisu (LSIL) (11). Kolposkopija in patohistološka potrditev predrakavih sprememb materničnega vratu z biopsijo je že desetletja odločilna diagnostična preiskava za odkrivanje predrakavih sprememb. Novejši izsledki so pokazali, da je kolposkopija zelo subjektivna metoda, pri kateri so lahko izvidi lažno negativni celo pri izkušenih preiskovalcih, in sicer kar v 20–40 % (15). Triažni test HPV pri ženskah s patološkim izvidom brisa materničnega vratu in negativnim izvidom kolposkopije omogoča lažjo odločitev glede sledenja: pri ženskah z negativnim testom HPV kaže na veliko verjetnost, da patoloških sprememb ni, pri ženskah s pozitivnim testom HPV in tveganjem (še posebno v primeru HPV 16 ali HPV 18) pa nakazuje potrebo po ponovni kolposkopiji v krajšem času.

2.3 Test HPV pri ženskah po zdravljenju zaradi

CIN. Po izsledkih raziskav je test HPV statistično značilno občutljivejša metoda (razmerje 1,16; 95 % CI: 1,02–1,33) in primerljivo specifična metoda (razmerje 0,96; 95 % CI: 0,91–1,01) za odkrivanje rezidualne ali recidivne (obnovljene) spremembe CIN kot kontroliranje z brisom materničnega vratu (10). Izsledki raziskav, v katerih je bila za zdravljenje uporabljena ena od metod ekscizije, kažejo, da je test HPV tudi v primerjavi z metodo patohistološke ocene kirurških

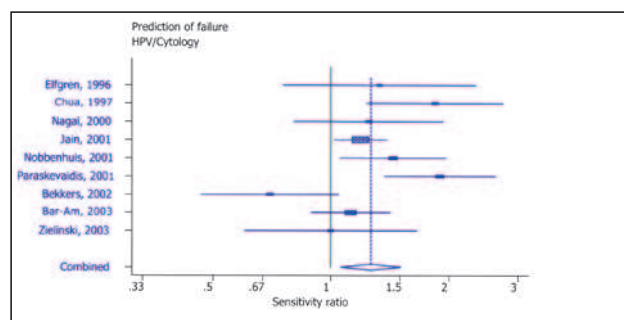


Diagram 3. Občutljivost HPV-testiranja v primerjavi s kontroliranjem s citološkimi brisi za odkrivanje rezidualne ali ponovne bolezni, po zdravljenju CIN 2 ali CIN 3.

robov odstranjene spremembe občutljivejši (relativna občutljivost: 1,31) in podobno specifičen (relativna specifičnost: 1,05) (16). Diagram 3 prikazuje občutljivost HPV-testiranja v primerjavi s kontroliranjem s citološkimi brisi za odkrivanje rezidualne ali ponovne bolezni, po zdravljenju CIN 2 ali CIN 3 (11).

2.4 Nova Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri preseganju raka materničnega vratu o HPV-testiranju pri ženskah z začetnimi patološkimi brisi materničnega vratu in po zdravljenju CIN. Po novih Evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti pri preseganju raka materničnega vratu, objavljenih leta 2008, je HPV-testiranje priporočljiva metoda ukrepanja pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami v BMV, vendar le če se uporablja splošno veljaven in priznan test (HC 2). Ponavljajoči se BMV so prav tako priporočljivi, vendar le če je zagotovljen

reden odvzem brisa materničnega vratu na 6 mesecev ali če HPV-testiranje ni mogoče (11). Glede na Evropska priporočila HPV-testiranje ni priporočljiva metoda ukrepanja pri ženskah vseh starosti, ki imajo blago diskariotične celice v brisu materničnega vratu. HPV-testiranje je lahko stroškovno učinkovito le pri ženskah, starejših od 30 ali 35 let, ker je med njimi manjši delež s HPV okuženih žensk. Možnost izbire pri teh ženskah naj bi bil BMV na 6–12 mesecev ali HPV-testiranje na 12 mesecev, s kolposkopijo ali brez nje, odvisno od izvida (11). Po zdravljenju CIN je tveganje za RMV povečano tudi 10–20 let po zdravljenju (za 2- do 3-krat). Ustreznejše kontroliranje žensk po zdravljenju CIN je zato glede na najnovejša evropska priporočila nujno. Skupna ugotovitev je tudi, da nekateri kazalci napovedujejo izboljšanje odkrivanja CIN, če 6 mesecev po zdravljenju odvzemu brisa materničnega vratu pridružimo še HPV-testiranje. Glede na ugotovitve evropskih priporočil bi bilo v primeru obeh negativnih izvidov mogoče manj intenzivno kontroliranje žensk (11). Triažni test HPV se vse bolj uveljavlja v nekaterih državah z dobro organiziranim presejanjem, npr. v Združenem kraljestvu, na Nizozemskem in v nekaterih skandinavskih državah, pa tudi v Združenih državah Amerike in Kanadi (17–22).

3 HPV-testiranje pri presejanju za raka materničnega vratu

Presejanje za raka materničnega vratu v Evropi in Severni Ameriki temelji na odvzemu brisa materničnega vratu na 1–5 let. Čeprav sta se zbolevanje in smrtnost zaradi RMV že po uvedbi pasivnega presejanja pomembno zmanjšala, pa zaradi RMV zbolijo tudi določen delež žensk, ki se udeležujejo presejalnih programov. Najpomembnejše pomanjkljivosti presejanja z brisom materničnega vratu so predvsem to, da je izvid odvisen od kakovosti odvzetega brisa, ocena brisa materničnega vratu pa je zelo subjektivna metoda in odvisna od izkušenosti preiskovalca, kar lahko pogojuje tudi napačne ocene brisov. Predvsem lažno negativni izvidi brisov materničnega vratu lahko povzročijo največjo strokovno, ekonomsko in ponekod tudi pravno škodo. Vzročna povezava med okužbo z visokorizičnimi HPV in RMV, nezapletenost in ponovljivost testa HPV, pa tudi velika občutljivost za odkrivanje CIN 2 in več, so bili pomembni vzroki, ki so vplivali na številne raziskave o pomenu HPV-testiranja pri presejanju za RMV. Predvidene prednosti so večja občutljivost HPV-testiranja za odkrivanje patoloških sprememb, pričakovano zmanjšanje števila RMV in podaljšanje intervala presejanja. Kdaj začeti s presejanjem in kako najučinkoviteje združiti obe metodi, HPV-testiranje in citološki pregled brisa materničnega vratu, sta v Evropi dve od mnogih še neodgovorjenih vprašanj. Pregled vseh raziskav o HPV-testiranju pri presejanju za raka materničnega vratu, katerih izsledki so bili objavljeni v Evropi in v Severni Ameriki, je leta 2006 objavil Cuzick (23). V pregledno raziskavo je bilo v celoti vključenih več kot 60.000 žensk iz posameznih raziskav, pri katerih je bilo poleg rutinsko odvzetega brisa materničnega vratu opravljeno tudi HPV-testiranje. V pregledno raziskavo namenoma niso bile vključene raziskave, ki so potekale v manj razvitih državah, predvsem zaradi pomanjkljive citologije in pogostejših spolno prenosljivih bolezni, saj bi to lahko pomembno vplivalo na izsledke. Pri vseh raziskavah je bila za HPV-testiranje uporabljena metoda HC2, razen v raziskavah na Nizozemskem in v Jeni, kjer je bila uporabljena metoda PCR. Zaradi podobne učinkovitosti obeh metod izsledki raziskav na Nizozemskem in v Jeni niso bili izvzeti iz pregleda. Osnovni namen raziskave je bil ugotoviti, kakšna sta občutljivost in specifičnost

HPV-testiranja v primerjavi s citološkim izvidom BMV, pri vseh starostih in po posameznih starostnih skupinah (manj od 35 let, 35–49 let in 50 ali več let). HPV-testiranje je bilo občutljivejša metoda za odkrivanje CIN 2 ali več kot citologija (96,1 % : 53,0 %), toda nekoliko manj specifična (90,7 % : 96,3 %). Njegova občutljivost je bila zelo podobna v različnih predelih Evrope in Severne Amerike, medtem ko je bila občutljivost citologije različna. Občutljivost HPV-testiranja je bila velika ne glede na starost žensk, občutljivost citologije je bila pri ženskah po 50. letu večja kot pri mlajših ženskah (79,3 % : 59,6 %). Specifičnost obeh testov je naraščala s starostjo žensk. Izsledki pregledne raziskave ter raziskav v Evropi in Severni Ameriki teoretično podpirajo uporabo HPV-testiranja kot samostojne metode za presejanje raka materničnega vratu in citološkega pregleda brisa materničnega vratu pri HPV-pozitivnih ženskah.

Za izbor metode, ki jo uporabimo za presejanje, so ključnega pomena občutljivost, specifičnost ter pozitivna in negativna napovedna vrednost skozi daljše obdobje. Vsi ti kazalci napovedujejo predvsem učinkovitost presejalnega programa, optimalni interval presejanja in stroškovno učinkovitost celotnega programa.

Podatki o 10-letnem spremljanju učinkovitosti citološkega presejanja in HPV-testiranja z metodo HC2 so bili objavljeni leta 2003 (24). Občutljivost presejanja z brisom materničnega vratu za nastanek CIN 3 ali več je bila po 5 letih 49-odstotna, po 10 letih pa 35-odstotna. Občutljivost presejanja z metodo HC2 za nastanek CIN 3 ali več je bila po 5 letih 75-odstotna in po 10 letih 64-odstotna.

Občutljivost kombiniranega presejanja, z brisom materničnega vratu in HC2, za nastanek CIN 3 ali več, je bila največja, in sicer 86-odstotna po 5 letih in 72-odstotna po 10 letih. Kumulativno tveganje za CIN 3 pri ženskah s pozitivnim HC2 je bilo po 5 letih 4,4-odstotno, pri ženskah z negativnim HC2 0,24-odstotno in le 0,16-odstotno, če sta bila negativna HC2 in bris materničnega vratu (24). Negativna napovedna vrednost negativnega brisa materničnega vratu in negativnega HC2 je bila po 5 letih zelo velika, kar 99,91-odstotna (95 % CI: 99,85–99,95 %). Povedano drugače: 9 žensk na 10.000 naj bi v primeru negativnih izvidov brisa materničnega vratu in tudi HC2 po 5 letih zbolelo zaradi CIN 3 (95 % CI: 5–15/10.000). Pri ženskah, ki so imele negativen samo bris materničnega vratu, pa naj bi jih zbolelo 30 na 10.000 (95 % CI: 23–38/10.000).

Velik delež s HPV okuženih žensk omejuje začetek primarnega presanja s testom HPV na starost 30 let in več. Poleg številnih drugih so pomembni kritični dejavniki tudi možnost prehitrega ukrepanja pri HPV-pozitivnih ženskah (kolposkopija, biopsija in morebitno zdravljenje) in vsekakor psihično vznemirjanje žensk zaradi pozitivnega testa. Glede na nova evropska priporočila bodo ključni tudi izračuni stroškovne učinkovitosti za vsako državo posebej (11). Kljub številnim raziskavam, ki so potekale tudi v Evropi, in čeprav se taka prihodnost napoveduje, pa doslej v nobeni od evropskih držav primarno HPV-testiranje še ni nadomestilo približno 50-letnega obdobja presejanja z brisom materničnega vratu.

Sklep

Spoznanju, da so HPV ključni dejavniki pri nastanku predrakavih sprememb in RMV in v večjem ali manjšem deležu nekaterih drugih rakov ter benignih boleznih, so sledile številne raziskave in dognanja, tako v primarni preventivi (cepljenje proti HPV) kot tudi v sekundarni preventivi (HPV-testiranje).

Informiranost strokovne in laične javnosti o HPV in novostih v večini primerov ni sledila hitremu razvoju znanosti, zato bo treba tudi temu problemu posvetiti več načrtna dejavnosti.

Viri

1. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
2. Primic-Žakelj M, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2007.
3. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.
4. Bosch FX, Castellsague X and de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *British Journal of Cancer* 2008; 98: 15–21.
5. Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): S1–S38. (Europe Against Cancer Programme).
6. Franco E, Monsonego J eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997.
7. Arnold K. Guidelines for Abnormal Pap Tests: Do Physicians Follow them? *JNCI*, 2002; 94: 880–881.
8. Mandelblatt JS., Lawrence WF., Womak SM. et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA*, 2002; 287: 2372–2381.
9. Arbyn M, Buntix F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hitsch P, & Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.*; 2004a; 96: 280–93.
10. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhost TJ, Verheijen RH, De Schipper FA, Snijders PJ, Voorhost FJ, van Kemenade FJ, Rozendal L and Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543–553.
11. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
12. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM. Overview of Human papillomavirus-based and other Novel Option for Cervical Cancer Screening in developed and developing Countries. *Vaccine* 2008; 26S: K29–K41.
13. Ronco G, Cuzick J, Segnan J, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43 (3): 476–80.
14. Cuzick J, Starewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus. The HART study. *Lancet* 2003; 362 (9399): 1871–6.
15. Schiffman M, castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370 (9590): 890–907.
16. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Kaliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing. A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): 578–89.
17. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical
18. Wright TC., Cox JT., Massad LS. et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA*, 2002; 287 (16): 2120–2129.
19. Canadian Consensus Guidelines for Human papillomavirus, *JOGC* 2007; Vol 29, No 8: Suppl 3.
20. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. WHO, 2006.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Screening. V.I. 2008. www.nccn.org.
22. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.
23. Cuzick J, Clavec C, Petry CU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P and Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095–101.
24. Sherman ME, Lorinz AT, Scott DR, Wacholder S, castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush MM and Schiffman MA. Baseline Cytology, Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10 -Year Cohort Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46–52.