

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა „საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

და ეპიდემიოლოგია“

ეთერ კილურაძე

საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ორი მოდელის შედარებითი

ანალიზი

პირველადი Pap ტესტისა და Hr HPV ტესტირების საფუძველზე

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის

აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ნინო ჩიხლაძე

მედიცინის აკადემიური დოქტორი, პროფესორი

თანახელმძღვანელი: თამარ ალიბეგაშვილი

მედიცინის აკადემიური დოქტორი

თბილისი

2025

აბსტრაქტი

მიზანი: ამ კვლევის მიზანი იყო მაღალი რისკის ადამიანის პაპილომავირუსის დნმ (HPV) ტესტის ეფექტურობის შეფასება HPV16/18 გენოტიპირებით და თხევადი ციტოლოგიური (LBC) ტრიაჟით, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს პირველადი სკრინინგის მეთოდის, სტანდარტულ Pap ტესტთან შედარებით, ქალებში, რომლებიც გადიოდნენ რუტინულ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგს თბილისში, საქართველოში.

ასევე, ადამიანის პაპილომავირუსის 16/18 ტიპების, პათოლოგიური Pap შედეგების და საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის CIN2+-ის ასაკობრივი პრევალენტობის შეფასება სკრინინგგავლილ ქალებში. გარდა ამისა, კვლევა მიზნად ისახავდა HPV-ს გენოტიპირების, Pap- ტესტის შედეგებსა და CIN2+ დაავადების არსებობას შორის კავშირის შეფასებას, რაც მნიშვნელოვანია ინფორმაციას სწორი კლინიკური გადაწყვეტილების მიღებისათვის და მკურნალობის სტრატეგიის გასაზღვრისათვის.

მეთოდები: ჩატარდა პროსპექტული და ჯვარედინ-სექციური კვლევა, სადაც 30-დან 60 წლის ჩათვლით ასაკის 1000 ქალს, ერთი ვიზიტის დროს, ჩატარდა ტრადიციული Pap ტესტი და HPV ტესტი, Roche Cobas 4800 სისტემის გამოყენებით. სკრინინგის ნებისმიერი დადებითი შედეგის მქონე ქალები გაიგზავნენ შემდგომი შეფასებისთვის, ხოლო ორივე ტესტის უარყოფითი შედეგების ხელახალი ტესტირება დაიგეგმა სამი წლის შემდეგ. დადებითი ტესტების ყველა შემთხვევაში, Roche Cell Collection მედიუმ ფლაკონიდან დარჩენილი უჯრედები გამოიყენებოდა LBC-სთვის. ატიპური Pap და/ან დადებითი HPV ტესტის შემთხვევაში, ჩატარდა კოლპოსკოპია, რომლის პათოლოგიური დასკვნის შემთხვევაში, აღებული იქნა ბიოფსიის ნიმუშები ჰისტოლოგიური ანალიზისთვის CIN2+ დაავადების არსებობის დასადგენად. თითოეული სკრინინგის მეთოდისთვის გამოითვალა მგრძნობელობა, სპეციფიკურობა, დადებითი (PPV) და უარყოფითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობა (NPV) და შეფასდა ROC მრუდი. აგრეთვე ჩატარდა HPV ინფექციის, პათოლოგიური Pap-შედეგების და CIN2+ პრევალენტობის განსაზღვრა, ხოლო HPV 16/18 ტიპების და CIN2+ დაავადებასთან ერთად

პათოლოგიურ Pap-შედეგს შორის კავშირის შესაფასებლად ჩატარდა მრავალ-ვარიანტული ანალიზი.

შედეგები: HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით აჩვენა უფრო მაღალი მგრძნობელობა (76.92%), სპეციფიკურობა (71.64%) და PPV (34.48%) ტრადიციულ Pap ტესტთან შედარებით ($p < 0.05$). NPV ასევე იყო მაღალი HPV ტესტის დროს (94.12%). მხოლოდ HPV ტესტს ჰქონდა ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა (92.31%) და NPV (96.67%), მაგრამ უფრო დაბალი სპეციფიკურობა (41.43%) და PPV (22.64%), ვიდრე HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით ($p < 0.05$). AUC-ების შედარებისას, მხოლოდ HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ტრადიციულ Pap-თან შედარებით (0,71 შედარებით 0,55-თან, $p = 0,03$) და AUC 0,71 მაღალი ციფრები (95% CI: 0.58; 0.85).

სრული მონაცემების მქონე 981 ქალებში, მაღალი რისკის მქონე HPV-ის პრევალენტობა იყო 11.3%, ხოლო 16/18 გენოტიპების HPV-ის - 3.4% (95% CI: 2.3%-4.7%). ნებისმიერი პათოლოგიური Pap-შედეგის პრევალენტობა იყო 11.0% (95% CI: 9.1%-13.1%) და CIN2+ დაავადებების პრევალენტობა იყო 1.3% (95% CI: 0.7%-2.2%). ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით სტრატეფიკაციამ აჩვენა Hr-HPV და პათოლოგიური Pap შედეგების უფრო მაღალი პრევალენტობა 30-39 წლის ასაკის ქალებში, რაც შემცირდა უფროს ასაკობრივ ჯგუფებში. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები პრევალენტობებს შორის დაფიქსირდა 16/18 გენოტიპების HPV-სა და პათოლოგიური Pap-შედეგებისთვის, მაგრამ არა $\geq$ CIN2 დაავადებისთვის. პუასონის რეგრესიის მოდელი მიუთითებდა ძლიერ კავშირზე HPV 16/18 გენოტიპებსა და CIN2+ დაავადებას შორის (PR 49.90, 95% CI: 18.45-134.92, $p < 0.0001$). პათოლოგიურმა Pap-ტესტის შედეგებმა აჩვენა მნიშვნელოვანი კავშირი ერთ-ვარიანტულ ანალიზში, მაგრამ არა მრავალ-ვარიანტულ მოდელში. ასაკსა და CIN2+ დაავადებას შორის კავშირი არ დაფიქსირებულა.

დასკვნა: შედეგები მიუთითებს, რომ HPV ტესტი HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით პირველადი სკრინინგის უფრო ეფექტური მეთოდია, ვიდრე ტრადიციული Pap ტესტი. ასაკთან ერთად იცვლება 16/18 ტიპის HPV-ის და პათოლოგიური Pap შედეგების პრევალენტობა, თუმცა CIN2+-ის პრევალენტობის

მზრივ, მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ იქნა დაფიქსირებული. HPV გენოტიპირება შეიძლება იყოს $\geq$ CIN2 დაავადების უფრო საიმედო პროგნოზული ფაქტორი Pap ტესტირებასთან შედარებით, რაც ხაზს უსვამს HPV სკრინინგის დანერგვის მნიშვნელობას საქართველოში.

საკვანძო სიტყვები: საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი, HPV ტესტი, ციტოლოგია

Abstract:

Objective: This study evaluated the effectiveness of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA testing with HPV16/18 genotyping and liquid-based cytology (LBC) triage as a primary cervical cancer screening method compared to conventional Pap tests in women undergoing routine cervical cancer screening in Tbilisi, Georgia. It also assessed the age-specific prevalence of HPV16/18 infections, abnormal Pap results, and cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) and examined associations between HPV genotyping, Pap test results, and CIN2+ disease to inform clinical decision-making and treatment strategies.

Methods: A cross-sectional, prospective study enrolled 1,000 women aged 30-60, who underwent both conventional Pap smear and HPV testing using the Roche Cobas 4800 system during a single visit. Women with positive screening results were referred for further evaluation, while those with negative results for both tests were scheduled for retesting after three years. For positive cases, residual cells from the Roche Cell Collection Medium vial were used for LBC. Colposcopy was performed for women with atypical Pap results and/or HPV-positive tests, and biopsies were collected from those with abnormal findings to confirm CIN2+ histologically.

Diagnostic accuracy metrics, including sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV), were calculated for each screening method. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate diagnostic accuracy. Statistical analyses estimated the prevalence of HPV infection, abnormal Pap results, and CIN2+ disease. Multivariate analysis assessed associations between HPV16/18 genotypes, abnormal Pap results, and CIN2+ disease.

Results: HPV testing with HPV16/18 genotyping and LBC triage showed significantly higher sensitivity (76.92%), specificity (71.64%), and PPV (34.48%) compared to conventional Pap tests ($p < 0.05$). The NPV was also high (94.12%). HPV testing alone had the highest sensitivity (92.31%) and NPV (96.67%) but lower specificity (41.43%) and PPV (22.64%) than the combined approach ($p < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined method was significantly better than for Pap testing alone (0.71 vs. 0.55, $p = 0.03$), with an AUC of 0.71 (95% CI: 0.58–0.85).

Among 981 women with complete data, the prevalence of high-risk HPV (Hr-HPV) was 11.3%, and HPV16/18 accounted for 3.4% (95% CI: 2.3%–4.7%). Abnormal Pap results were found in 11.0% (95% CI: 9.1%–13.1%), and CIN2+ prevalence was 1.3% (95% CI: 0.7%–2.2%). Younger women aged 30–39 showed higher Hr-HPV and abnormal Pap prevalence, with rates decreasing in older age groups. Significant associations were observed between HPV16/18 genotypes and CIN2+ disease (PR 49.90, 95% CI: 18.45–134.92, $p < 0.0001$), while abnormal Pap results were significant in univariate analysis but not in the multivariate model. Age was not associated with CIN2+ disease.

Conclusion: HPV testing with HPV16/18 genotyping and LBC triage is a more effective primary cervical cancer screening method compared to conventional Pap tests. The prevalence of HPV16/18 and abnormal Pap results varies by age, but no significant differences were observed for CIN2+ prevalence. HPV genotyping is a stronger predictor of CIN2+ disease than Pap testing, underscoring the importance of implementing HPV-based screening programs in Georgia.

Key words: cervical cancer screening, HPV test, cytology

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	I
Abstract:	III
სარჩევი.....	V
ცხრილების, გრაფიკების, სურათების და სქემების ჩამონათვალი	VII
შემოკლებები, აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	X
შესავალი.....	1
კვლევის აქტუალობა	10
კვლევის ჰიპოთეზა/საკვლევი საკითხები.....	10
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....	11
პირველადი პრევენცია - HPV ვაქცინაცია	13
სკრინინგი - მეორადი პრევენცია.....	16
ციტოლოგიაზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის სკრინინგი.....	20
ციტოლოგია.....	21
HPV-ზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის სკრინინგი	22
ნიმუშის თვითღება.....	23
ადამიანის პაპილომავირუსი	23
HPV გენომის ორგანიზაცია	23
HPV გენოტიპები	25
HPV პრევალენტობა.....	26
HPV ინფექციის გადაცემა და ტრანსფორმაცია.....	27
პერსისტულობა.....	31
ლატენტურობა.....	31
ტესტი ადამიანის პაპილომავირუსის აღმოსაჩენად	32
სკრინინგის ტრიაჟი.....	32
კოლპოსკოპია და ბიოფსია.....	34
ჰისტოლოგია.....	35
კიბოსწინარე დაზიანებების მკურნალობა.....	36
Pap ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება HSIL-ის აღმოჩენაში	36
HPV ტესტი, როგორც CIN-ის პროგრესის ან რეგრესის პროგნოზული მაჩვენებელი	37
Pap ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენაში.....	38
HPV პირველადი სკრინინგის პოტენციური ზიანი.....	40
ანალიზი:	41
პირველადი HPV ტესტისა და ციტოლოგიის ხარჯთეფექტურობის შედარება	43
კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდიკები და მეთოდები.....	50
მასალები და მეთოდები.....	50
კვლევის პროცედურა	52
კვლევის ეთიკის საკითხები	55
კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი.....	56
შედეგების ანალიზი.....	60
ROC მრუდის ანალიზი.....	60
პრევალენტობის შეფასება	62

დისკუსია	64
დასკვნები და რეკომენდაციები.....	75
დასკვნები.....	75
პრაქტიკული რეკომენდაციები:	75
გამოყენებული ლიტერატურა.....	77
გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	113

ცხრილების, გრაფიკების, სურათების და სქემების ჩამონათვალი

	ცხრილის დასახელება	გვერდი N
1.	ცხრილი N1. ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო, 2023	5
2.	ცხრილი N2. საშვილოსნოს ყელის კიბოთი განპირობებული ავადობა და სიკვდილიანობა ქალებში, საქართველო, 2015-2023	5
3.	ცხრილი N3. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევების პროცენტული განაწილება ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, საქართველო, 2015-2023	6
4.	ცხრილი N4. 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებლები ლოკალიზაციის მიხედვით (%), ორივე სქესი, საქართველო	7
5.	ცხრილი N5. ადამიანის პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო გეგმიური აცრებით მოცვა 2023-2019 წწ.	8
6.	ცხრილი N6. სკრინინგული კვლევებით საქართველოს (თბილისისა და რეგიონების) მიზნობრივი მოსახლეობის მოცვის მაჩვენებლები	9
7.	ცხრილი N7. საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ტესტები	19
8.	ცხრილი N8. ტრადიციულ Pap ტესტის, HPV ტესტის, ბიოფსიისა და LBC Pap ტესტის შედეგები	58
9.	ცხრილი N9. ბიოფსიის შედეგები HPV ტესტის შედეგისა და LBC Pap ტესტის შედეგის მიხედვით	58
10.	ცხრილი N10. ტრადიციული Pap-ტესტი, HPV 16/18 გენოტიპირება LBC Pap-ის ტრიაჟით, მხოლოდ HPV ტესტის და LBC Pap ტესტის მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, PPV და	59

	NPV მაჩვენებლები (95% CI) გამოთვლით Wilson-ის ქულების მეთოდის გამოყენებით	
11.	ცხრილი N11. CIN2+ დაავადების არსებობასთან დაკავშირებული ფაქტორები	64

	გრაფიკის დასახელება	გვერდი
1.	გრაფიკი N1 საშვილოსნოს ყელის კიბოს ასაკ-სპეციფიური ინციდენტობა (100000 ქალზე), საქართველო, 2023	6
2.	გრაფიკი N2. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევების განაწილება სტადიების მიხედვით (%), საქართველო, 2023	7
3.	გრაფიკი N3. ROC მრუდები-ტრადიციული Pap ტესტის (სქემა N1), HPV 16/18 გენოტიპირების LBC პაპ ტესტის ტრიაჟით (სქემა N2), მხოლოდ HPV და LBC პაპ ტესტის შედარებისთვის	61
4.	გრაფიკი N4. HPV 16/18 გენოტიპის, პათოლოგიური Pap-შედეგის და CIN2+დაავადების პრევალენტობა ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით	63

	სურათის დასახელება	გვერდი
1.	სურათი N1. HPV-16 გენომის სქემატური წარმოდგენა	24

	სქემის დასახელება	გვერდი
1.	სქემა N1. საშვილოსნოს ყელის კიბოს პაპ ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგის მოდელი	51

2.	სქემა N2. საშვილოსნოს ყელის კიბოს HPV ტესტირებაზე დაფუძნებული სკრინინგის	51
3.	სქემა N3. კვლევის პოპულაციის დიაგრამა	63

შემოკლებები, აბრევიატურების ჩამონათვალი

AGC - ატიპიური ჯირკვლოვანი უჯრედები (atypical glandular cells)

AGUS- ატიპიური ჯირკვლოვანი ეპითელიოციტები განუსაზღვრელი ატიპიით (atypical glandular cells of undetermined significance)

AIS - ადენოკარცინომა in situ (adenocarcinoma in situ)

ASC - ატიპიური ბრტყელი ეპითელიოციტები (atypical squamous cells)

ASC-H- ატიპიური ბრტყელი ეპითელიოციტები მაღალი ხარისხის დაზიანების გამორიცხვის შეუძლებლობით (atypical squamous cells cannot exclude HSIL)

ASC-US - ატიპიური ბრტყელი ეპითელიოციტები განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპიით (atypical squamous cells of undetermined significance)

CDC - დაავადებათა კონტროლის ცენტრები (Centers for Disease Control)

CEA - ხარჯთეფექტურობის ანალიზი (cost effectiveness analyses)

CC - საშვილოსნოს ყელის კიბო (cervical cancer)

CI- სარწმუნოების ინტერვალი (confidence interval)

CIN - ცერვიქსის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (cervical intraepithelial neoplasia grade)

CIS - კარცინომა in situ (carcinoma in situ)

DNA – დეოქსირიბონუკლეინის მჟავა (deoxyribonucleic acid)

DRR - გამოვლენის სიჩქარეთა თანაფარდობა (detection rate ratio)

ECC - ენდოცერვიქსული გამოფხეკა, კიურეტაჟი (endocervical curettage)

ECDC – ევროპის დაავადებათა პრევენციისა და კონტროლის ცენტრი (European Centre for Disease Prevention and Control)

EU- ევროკავშირი (European Union)

HC2- Hybrid Capture® 2. მაღალი რისკის HPV დნმ ტესტი™

Hr HPV- მაღალი რისკის HPV ტიპი (high-risk HPV type)

HPV - ადამიანის პაპილომა ვირუსი (human papillomavirus)

HSIL- მაღალი ხარისხის ცერვიქსის ინტრაეპითელური დაზიანება

(high-grade squamous intraepithelial lesion)

IARC - კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტო (International Agency for Research on Cancer)

ICER -დამატებითი ხარჯთეფექტურობის თანაფარდობა (incremental cost-effectiveness ratio)

LBC- სითხური ციტოლოგია (liquid-based cytology)

LEEP - მარყუქით ელექტროქირურგიული ექსციზიური პროცედურა (loop electrosurgical excision procedure)

LLETZ-მარყუქით ტრანსფორმაციის ზონის ფართე ექსციზიო (large loop excision of the transformation zone)

LSIL - დაბალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანება (lowgrade squamous intraepithelial lesion)

NPV - უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება (negative predictive value)

NTCC- ახალი ტექნოლოგიები საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგისთვის (New Technologies for Cervical Cancer Screening)

Pap ტესტი -საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების ციტოლოგიური დიაგნოსტიკის ტესტი დაფუძნებული პაპანიკოლაუს მეთოდზე

PCR - პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (polymerase chain reaction)

PPV -დადებითი პროგნოზული ღირებულება (positive predictive value)

QALY -ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები (quality-adjusted life year)

RCT -რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა (randomized controlled trial)

SCJ-საზღვარი ბრტყელ და ცილინდრულ ეპითელიუმებს შორის (squamo-columnar junction)

SE - მგრძნობელობა (sensitivity)

SIL-ბრტყელუჯრედული ინტრაეპითელური დაზიანება (squamous intraepithelial lesion)

SP - სპეციფიკურობა (specificity)

TBS ბეტესდას სისტემა საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების ციტოლოგიური შეფასების სისტემა (კლასიფიკაცია) (The Bethesda System)

TZ- ტრანსფორმაციის ზონა (transformation zone)

WHO - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია (World Health Organization)

სყვ - საშვილოსნოს ყელის კიბო

ჯანმო - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

შესავალი

საშვილოსნოს ყელის კიბო ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული კიბოა ქალებში და ქალთა სიკვდილიანობის წამყვანი მიზეზი მთელ მსოფლიოში. იგი წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან გამოწვევას და მეოთხე ადგილი უჭირავს გავრცელების თვალსაზრისით ქალებს შორის მსოფლიოში. ის მნიშვნელოვან პრობლემას უქმნის ერთი მხრივ, ქალთა ჯანმრთელობას და სიცოცხლეს, ხოლო მეორე მხრივ, სახელმწიფოს, რომელსაც ასეთი პაციენტების სამკურნალოდ მნიშვნელოვანი ფინანსური რესურსი ესაჭიროება. GLOBOCAN/IARC 2022-ის მონაცემების მიხედვით, სავარაუდოდ, 661,021 ქალს დაუდგინდა საშვილოსნოს ყელის კიბო და 348,189 ქალი გარდაიცვალა ამ დაავადებით (Bray et al., 2024).

საშვილოსნოს ყელის კიბოს ყველაზე მაღალი ინციდენტობა და სიკვდილიანობა დაფიქსირებულია აფრიკის ქვეყნებში, ხოლო, აზიაში შემთხვევების მნიშვნელოვანი წილი მოდის სამხრეთ და სამხრეთ-აღმოსავლეთ ნაწილზე. რაც შეეხება ევროპის ქვეყნებს, აღმოსავლეთ ევროპაში ინციდენტობა და სიკვდილიანობა უფრო მაღალია, ვიდრე დანარჩენ ევროპაში. აღსანიშნავია, რომ ჩრდილოეთ ამერიკა გამოირჩევა საშვილოსნოს ყელის კიბოს დაბალი მაჩვენებლებით, ხოლო ლათინურ ამერიკასა და კარიბის რეგიონში, მისი გავრცელება შედარებით მაღალია. ასევე, აღსანიშნავია, რომ შემთხვევათა დაახლოებით 90% მოდის დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებზე (Bray et al., 2024).

საშვილოსნოს ყელის კიბო ვითარდება სქესობრივი გზით გადამდები მაღალი რისკის მქონე ადამიანის პაპილომავირუსული (Hr-HPV) ინფექციის ხანგრძლივი პერსისტირებისას, რომელიც შეიძლება პროგრესირებდეს კიბოსწინარე ეტაპების გავლით, როგორიცაა CIN2 და უფრო მაღალი ხარისხის საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN2+). საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევებისა და სიკვდილიანობის უდიდესი ნაწილის დაფიქსირება დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში, ხაზს უსვამს ეფექტური

პრევენციისა და კონტროლის სტრატეგიების გადაუდებელ საჭიროებას. სარწმუნოდ დადგენილია, რომ HPV გენოტიპების განაწილება საშვილოსნოს ყელის კიბოებს შორის ცვალებადობს ქვეყნისა და რეგიონის მიხედვით (Bruni, Diaz, Castellsagué, Ferrer, Bosch, & de Sanjosé, 2010)(Arbyn et al., 2013) (Poljak et al., 2013). (Arbyn et al., 2013).

HPV16 და HPV18 მსოფლიოში ყველაზე პრევალენტური გენოტიპებია (de Sanjosé et al., 2007)(Cohen et al., 2019) (Castellsagué et al., 2012) და ისინი პასუხისმგებლები არიან საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევების 70%-ის განვითარებაზე (de Martel et al., 2017).

ინფორმაცია Hr-HPV და CIN2+ პოპულაციაში პრევალენტობის შესახებ გადამწყვეტია დაავადების ტვირთის გასაგებად და შესაბამისი სკრინინგისა და პრევენციის სტრატეგიების წარმართვისთვის. ის ასევე იძლევა ძირითად ინფორმაციას რესურსების განაწილებისა და სკრინინგის პროგრამების ხარისხის უზრუნველყოფისთვის. პოპულაციაზე დაფუძნებული მონაცემები საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე დაავადებების შესახებ ასევე მნიშვნელოვანია მომავალში HPV ვაქცინაციის გავლენის შესაფასებლად.

ეს წარმოადგენს ჯანმრთელობით და ფინანსურ ტვირთს, როგორც ქალებისთვის, ასევე, ქვეყნის მთავრობისთვის. თუმცა, სეკ არის ერთ-ერთი ყველაზე პრევენტირებადი დაავადება ადამიანის პაპილომა ვირუსის (HPV) ვაქცინაციისა და სკრინინგის გზით, საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე დაზიანებების- საშვილოსნოს ყელის მე-2 ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN2) და მეტი ხარისხის (CIN 2+) ზუსტი დიაგნოსტიკებისა და მკურნალობის ჩათვლით (von Karsa et al., 2015a).

60 წელზე მეტი პერიოდის განმავლობაში, მთელ მსოფლიოში Pap ტესტი გამოიყენება სეკ-ს პირველადი სკრინინგული ტესტის სახით (Papanicolaou, 1942) (Cuzick et al., 2006). მისმა დანერგვამ თითქმის 80%-ით შეამცირა სეკ-ს ინციდენტობა კარგად ორგანიზებული სკრინინგის პროგრამების მქონე ქვეყნებში (Quinn et al., 1999) (Arbyn et al., 2009) (Jemal et al., 2010) თუმცა, Pap ტესტს გააჩნია რამდენიმე შეზღუდვა:

-ტრადიციული ციტოლოგიის გაერთიანებული მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა იყო 65.87% (54.94-დან 75.33%-მდე) და 96.28% (94.72-დან 97.39%-მდე), შესაბამისად (Koliopoulos et al., 2017a). ეს იწვევს ცრუ უარყოფითი შედეგების დიდ პროპორციას და შედეგად, გამორჩენილ საშვილოსნოს ყელის დაზიანებებს. დაბალი უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობა ასახავს Pap ტესტის განმეორების აუცილებლობას 3-5 წლის ინტერვალით CIN2+-ის აღმოსაჩენად (Arbyn et al., 2010a).

ციტოლოგია აჩვენებს სუბიექტურობის მაღალ ხარისხს და შედეგები დამოკიდებულია ნაცხის ხარისხზე და ციტოპათოლოგანატომის უნარებზე. აქედან გამომდინარე, მხოლოდ კარგად ტრენირებულ ციტოტექნიკოს-პათოლოგანატომებს, რომლებიც რეგულარულად ესწრებიან ხარისხის უზრუნველყოფის სესიებს, შეუძლიათ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ჩატარება (Arbyn et al., 2010a) (Sankaranarayanan et al., 2004).

Pap ტესტზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამა წარმატებულია, თუ ის ემყარება გამოძახება- განმეორებით გამოძახების მოდელს (Parkin et al., 2005)(Bray et al., 2005a) (Peto et al., 2004). თუმცა, ხარჯებისა და განხორციელების პრობლემების გამო, სკრინინგის ამ მეთოდს მხოლოდ შეზღუდული გავლენა ჰქონდა დაბალი რესურსების მქონე ქვეყნებში, სადაც ის ყველაზე მეტად საჭიროა.

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ახალმა სამეცნიერო აღმოჩენებმა და მაღალი ხარისხის კვლევებმა აჩვენა, რომ ადამიანის პაპილომავირუსის (HPV) ტესტი არის მაღალი სიზუსტის ალტერნატივა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგისთვის (von Karsa et al., 2015a) (Ronco et al., 2014a) (Wright et al., 2015a). HPV ტესტი ადვილი ჩასატარებელია არასპეციალიზებულ ლაბორატორიაში და აქვს რეპროდუქციულობის მაღალი ხარისხი (Carozzi et al., 2005). ტესტს აქვს რამდენიმე უპირატესობა ციტოლოგიასთან შედარებით:

-მაღალი გაერთიანებული მგრძნობელობა (95.13% [89.50-დან 97.84-მდე]) CIN2+-ის აღმოსაჩენად, რაც 37%-ით მეტია ციტოლოგიასთან შედარებით ყველაზე დაბალ ციტოლოგიურ საშუალო ზღვარზე (ASC-US+)(Koliopoulos et al., 2017a);

-მაღალი სკრინინგის ინტერვალი - 5-10 წელი (*WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention*, 2021) (World Health Organization, 2021);

-შედეგების მაღალი ობიექტურობა (შედეგები არ არის დამოკიდებული ტექნიკოსის უნარებზე) (Cuzick et al., 2006).

ჯანმო-ს, ევროპული და ამერიკული ორგანიზაციების ახალი საერთაშორისო რეკომენდაციები, დღეისათვის აღიარებენ HPV ტესტს, როგორც ციტოლოგიაზე უკეთეს ტესტს სკრინინგისთვის (von Karsa et al., 2015b)(*WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention*, 2021) (World Health Organization, 2021) (Saslow et al., 2012)(Fontham et al., 2020) (Perkins et al., 2020)(Kyrgiou et al., 2020). ბევრმა განვითარებულმა ქვეყანამ, როგორიცაა აშშ, ნიდერლანდები, ავსტრალია, თურქეთი, იტალია, დანია, ნორვეგია და ფინეთი, უკვე ჩაანაცვლა ციტოლოგიური სკრინინგი HPV სკრინინგით (Perkins et al., 2020)(Kyrgiou et al., 2020)(Gultekin et al., 2018)(Hawkes, 2018) (Ejegod et al., 2020) (Nygård et al., 2022)(Aitken et al., 2019a)(Poljak et al., 2013)(Maver & Poljak, 2020)(J. Bonde et al., 2022).

ზოგიერთ განვითარებად ქვეყანაში (როგორიცაა ინდოეთი, მექსიკა და ჩინეთი), სადაც დანერგილია HPV სკრინინგის ტექნოლოგიები, ჩატარდა კვლევები Pap და HPV სკრინინგის შედეგების შესადარებლად, რათა დაედგინათ მოცემული ქვეყნებისთვის ამ მოდელის გამოყენების სარგებლები და უარყოფითი მხარეები (Mittal et al., 2016)(Basu et al., 2021)(Hurtado-Salgado et al., 2018)(Casas et al., 2022)(Clarke et al., 2019)(Clarke et al., 2019)(Ma et al., 2019)(Shi et al., 2011).

საქართველოში, საშვილოსნოს ყელის კიბო, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, შედიოდა ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ხუთეულში. თუმცა, დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემების მიხედვით, 2023 წელს, 306 ახალი შემთხვევით, გადაინაცვლა მე-6 ადგილზე და ამ სქესობრივ ჯგუფში რეგისტრირებული კიბოს ყველა ახალი შემთხვევის 4,8% შეადგინა (NCDC, ავთვისებიანი სიმსივნეები საქართველოში, 2015-2023) (*დაავადებათა კონტროლის*

და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, ავთვისებიანი სიმსივნეები საქართველოში 2015-2023).

ლოკალიზაცია	აბალი შემთხვევების რაოდენობა	წილი (%) ქალებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის კიბოს აბალი შემთხვევების საერთო რაოდენობაში
სარძევე ჯირკვალი	2028	33.3
ფარისებრი ჯირკვალი	797	13.1
კოლორექტუმი	426	7.0
საშვილოსნოს ტანი	402	6.6
საკვერცხე	307	5.0
საშვილოსნოს ყელი	306	4.8

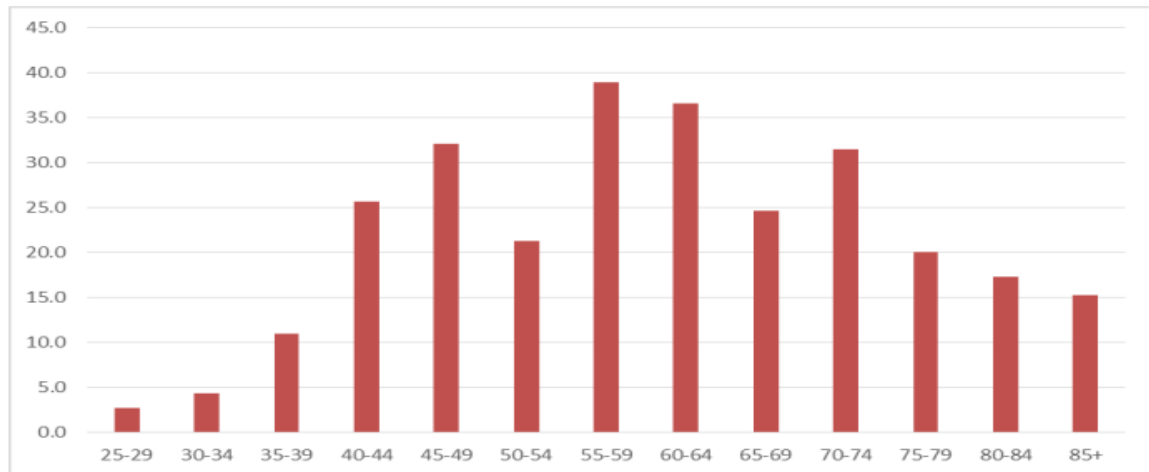
ცხრილი N1. ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი აბალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო, 2023

ამავე წყაროზე დაყრდნობით, ინციდენტობა 100000 ქალზე არის 15,8, ხოლო სიკვდილიანობა 4,9. აღნიშნული მაჩვენებლები წლების მიხედვით მოცემულია N2 ცხრილში

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
აბალი შემთხვევების რაოდენობა	363	414	314	294	351	328	306	271	306
% აბალი შემთხვევების საერთო რაოდენობიდან	6.2	7.2	5.7	5.1	5.9	5.7	5.1	4.6	4.8
ინციდენტობა 100000 ქალზე	18.7	21.3	16.2	15.2	18.2	17.0	15.9	14.1	15.8
სიკვდილიანობა 100000 ქალზე	8.5	9.5	8.1	8.6	8.5	8.1	7.8	3.9	4.9

ცხრილი N2. საშვილოსნოს ყელის კიბოთი განპირობებული ავადობა და სიკვდილიანობა ქალებში, საქართველო, 2015-2023

ასაკსპეციფიური ინციდენტობა ყველაზე მაღალია 55-59წ და 60-64წ ასაკობრივ ჯგუფებში, ხოლო ყველაზე ნაკლები კი 40 წლამდე, ასევე, ხანდაზმულ ქალბატონებში.



გრაფიკი N1. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ასაკ-სპეციფიური ინციდენტობა (100000 ქალზე), საქართველო, 2023

ასეთივე ტენდენცია შეინიშნება სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში სეკ-ს ახალი შემთხვევების პროცენტული განაწილების შეფასებისას წლების მიხედვით (ცხრილი N3).

ასაკობრივი ჯგუფები	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
25-29	0.3	1.0	1.0	0.3	0.9	1.2	1.6	0.7	1.0
30-34	3.6	4.1	3.2	3.4	2.0	1.8	1.3	5.9	2.0
35-39	7.4	7.0	6.1	3.4	5.4	3.4	2.3	5.5	4.9
40-44	14.9	8.5	10.5	10.9	12.3	9.8	5.9	7.4	10.5
45-49	15.7	14.7	12.1	11.6	12.0	8.8	14.1	13.3	12.4
50-54	17.1	19.1	14.6	19.4	13.4	14.6	13.7	13.3	8.2
55-59	12.9	17.6	15.0	18.7	17.1	17.4	16.3	11.1	15.7
60-64	10.2	8.5	12.4	10.2	13.7	15.5	13.7	17.3	16.7
65-69	8.0	8.9	10.5	10.9	10.0	11.0	13.4	8.9	9.8
70-74	3.9	5.6	7.3	6.1	7.1	8.5	11.8	8.5	10.5
75-79	4.7	3.4	5.4	3.1	3.1	2.4	3.3	4.4	3.9
80-84	0.8	1.2	1.3	1.7	2.0	3.4	2.3	2.6	2.9
85+	0.6	0.5	0.6	0.3	1.1	2.1	0.3	1.1	1.6
სულ	100	100	100	100	100	100	100	100.0	100

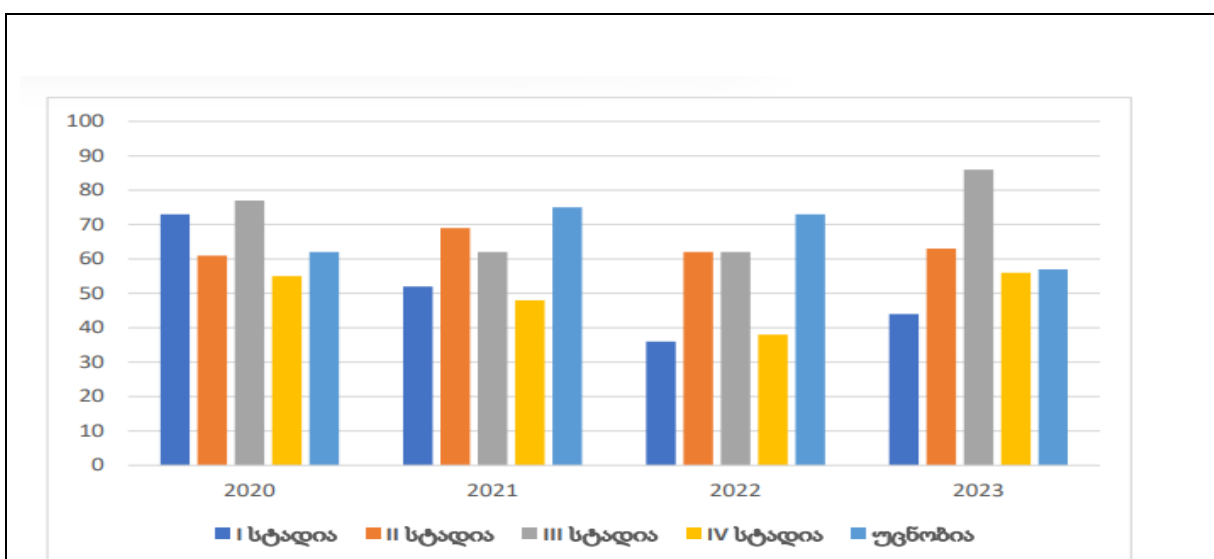
ცხრილი N3. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევების პროცენტული განაწილება ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, საქართველო, 2015-2023

2019 წელს დიაგნოსტირებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს ხუთწლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი არის 62.9 %. ხოლო წლების მიხედვით მონაცემები მოცემულია ქვემოთ:

ლოკალიზაცია	2016-2020	2017-2021	2018 - 2022
ყველა ლოკალიზაცია	55.8	55.0	55.7
<i>მათ შორის:</i>			
ფარისებრი ჯირკვავი	97.1	97.6	96.1
in situ	96.5	92.3	90.6
სარძევე ჯირკვავი	76.0	75.3	74.7
საშვილოსნოს ტანი	70.6	68.8	68.4
საშვილოსნოს ყელი	65.0	59.8	62.9
შარდის ბუშტი	57.9	57.8	61.1
მელანომა	43.7	57.6	42.5

ცხრილი N4. 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებლები ლოკალიზაციის მიხედვით (%), ორივე სქესი, საქართველო

მნიშვნელოვანია, ასევე, აღინიშნოს, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევების გამოვლენა, მე-3 და მე-4 სტადიაზე, ხშირ შემთხვევაში, ჭარბობს პირველ და მე-2 სტადიაზე გამოვლენას.



გრაფიკი N2. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევების განაწილება სტადიების მიხედვით (%), საქართველო, 2023

საშვილოსნოს ყელის კიბოს თავიდან აცილება შესაძლებელია პირველადი და მეორადი პრევენციის საშუალებით, რაც გულისხმობს ადამიანის პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინაციასა და სკკ სკრინინგს.

ადამიანის პაპილომავირუსის (აპვ) საწინააღმდეგო ვაქცინაცია საქართველოში გეგმიური აცრების ეროვნულ კალენდარში 2019 წელს შევიდა. თავდაპირველად, ვაქცინაცია გათვალისწინებული იყო 10-12 წლის გოგონებისთვის, ხოლო 2023 წლის ივლისიდან ვაქცინაციის პროგრამა გაფართოვდა და მოიცვა 10-12 წლის ბიჭებიც.

ამასთან, 2023 წლიდან აპვ ვაქცინაცია უფასოდ, ასევე, ხელმისაწვდომია 13-45 წლის ქალებისა და 13-26 წლის კაცებისთვის. ამჟამად, საქართველოში აპვ ვაქცინაცია ტარდება ცხრაკომპონენტიანი ვაქცინით "გარდასილ 9".

ადამიანის პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო გეგმიური ვაქცინაციის მოცვის მაჩვენებლები (10-12 წლის მიზნობრივი ასაკობრივი ჯგუფი) წლებისა და დოზების მიხედვით მოცემულია ცხრილში ქვემოთ (წყარო NCDC):

წლები	2023		2022		2021		2020		2019	
აპვ	აპვ 1 (%)	აპვ 2 (%)	აპვ 1 (%)	აპვ 2 (%)	აპვ 1 (%)	აპვ 2 (%)	აპვ 1 (%)	აპვ 2 (%)	აპვ 1 (%)	აპვ 2 (%)
საქართველო	34,9	25,6	38	26	24	24	23	23	48	36

ცხრილი N5. ადამიანის პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო გეგმიური აცრებით მოცვა 2023-2019 წწ.

საქართველოში საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამა დაიწყო 2008 წელს და 2024 წლამდე ეფუძნებოდა ტრადიციულ Pap ტესტს (TBS-ბეტესდას 2001 სისტემის გამოყენებით). სკრინინგი გამიზნული იყო 25-დან 60 წლამდე ასაკის ქალებისათვის, სკრინინგის სამ წლიანი ინტერვალით.

საქართველოს ეროვნული საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამის მონაცემების მიხედვით, მონაწილეების 14-15%-ს ჰქონდათ დადებითი Pap ტესტი. დადებითი შედეგების მქონე ყველა ქალი იგზავნებოდა კოლპოსკოპიაზე, ეროვნული გაიდლაინების შესაბამისად. მიუხედავად იმისა, რომ

შემდგომი კოლპოსკოპია და ბიოფსია/ჰისტოლოგია აჩვენებდა, რომ ამ ქალების 65%-ს არ აღენიშნებოდა დაზიანებები, მათზე მაინც ხორციელდებოდა მეთვალყურეობა 6-12 თვის შემდეგ. ეს იწვევდა სკრინინგის პროგრამის გადატვირთვასა და ხარჯების გაზრდას, რაც ხაზს უსვამს საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ყველაზე ეფექტური, ზუსტი და ხარჯთეფექტური მოდელის დანერგვის მნიშვნელობას საქართველოში.

რაც შეეხება საქართველოში HPV-ის პრევალენტობის შესწავლის პირველ მცდელობას, იგი განხორციელდა კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტოს მიერ (IARC/WHO) 2007 წელს, რომელმაც შეაფასა HPV-ის ტიპები 1344 ქალში და გამოავლინა, რომ hr-HPV-ის პრევალენტობა იყო 8.6%, სადაც HPV16/18-ზე მოდიოდა შემთხვევების 1.9% (Alibegashvili et al., 2011)(Alibegashvili et al., 2011). თუმცა, ამის შემდეგ საქართველოში არ ჩატარებულა ახალი კვლევა HPV-ის პრევალენტობის შესახებ, ასევე, არ გამოკვლეულა HPV ტესტის უპირატესობა ციტოლოგიურ სკრინინგთან მიმართებით, საქართველოს პოპულაციაში, აღნიშნული მონაცემების, საშვილოსნოს ყელის კიბოს ეფექტური პრევენციისა და კონტროლისთვის, მნიშვნელობის მიუხედავად.

სკრინინგის მოცვის მაჩვენებელი (მიზნობრივი მოსახლეობის პროგრამაში ჩართულობა), ასევე, ძალიან დაბალია და ამ მიმართულებით სტრატეგიები საჭიროებს გადახედვას.

წლები	2022	2023	2024 (6 თვე)
საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი	14.5%	15.3%	22.9%

ცხრილი N6. სკრინინგული კვლევებით საქართველოს (თბილისისა და რეგიონების) მიზნობრივი მოსახლეობის მოცვის მაჩვენებლები

კვლევის აქტუალობა

კვლევა, რომელიც ჩატარდა თბილისის ეროვნული სკრინინგ ცენტრის მიერ 2021 წლის ოქტომბრიდან 2022 წლის მაისამდე, არის პირველი, რომელიც ადარებს HPV-ზე და ტრადიციულ ციტოლოგიაზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის შედეგებს საქართველოში. და, შესაბამისად, იძლევა რეკომენდაციას, პირველადი სკრინინგის უფრო ეფექტური მეთოდის დანერგვის შესახებ.

ამ ნაშრომში ასევე წარმოდგენილია კვლევის შედეგები, რომელიც მიზნად ისახავს მაღალი რისკის მქონე HPV-ის, პათოლოგიური Pap-ტესტის და CIN 2 ან უფრო მაღალი ხარისხის საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN2+) პრევალენტობის შეფასებას. ჩვენი კვლევა იძლევა HPV პრევალენტობის განახლებულ შეფასებას და ხელს უწყობს საშვილოსნოს ყელის კიბოს წინარე დაავადებების ტვირთის გაგებას საქართველოს მოსახლეობაში.

კვლევის ჰიპოთეზა/საკვლევი საკითხები

მიზანი-ამ კვლევის მიზანი იყო მაღალი რისკის ადამიანის პაპილომავირუსის დნმ ტესტის (HPV ტესტი) ეფექტურობის შეფასება CIN2+ დაზიანებების გამოვლენის მხრივ, HPV16/18 გენოტიპირებით და თხევადი ციტოლოგიური (LBC) ტრიაჟით, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს პირველადი სკრინინგის მეთოდი, სტანდარტულ Pap ტესტთან შედარებით, ქალებში, რომლებიც გადიან რუტინულ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგს თბილისში.

16/18 ტიპის ადამიანის პაპილომავირუსის ინფექციების, პათოლოგიური PAP-შედეგებისა და საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის CIN2+ პრევალენტობის (ასაკობრივი სპეციფიკური პრევალენტობის ჩათვლით) შეფასება თბილისში საქართველოს მოქალაქე ქალებში, რომლებსაც ჩატარდათ სკრინინგი.

სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

საშვილოსნოს ყელის კიბო (სყკ) კვლავ რჩება საზოგადოებრივი ჯანდაცვის აქტუალურ პრობლემად მსოფლიოსთვის. 2022 წელს ის გახდა 348,189 ქალის გარდაცვალების მიზეზი. ახალი შემთხვევების და სიკვდილიანობის უმრავლესობა აღირიცხება განვითარებად ქვეყნებში (Bray et al., 2024) ასეთ ქვეყნებს, არ აქვთ ორგანიზებული სკრინინგისა და ადრეული დიაგნოსტიკის სრულყოფილი პროგრამები და ასევე, კიბოსწინარე დაავადებების და კიბოს მკურნალობის შესაძლებლობები, შეზღუდული რესურსების გამო.

საშვილოსნოს ყელის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის საკმაოდ მკვეთრი განსხვავებები, სხვადასხვა ქვეყნებში, მათ შორის EU ქვეყნებშიც, ასახავს სკრინინგის პროგრამის განსხვავებულ მოწყობას, რაც გულისხმობს ორგანიზებული, პოპულაციაზე დაფუძნებული და ოპორტუნიტული მოდელების არსებობას, ან სკრინინგის არარსებობას ზოგიერთ ქვეყანაში.

სყკ-ს გამომწვევი მიზეზი, თითქმის 100%-ში, ადამიანის პაპილომავირუსია. საშვილოსნოს ყელის კიბოს უმეტესობა კი ვითარდება დაბალი ხარისხის ბრტყელი ინტრაეპითელური დაზიანების (LGSIL) პროგრესირებით უფრო მაღალი ხარისხის ბრტყელ ინტრაეპითელურ დაზიანებამდე (HGSIL) და შემდგომ დადგენილ კიბომდე. საშვილოსნოს ყელის კიბოს მანიფესტაციამდე შესაძლებელია ერთ ან ორ ათწლეულზე მეტი გავიდეს, რაც საშუალებას გვაძლევს, რეგულარული სკრინინგის წარმოებით, დისპლაზია გამოვავლინოთ ადრეულ ფაზაში და ქირურგიული მოცილებით შევაჩეროთ კიბოს განვითარება.

HPV ინფექცია არის სქესობრივი გზით გადამდები ინფექცია, რომლითაც, ქალების უმეტესობა, სიხოცხლის მანძილზე, ერთხელ მაინც ინფიცირდება. HPV ინფექცია, ხშირ შემთხვევაში, სპონტანურად ალაგდება, თუმცა, შესაძლებელია, იგი პერსისტირებდეს, რა დროსაც წარმოიქმნება საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარების რისკი.

პირველი ეტაპზე, ადამიანის პაპილომავირუსი (HPV) აინფიცირებს საშვილოსნოს ყელის ტრანსფორმაციის ზონაში (TZ) მდებარე მეტაპლაზიურ ეპითელიუმს, ვირუსი, ელიმინაციის ნაცვლად ხდება პერსისტული, ამის შემდგომ,

ინფიცირებული ეპითელიუმი პროგრესირებს კიბოსწინარე დაზიანებებამდე, რაც საბოლოოდ მთავრდება ეპითელიუმის ბაზალური მემბრანის ინვაზიით.

მიუხედავად იმისა, რომ, არ არიან გადამწყვეტი განმსაზღვრელი ფაქტორები, HPV-ით დაინფიცირებასა და კიბოს განვითარებაზე გავლენას ახდენენ სხვადასხვა რისკ ფაქტორები, რომელთაგან ძირითადია:

სქესობრივი ქცევა და ვირუსთან კონტაქტი-ადრეული სქესობრივი ცხოვრება და სქესობრივი პარტნიორების სიმრავლე ასოცირდება HPV-ს ინფიცირების ყველაზე მაღალ რისკთან (Muñoz et al., 2006) (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2007: "Cervical cancer screening);

იმუნოსუპრესია-იმუნოსუპრესიული მდგომარეობები, როგორცაა HIV/AIDS, ზრდის HPV-ს მიმართ მგრძნობელობას და საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარების რისკს (G. Clifford et al., 2006) (Boily et al., 2022)(UNAIDS, 2022 "Impact of HIV on cervical cancer development); ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) მქონე და სხვა იმუნიტეტდაქვეითებულ ქალებს უფრო მეტად უვითარდებათ პერსისტული HPV ინფექცია, რომელიც შეიძლება პროგრესირებდეს (უფრო სწრაფად) კიბოსწინარე დაზიანებებამდე და მანიფესტირებულ საშვილოსნოს ყელის კიბომდე.

თამბაქოს მოხმარება-თამბაქოს ქიმიური ნივთიერებები საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმზე მოქმედებენ, როგორც კანცეროგენები (Plummer et al., 2003) (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004).

პერორალური კონტრაცეფცია-ჰორმონული კონტრაცეფციის ხანგრძლივი გამოყენება (10 წელზე მეტი), ასევე, ასოცირდება საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკის ზრდასთან (Moreno et al., 2002) (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007);

კო-ფაქტორების შორის, ასევე, მნიშვნელოვანია მშობიარობების რაოდენობა (მრავალჯერადი ორსულობა და მშობიარობა), სქესობრივი გზით გადამდები სხვა თანდართული ინფექციები, დაბალი სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა (სამედიცინო სერვისებზე შეზღუდული წვდომა) და სხვ.

საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევების უმრავლესობის თავიდან აცილება შესაძლებელია კიბოსწინარე პათოლოგიების დროულად გამოვლენითა და

სათანადო მკურნალობით. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებლების შემცირება შესაძლებელია პირველადი (HPV ვაქცინაცია) და მეორადი (სკრინინგი და კიბოსწინარე დაზიანებების მკურნალობა) პრევენციის ეფექტურად განხორციელებით. ამისათვის მნიშვნელოვანია, ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელებმა, მთელ მსოფლიოში, ხელი შეუწყონ სკრინინგსა და ვაქცინაციას და თემის შესახებ საგანმანათლებლო პროგრამებს.

2020 წელს ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციამ (ჯანმო), საშვილოსნოს ყელის კიბოს, როგორც საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის პრობლემის, ელიმინაციის დასაჩქარებლად, გამოაქვეყნა სტრატეგია და დასახა 2030 წლისათვის მისაღწევი მიზნები, რაც მოიცავს: 9-12 წლის გოგონების 90%-ის ვაქცინაციას ადამიანის პაპილომავირუსის (აპვ) ვაქცინით, სამიზნე ჯგუფის ქალების 70%-ის ჩართვას მაღალი ხარისხის ტესტით ჩატარებულ სკრინინგში (თუნდაც ორჯერ 35 და 45 წლის ასაკში) და დადებითი სკრინინგის ტესტის ან საშვილოსნოს ყელის დაზიანების მქონე ქალების 90%-ის სათანადოდ მართვას და მკურნალობას (Canfell, 2019).

პირველადი პრევენცია - HPV ვაქცინაცია

პირველადი პრევენცია გულისხმობს დაავადებების განვითარებისა და გამომწვევი ფაქტორების ზემოქმედებისგან დაცვას. საშვილოსნოს ყელის კიბოს პირველადი პრევენცია შესაძლებელია HPV პროფილაქტიკური ვაქცინაციით, რომლის საშუალებითაც მცირდება HPV ინფექციების გავრცელება, რაც, თავის მხრივ, გამოიწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევების განვითარების შემცირებას. ვაქცინაციასთან ერთად, აუცილებელია, საგანმანათლებლო კამპანიების წარმოება.

პირველი პროფილაქტიკური HPV ვაქცინა ლიცენზირებული იქნა 2006 წელს. ამჟამად ლიცენზირებულია 6 ვაქცინა: სამი ბივალენტური, ორკომპონენტური ვაქცინა (Cervarix, Cecolin და Walrinvax)- ახორციელებს დაცვას HPV16 და HPV18 გენოტიპებისგან; ორი ოთხვალენტური, ოთხკომპონენტური ვაქცინა (გარდასილი და ცერვაკი)-იცავს HPV16 და HPV18, ასევე, არაონკოგენური ტიპისგან HPV6 და HPV11; და ერთი ნანოვალენტური, ცხრაკომპონენტური ვაქცინა (გარდასილი 9)-

იცავს შემდეგი ტიპებისგან: HPV16, HPV18, HPV6, HPV11, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 და HPV58 (WHO, 2022). ევროპაში გავრცელებულია 3 HPV ვაქცინა: Cervarix, Gardasil და Gardasil 9.

ყველა ლიცენზირებული ვაქცინა შეიცავს ვირუსის მსგავს ნაწილაკებს (VLP). აღნიშნული ნაწილაკები (VLP) დამოუკიდებლად იკრიბებიან L1 ძირითადი კაფსიდური ცილის ასლებიდან, რომელიც წარმოიქმნება რეკომბინანტული დნმ ტექნოლოგიის გამოყენებით. HPV ვაქცინებში შემავალი L1 ვირუსის მსგავსი ნაწილაკები (VLP) ანტისხეულების წარმოქმნით ხელს უშლიან HPV ვირუსის შეღწევას უჯრედში. VLP არ შეიცავს ვირუსულ დნმ-ს, ვერ წარმოქმნიან ინფექციას და არიან არაონკოგენური.

HPV ვაქცინის მიერ მინიჭებული დაცვა დამოკიდებულია სპეციფიკური ტიპის გამანეიტრალებელი ანტისხეულების წარმოებაზე, მსგავსი ტიპის ჯვარედინი დაცვით. ამიტომ, დაცვა დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელ HPV VLP გენოტიპებს შეიცავს ვაქცინა:

ყველა HPV ვაქცინა შეიცავს HPV16 და HPV18 VLP-ებს. ეს ტიპები იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევების 70%-ზე მეტს და 53%-91%-ს HPV-სთან დაკავშირებული ვულვის, საშოს, პენისის, ანუსის, პირის ღრუს და ხორხის კიბოს (de Sanjosé et al., 2018).

ოთხვალენტიანი და ნანოვალენტური ვაქცინები ასევე იცავს HPV6 და HPV11-ისგან, რომლებიც იწვევენ ანოგენიტალური მეჭეჭების დაახლოებით 90%-ს (Olsson et al., 2009)(Garland et al., 2009) და მორეციდივე რესპირატორული პაპილომატოზის 95%-ზე მეტს (Gillison et al., 2012).

ნანოვალენტური ვაქცინა უზრუნველყოფს დაცვას ხუთი დამატებითი ონკოგენური გენოტიპისგან (HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 და HPV58). აქედან გამომდინარე, ის იცავს ქალებს საშვილოსნოს ყელის კიბოს დაახლოებით 90% შემთხვევისაგან და HPV-სთან დაკავშირებული ვულვის, საშოს, პენისის, ანუსის, პირის ღრუს და ხორხის კიბოს 78%-96% შემთხვევებისაგან (de Sanjosé et al., 2018).

ვაქცინაციის შედეგად ხდება პრაქტიკულად 100 %-იანი დაცვა, რაც მკვეთრად განსხვავდება ბუნებრივად გადატანილი ინფექციით მიღებული სეროკონვერსიისაგან (Bosch et al., 2013).

ვაქცინები ახდენენ არამართო პირდაპირ დაცვას, კონკრეტულ ვაქცინაში შემავალი HPV გენოტიპისაგან, არამედ, ჯვარედინ დაცვასაც ზოგიერთი სხვა HPV გენოტიპისგან.

კვლევების მიხედვით, ვაქცინები ეფექტურად ამცირებს საშვილოსნოს ყელის დაავადებებისა და გენიტალური დისპლაზიის შემთხვევებს (Crowe et al., 2014)(St. Laurent et al., 2018)(Patel et al., 2018)(Wheeler et al., 2016)(Arbyn et al., 2018)(Garland et al., 2016). გარკვეულმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ვაქცინები ეფექტურია HPV ინფექციების ხელახალი ინფიცირებისა და ვაქცინის გენოტიპების რეაქტივაციის პრევენციაში, მაგრამ, ის არ მოქმედებს უკვე არსებული HPV ინფექციებისა და დაავადებების წინააღმდეგ (Olsson et al., 2009). ზოგიერთი მცირე მასშტაბის კვლევით იკვეთება HPV ვაქცინის გამოყენების სარგებელი, დისპლაზიის მკურნალობის შემდეგ რეციდივის რისკის შესამცირებლად (W. D. Kang et al., 2013)(Petrillo et al., 2020).

ამჟამად ლიცენზირებული HPV ვაქცინები პროფილაქტიკურია. ისინი ხელს უშლიან HPV ინფექციას და HPV-სთან დაკავშირებულ დაავადებას, მაგრამ არ აქვთ თერაპიული ეფექტი არსებულ ინფექციებსა და დაზიანებებზე.

HPV ვაქცინები, ეროვნული იმუნიზაციის პროგრამაში პირველად შევიდა 2006 წელს. პირველ ეტაპზე, ის ხელმისაწვდომი იყო მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებისთვის; დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში გავრცელდა მხოლოდ ბოლო პერიოდში.

2024 წლის მარტისთვის, ჯანმო-ს 194 წევრი ქვეყნიდან 141-მა (72,7%) დანერგა HPV ვაქცინა თავიანთ ეროვნული იმუნიზაციის პროგრამებში. HPV ვაქცინაცია, 9-14 წლის გოგონებისთვის, უმეტეს წილად სკოლების ბაზაზე ხორციელდება. ვაქცინაციის პროგრამების 42 % (n=59) მოიცავს გოგონებსა და ბიჭებს. აშშ მიჰყვებოდა გენდერულად ნეიტრალური HPV ვაქცინაციის სტრატეგიას 2011 წლიდან, ხოლო ავსტრალიამ, პროგრამა აღნიშნული სქემით, დაიწყო 2013 წელს. სხვა ქვეყნების უმეტესობამ, როგორც გოგონების, ასევე, ბიჭების ვაქცინაციის რეკომენდაცია აამოქმედა ცოტა ხნის წინ.

გოგონების პოპულაცია, რომლებმაც ჩაიტარეს HPV ვაქცინაცია 141 ქვეყანაში, შეადგენს გოგონების მსოფლიო მოსახლეობის მხოლოდ ერთ მესამედს. 2022 წელს,

პროგრამებს მთელ მსოფლიოში ჰქონდათ საშუალო 55%-იანი, პირველი დოზის და 44%-იანი შესრულება, სრული რეკომენდებული გრაფიკისთვის (*WHO Immunization Data Portal - All Data*, n.d.).

ადამიანის პაპილომავირუსის (HPV) ვაქცინები თავდაპირველად ლიცენზირებული იყო სამი დოზის სქემით 0, 1-2 და 6 თვე, ვაქცინის სახეობის მიხედვით. 15 წლამდე ასაკის 0 და 6 თვეზე ორი დოზის სქემა, მოგვიანებით იქნა ავტორიზებული.

ბოლო წლებში დაგროვდა მტკიცებულებები, HPV-ის ერთჯერადი ვაქცინაციის გრაფიკის ეფექტურობის შესახებ. გარკვეული კვლევები მიუთითებს, რომ ერთჯერად დოზას აქვს ისეთივე ეფექტურობა და გრძელვადიანი დაცვა, როგორც ორი დოზის გრაფიკს და ეს მიდგომა შეიძლება წარმოადგენდეს გარკვეულ უპირატესობებს HPV ვაქცინაციის პროგრამებისთვის (Watson-Jones et al., 2022)(Barnabas et al., 2022)(Kreimer et al., 2020)(Basu et al., 2021).

მიუხედავად იმისა, რომ ეფექტური პრევენციული ღონისძიებებით საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირების კარგი პროგნოზია, მაინც დარჩება ქალების ნაწილი, ვისაც არ ექნება ვაქცინაცია ჩატარებული, ამასთან, მოიმატებს ვაქცინირებული ქალების რიცხვი. ამიტომ სკრინინგის პროგრამების ალგორითმები, დროთა განმავლობაში, უნდა გადაიხედოს და მოერგოს ახალ საჭიროებებს.

სკრინინგი - მეორადი პრევენცია

მეორადი პრევენცია გულისხმობს დაავადების ადრეულ სტადიაზე გამოვლენასა და მკურნალობის გზით დაავადების განვითარების თავიდან აცილებას.

სკრინინგი არის მოსახლეობის მასობრივი, სისტემატური გამოკვლევა დაავადების ადრეულ სტადიაზე ან დაავადების განვითარების რისკის მქონე პირების გამოვლენის მიზნით.

1968 წელს, ვილსონმა და ჯანგნერმა ჩამოაყალიბეს ჯანმოს ეფექტური სკრინინგის კრიტერიუმები (Wilson & Jungner, n.d.), რომლებიც მოიცავს შემდეგ პრინციპებს:

- შესწავლილი უნდა იყოს დაავადების ბუნებრივი განვითარების ისტორია, არსებობდეს ლატენტური სტადია და უნდა იყოს ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი პრობლემა;
- შეთავაზებული სკრინინგული ტესტი უნდა იყოს მოსახერხებელი, საკმარისად ზუსტი, სანდო და მოსახლეობისთვის მისაღები;
- უნდა არსებობდეს მკურნალობასთან დაკავშირებული პოლიტიკა;
- დაავადების გამოვლენა და მკურნალობა უნდა იყოს ხარჯთეფექტური და მასთან დაკავშირებული სარგებელი უნდა აღემატებოდეს ზიანს.

სეკ სკრინინგის მიზანია, ასიმპტომურ ფაზაში გამოავლინოს კიბოსწინარე დაზიანებების მქონე, შესაბამისად, კიბოს განვითარების რისკის ქვეშ მყოფი ქალები და საჭიროებისამებრ, განახორციელოს შეაბამისი მკურნალობა ინვაზიურ კიბოდ პროგრესირებამდე (WHO, 2014)(World Health Organization, 2014).

სკრინინგის პროგრამით სეკ ინციდენტობისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირება მიიღწევა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ, მიზნობრივი მოსახლეობის პროგრამაში ჩართვის (ე.წ. მოცვის მაჩვენებელი) მაღალია, და პროცესის ყველა ეტაპი არის ოპტიმიზირებული. მათ შორის: ინფორმაციის გავრცელება, მოწვევები, ნიმუშის აღება, ტესტის შესრულება და სიზუსტე, შემდგომი მართვა და საჭიროების შემთხვევაში, შესაბამისი მკურნალობა.

აღსანიშნავია, რომ სკრინინგში მონაწილეობა, ქალებს, თითქმის 90%-ით იცავს საშვილოსნოს ყელის კიბოსგან. ხოლო, საშვილოსნოს ყელის კიბოს დიაგნოზის მქონე სკრინინგგავლილ ქალებში, გადარჩენის მაჩვენებელი უფრო მაღალია (92%), შედარებით ანალოგიური დიაგნოზის მქონე იმ პირებთან, რომლებსაც არ აქვთ ჩატარებული სკრინინგული გამოკვლევები (66%) (Andrae et al., 2012).

კიბოსწინარე დაზიანებების აღმოჩენასთან ერთად, რაც სეკ სკრინინგის ძირითადი მიზანია, მნიშვნელოვანია კიბოს, რაც შეიძლება ადრეულ სტადიაზე (ინვაზიური კიბო) აღმოჩენა, სიმპტომების გამოვლენამდე.

სწორედ, საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს მკურნალობა ან და რეაბილიტაციის პროცესის მხარდაჭერა განიხილება მესამეულ პრევენციად. დიაგნოზის შესაბამისად, მკურნალობის ვარიანტები მოიცავს ქირურგიულ ჩარევას,

რადიო-ქიმიოთერაპიას, ქიმიოთერაპიას და პალიატიურ ზრუნვას, რაც მიზნად ისახავს პაციენტის ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებასა და სიმპტომების მართვას (WHO, 2014)(World Health Organization, 2014).

მსოფლიოში ციტოლოგიური სკრინინგის (Pap ტესტის) ფართოდ დანერგვის დამსახურებაა ბოლო სამოცი წლის განმავლობაში სეკ-ს ავადობის და სიკვდილიანობის დრამატული შემცირება განვითარებულ ქვეყნებში. უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში, ადამიანის პაპილომავირუსის HPV დნმ ტესტი ფართოდ განიხილება სეკ-ს სკრინინგის ალტერნატიულ ტესტად (Sankaranarayanan, 2014).

სკრინინგის სტრატეგია განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყნებში. ის დამოკიდებულია ეკონომიკურ მდგომარეობაზე, ჯანდაცვის სისტემის სპეციფიკაზე და სამედიცინო დაწესებულების ინფრასტრუქტურაზე(Zhang & Batur, 2019)(Bouvard et al., 2021).

საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი შესაძლებელია ჩატარდეს სხვადასხვა ტესტებით, საშვილოსნოს ყელის კიბოს წინა დაზიანების რისკის შესაფასებლად. ბოლო 15 წლის განმავლობაში, საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის სფეროში დანერგილია ინოვაციური ტესტები, მათ შორის ვიზუალური დათვალიერება მმარმჟავას გამოყენებით (VIA) და მოლეკულური ტესტები, რომლებიც ძირითადად დაფუძნებულია მაღალი რისკის HPV დნმ-ზე. აღნიშნული ტესტები უნივერსალურად გამოსაყენებელია სხვადასხვა გარემოში (ცხრილი 7).

თანამედროვე სკრინინგის პრაქტიკაში ბოლო დროს დაინერგა კიდევ უფრო ინოვაციური მეთოდები, რომელთა შორისაა: მოლეკულური ტესტები- HPV მ რნმ-ის (mRNA) გამოვლენა, ონკოპროტეინების გამოვლენა ან დნმ-ის მეთილაცია; ციტოლოგიურ ნიმუშებზე ჩატარებული უფრო ობიექტური ტესტირება, მაგალითად p16/Ki-67 ორმაგი შეღებვა; ვიზუალური დათვალიერების მოწინავე მეთოდები, რომლებიც დაფუძნებულია ხელოვნური ინტელექტისა და მანქანური სწავლების ტექნოლოგიებზე. ეს მოიცავს ციფრული სურათების ავტომატურ ანალიზს და ვიზუალურ შეფასებას.

მოლეკულური ტესტები	ციტოლოგიური ტესტები	ვიზუალური დათვალიერების ტესტები
ნუკლეური მჟავის ამპლიფიკაციის ტესტები (a) • მაღალი რისკის HPV დნმ • მ რნმ • დნმ მეტილაცია (b) • პროტეინის ბიომარკერები (b) - HPV ანტისხეულები - ონკოპროტეინები	ჩვეულებრივი პაპ ტესტი (a) • სითხეზე დაფუძნებული ციტოლოგია (LBC) (a) • p16/Ki-67 ორმაგი შეღებვა (a)	ვიზუალური დათვალიერება მმარმეავას ხსნარით ან ლუგოლის ხსნარით (VIA/VILI) (a) • შეუიარაღებელი თვალით • კოლპოსკოპით ან კამერით გადიდებული • ავტომატიზირებული ვიზუალური შეფასება ციფრული სურათების (b)

ცხრილი N7. საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ტესტები

აღნიშნული ინოვაციები მნიშვნელოვან პროგრესს წარმოადგენს სკრინინგის პროცესში და უზრუნველყოფს კვლევების უფრო მაღალი სიზუსტითა და ეფექტურობით შესრულებას. ეს კი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს კლინიკური მენეჯმენტის ხარისხს (Arbyn et al., 2010b)(Arbyn et al., 2010a)(Arbyn et al., 2012) (Arbyn et al., 2011).

მრავალი ქვეყნისთვის Pap ტესტი კვლავ წარმოადგენს ოქროს სტანდარტს სეკ-ს სკრინინგში. Pap ტესტით შესაძლებელია უჯრედების ციტოლოგიური ანალიზი, რაც იძლევა დისპლაზიური უჯრედების იდენტიფიცირების საშუალებას. მაგრამ Pap ტესტის მგრძნობელობა არის დაბალი, რამაც რიგ ქვეყნებში გამოიწვია მისი ჩანაცვლება HPV ტესტით (SL et al., 2020).

ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგი უზრუნველყოფს უფრო მაღალ დაცვას ინვაზიური კიბოსგან მაღალი მგრძნობელობის გამო. ამასთანავე, მაღალი უარყოფითი პროგნოზული ღირებულების გამო, HPV სკრინინგი იძლევა სკრინინგის ინტერვალის 5 წლამდე

გახანგრძლივების საშუალებას (Ronco et al., 2014b) (Arrossi et al., 2015)(Verdoodt et al., 2015b).

ასევე მნიშვნელოვანია, რომ HPV ტესტირებისას შესაძლებელია ნიმუშის თვითღება, რაც კვლევების თანახმად, ეფექტური სტრატეგიაა სამიზნე პოპულაციის უკეთესი მოცვისათვის (Perehudoff et al., 2020)(Lorenzi et al., 2018).

ციტოლოგიაზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის სკრინინგი

საშვილოსნოს ყელის ორგანიზებულმა სკრინინგმა მნიშვნელოვნად შეამცირა ავადობა და სიკვდილიანობა მთელ მსოფლიოში (Gustafsson et al., 1997a)(Bergström et al., 1999).

ციტოლოგიური სკრინინგის დროს ნიმუშის აღება ხდება საშვილოსნოს ყელიდან სპეციალური ფუნჯის და შპადელის საშუალებით, ხოლო აღებული ნიმუში იგზავნება ციტოლოგიურ ლაბორატორიაში, შემდგომი ციტოლოგიური კვლევისათვის.

რუტინული ციტოლოგიური სკრინინგის წარმოება არ არის რეკომენდებული ხანდაზმულ ქალებში, აღნიშნულ კატეგორიაში კვლევებით დადასტურებული ხარჯეფექტურობის ნაკლებობის გამო.

მიუხედავად იმისა, რომ ციტოლოგიური სკრინინგი გავლენას ახდენს საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირებაზე (Vaccarella et al., 2014) შვედეთში, მრავალი წლის განმავლობაში სტაბილური ინციდენტობის მაჩვენებლების მიუხედავად, ბოლო წლებში ეს მაჩვენებელი გაიზარდა, მათ შორის პროგრამაში მონაწილე ქალებში (Swedish National Board of Health and Welfare, 2018) და გამოითქვა შეშფოთება საშვილოსნოს ყელის სკრინინგის პროგრამის ეფექტურობის შემცირებასთან დაკავშირებით.

ამასთან, არსებული მონაცემებით, ყველაზე მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა ქალებში, წინა ვიზიტზე ნორმალური ციტოლოგიური დასკვნებით. ციტოლოგიური სკრინინგით მნიშვნელოვნად შემცირდა საშვილოსნოს ყელის კარცინომის ინციდენტობა, რასაც ჩამოუვარდება ადენოკარცინომის გამოვლენა(Bergström et al., 1999) (Bray et al., 2005c).

ციტოლოგია

საშვილოსნოს ყელიდან ტრადიციული Pap ნაცხის აღება და მინების პაპანიკოლაუს მეთოდით შეღებვის მეთოდი ფართოდ გამოიყენებოდა რამდენიმე ათეული წელი (Papanicolaou, 1942) თუმცა, სენსიტიურობისა (50%) და სპეციფიკურობის (90%) მაჩვენებლები განსხვავებულია სხვადასხვა გამოქვეყნებულ კვლევებში.

ბოლო წლებში სკრინინგის ტექნიკა თანდათან ვითარდება და იხვეწება, რომელთაგან ერთ-ერთი გულისხმობს საშვილოსნოს ყელიდან მიღებული ნაცხის კონსერვანტის სითხეში განთავსებას, რასაც სითხური ციტოლოგია ეწოდება (LBC).

აღნიშნული ტექნიკის საშუალებით მიიღება მეტი შენახული უჯრედული მასალა და შესაბამისად, გაადვილებულია ციტოლოგიური ნიმუშების უფრო ადეკვატური ანალიზი, მათ შორის, ასაკოვან ქალებშიც (Shi et al., 2011)(J. H. F. Smith, 2011). თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში, კვლავ აღინიშნება შეზღუდული ეფექტურობა ამ ჯგუფში.

სითხური ციტოლოგია აუმჯობესებს ჯირკვლოვანი დაავადების გამოვლენას (Kumar et al., 2019). ზოგიერთი კვლევა ასევე მიუთითებს, რომ სითხური ციტოლოგია უფრო სენსიტიურია დისპლაზიის აღმოჩენაში, მაგრამ არაუმეტეს 70%-ით, თუმცა, არსებობს განსხვავებული შედეგებიც.

LBC ტექნიკის უპირატესობას წარმოადგენს ის, რომ სითხური ციტოლოგიის ნიმუში გამოიყენება როგორც HPV ტესტირებისას, ასევე, დადებითი HPV შემთხვევაში, ციტოლოგიური ტრიაჟისთვის, უჯრედების ატიპიის შესაფასებლად, რაც ზრდის HPV სკრინინგის მეთოდის სპეციფიკურობას. გარდა ამისა, ამ შემთხვევაში, შესაძლებელია ნიმუშის შენახვა, საჭიროების შემთხვევაში, შემდგომი ანალიზისა და კვლევისათვის. აღნიშნული მეთოდით დამზადებული სლაიდები ფასდება კვალიფიციური და სერტიფიცირებული ციტოლოგების მიერ და კლასიფიცირდება Bethesda-ს საერთაშორისო კლასიფიკაციის სისტემის მიხედვით: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, AGC, AIS ან ადენოკარცინომა (WHO, 2014)(World Health Organization, 2014) (Solomon et al., 2002a).

სკრინინგის პროგრამის დანერგვამ, მიუხედავად ციტოლოგიური ტესტის დაბალი სენსიტიურობისა, განაპირობა საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირება, ტესტის განმეორებითობის შესაძლებლობის გამო.

HPV-ზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის სკრინინგი

სკრინინგი პირველადი HPV ტესტირებით, რეკომენდირებულია 30 წლის ასაკიდან. ახალგაზრდა ქალებში გარდამავალი ინფექციების მაღალი პრევალენტობის გამო, 29 წლამდე გრძელდება ციტოლოგიური ტესტირება (Ho et al., 1998)(Kinney et al., 2014) (Monsonogo et al., 2015).

მტკიცებულებების თანახმად, პირველადი HPV ტესტირებით ადრეულ ეტაპზე გამოვლინდება კიბოსწინარე დაზიანებები, რაც იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკის შემცირებას(Rijkaart et al., 2012) (von Karsa et al., 2015b)(von Karsa et al., 2015a). ასევე, HPV სკრინინგით უფრო ეფექტურად ხდება ადენოკარცინომების აღმოჩენაც (Dahlström et al., 2010)(Kinney et al., 2014)(Ronco et al., 2014b). მისი უპირატესობა მდგომარეობს იმაშიც, რომ არის ავტომატიზირებული, ობიექტური და განსხვავებით ციტოლოგიისგან, არ არის დამოკიდებული სუბიექტურ შეფასებაზე.

ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით, HPV ტესტები, მაღალ მგრძნობელობასთან ერთად, ნაკლებად სპეციფიკურია(Arbyn et al., 2012)(Ronco et al., 2014b) (Wright et al., 2015a). რის გამოც, რეკომენდებულია HPV-დადებითი ნიმუშების ციტოლოგიური ტრიაჟი, სკრინინგის პროგრამის მაღალი სპეციფიკურობის მისაღწევად (von Karsa et al., 2015b) (Regionalt cancercentrum, 2019). ასევე, რეკომენდებულია HPV სკრინინგის დადგენილ ინტერვალებში განმეორება, იმისათვის რომ არ გამოგვეპაროს ახალად შეძენილი და წინა რაუნდში გამორჩენილი ინფექციები (Massad et al., 2013).

HPV სკრინინგული ტესტები ახდენენ 14 მაღალი რისკის HPV (hrHPV) ტიპის გამოვლენას: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 და 68 (Arbyn et al., 2009)(Meijer et al., 2009b).

ნიმუშის თვითაღება

როდესაც, საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი ეფუძნება HPV პირველადი ტესტირების მოდელს, შესაძლებელია ჩატარდეს ნიმუშების თვითაღება (Snijders et al., 2013)(Verdoodt et al., 2015a)(Arbyn & Castle, 2015)(Lam et al., 2017)(Enerly et al., 2016)(Elfström et al., 2019)(Sultana et al., 2016), რაც, კვლევების თანახმად, ქალებისათვის მეტად კომპფორტული და კონფიდენციალურია (Polman et al., 2019). მიუხედავად იმისა, რომ ქალები, მეტ ნდობას გამოხატავენ პროფესიონალის მიერ შესრულებული პროცედურის მიმართ, მომავალში ნიმუშის თვითაღების სასარგებლოდ აზრს აფიქსირებს ქალების 66-88 % (Polman et al., 2019)(Sultana et al., 2015)(Bennett et al., 2018).

სხვადასხვა ქვეყნებს განსხვავებული მიდგომები აქვთ ნიმუშების თვითაღებასთან მიმართებით. ზოგი რეკომენდაციას უწევს ნიმუშის თვით-აღებას იმ ქალებში, რომლებიც საერთოდ არ მონაწილეობენ სკრინინგში, ხოლო ზოგი კი მხარს უჭერს ნიმუშის თვით-აღებას, როგორც პირველადი სკრინინგის ალტერნატიულ საშუალებას.

თვითაღებული ტესტის ხარისხის საკითხი განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რადგან ამ კატეგორიაში ისედაც განიხილება ტესტის ხარისხის დაქვეითების პოტენციური შესაძლებლობა ატროფიის და TZ-ის საშვილოსნოს ყელის არხში გადაადგილების გამო (*Ovid - Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases / Wolters Kluwer*, n.d.) (Gustafsson et al., 1995).

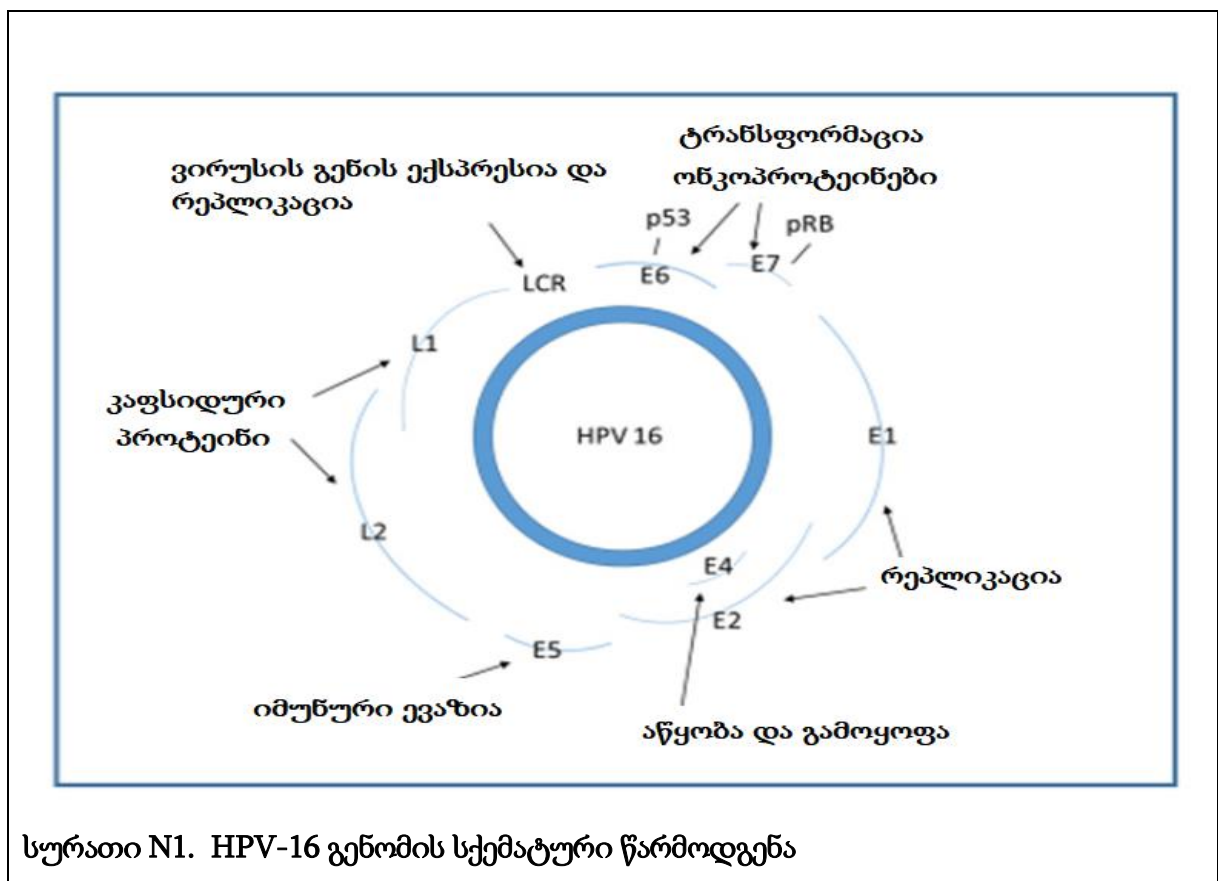
ადამიანის პაპილომავირუსი

HPV გენომის ორგანიზაცია

პაპილომა ვირუსი მცირე ზომის ვირუსია, რომელიც გვხვდება სხვადასხვა სახეობებში: ძუძუმწოვრებში, ფრინველებსა და ადამიანებში. მას აქვს წრიული ორჯაჭვიანი დნმ სტრუქტურა, რომელიც შეიცავს რვა გენს და სპეციფიკურია მხოლოდ მასპინძელი სახეობისთვის.

HPV არის დნმ ვირუსი წრიული, ორჯაჭვიანი გენომით, რომელიც მოიცავს სამ ნაწილს: L რეგიონები შედგება ორი კავსიდური ე.წ. L (გვიანი) ცილისგან: L1 და

L2, გამოყოფენ სტრუქტურულ ცილებს და პასუხისმგებელი არიან ვირუსის ნაწილაკების ფორმირებასა და მომწიფებაზე. ვირუსს ასევე აქვს ადრეული გენები- E1, E2 და E4-7, რომლებიც წამყვან როლს თამაშობენ ვირუსული დნმ-ის რეპლიკაციის, ტრანსკრიფციის და ტრანსფორმაციის პროცესებში. გარდა ამისა, კონტროლის გრძელი რეგიონი (LCR), რომელიც წარმოადგენს ვირუსის მესამე რეგიონს, პასუხისმგებელია ვირუსის გენის ექსპრესიასა და რეპლიკაციაზე.



2019 წლის მდგომარეობით, დადასტურებულია ადამიანის პაპილომავირუსის (HPV) 227 ტიპი, რომლებიც, ვირუსულ L1 გენში დნმ-ის თანმიმდევრობის ანალიზის საფუძველზე, იყოფა ხუთ სახეობად: α -, β -, γ -, μ - და η - პაპილომავირუსი (Doorbar et al., 2012). HPV ტიპები, რომლებიც განეკუთვნებიან სხვადასხვა სახეობებს, იზიარებენ 60%-ზე ნაკლებ თანმიმდევრულ მსგავსებას, ხოლო HPV სხვადასხვა სახეობას გვარში 60%-დან 70%-მდეა მსგავსება, სპეციფიკურ HPV გენოტიპს აქვს 90%-ზე ნაკლები თანმიმდევრული მსგავსება ნებისმიერ სხვა HPV გენოტიპთან (De Villiers et al., 2004).

HPV-ის გენოტიპები, რომლებიც აინფიცირებენ ლორწოვან გარსს, განეკუთვნებიან α - სახეობას. ეს სახეობები შეიძლება შემდგომ დაიყოს მაღალი და დაბალი რისკის ტიპებად, ავთვისებიანი სიმსივნეების, განსაკუთრებით, საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი დაავადების გამოწვევის თვალსაზრისით (World Health Organization IARC, 2012). ადამიანის პაპილომაღვირუსმა, ასევე შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ანოგენიტალური ტრაქტისა (საშო, ვულვა, პენისი და ანუსი) და პირხახის კიბო (Doorbar, 2018).

HPV გენოტიპები

კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტოს (IARC) კლასიფიკაციით გამოყოფილია HPV-ს შემდეგი ჯგუფები:

ჯგუფი 1 -კანცეროგენული თორმეტი გენოტიპი HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 და 59;

ჯგუფი 2A - სავარაუდოდ კანცეროგენული HPV 68;

ჯგუფი 2B - შესაძლო კანცეროგენული შვიდი HPV 26, 53, 66 (ხელახალი შეფასებით მოხვდა ამ ჯგუფში), 67, 70, 73 და 82. (World Health Organization IARC, 2012).

HPV რომელიც ასოცირდება კიბოს განვითარებასთან, მოიხსენიება, როგორც hr-HPV (მაღალი რისკის), ხოლო დაბალი რისკის HPV (lr-HPV), როგორც წესი, არ იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს (World Health Organization IARC, 2012).

HPV16 არის ყველაზე კანცეროგენული და ყველაზე გავრცელებული ტიპი კიბოს დროს, შემდეგ მოდის HPV18 და HPV45. მუდმივი ინფექცია მაღალი რისკის მქონე HPV ტიპებით ასოცირდება ანოგენიტალურ და თავისა და კისრის სიმსივნეებთან.

მაღალი რისკის HPV ტიპები არის საშვილოსნოს ყელის კიბოს თითქმის ყველა შემთხვევის მიზეზი. საშვილოსნოს ყელის კიბოს 70%-ს მსოფლიოში იწვევს HPV 16 და HPV 18 ტიპები (de Sanjosé et al., 2007)(Schiffman et al., 2011)(Smelov et al., 2015)(Brogaard et al., 2014). HPV 16 ყველაზე ხშირად დაკავშირებულია საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვან კიბოსთან (Schiffman et al., 2011)(Smelov et al., 2015), ხოლო HPV 18 - ადენოკარცინომასთან (Dahlström et al., 2010). დაბალი რისკის HPV

ტიპები იწვევს კეთილთვისებიან დაზიანებებს, როგორცაა, მაგალითად, ანოგენიტალური მეჭეჭები და სხვ.

HPV-ს გენოტიპებს აქვთ პრევალენტობის, პერსისტულობის, და ასევე კანცეროგენული პოტენციალის განსხვავებული მახასიათებლები. დადგენილია მათი განსხვავება, როგორც, სხვადასხვა ასაკობრივ კოჰორტებს შორის, ასევე, კიბოსწინარე დაზიანებებსა და მანიფესტურ კიბოებს შორის (Asciutto et al., 2018).

HPV პრევალენტობა

მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბო ვერ განვითარდება წინა HPV ინფექციის გარეშე, თავის მხრივ, HPV ინფექცია აუცილებლად არ იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს. სიცოცხლის განმავლობაში, სქესობრივად აქტიურ ადამიანთა უმრავლესობას, მინიმუმ ერთხელ მაინც ჰქონია ანოგენიტალურ HPV ინფექციასთან შეხება. მათი 80%-ზე მეტი ინფიცირდება HPV-ით მათი ცხოვრების რაღაც ეტაპზე, თუმცა, HPV ინფექციების 90% უსიმპტომო და გარდამავალია და ქრება სპონტანურად 1-2 წლის განმავლობაში, დაზიანებების გამოწვევის გარეშე.

პრევალენტობა განსხვავებულია გენოტიპებს შორის. HPV 16 გენოტიპი ყველაზე ხშირად იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებას, თუმცა არის ინფექციების მხოლოდ 20%-ის, HSIL-ების 40%-ისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს 50%-ის განვითარების გამომწვევი (Massad et al., 2013)(Schiffman & Wentzensen, 2013).

როგორც ქალები, ისე მამაკაცები ხშირად ასიმპტომურად ატარებენ აღნიშნულ ინფექციას. ქალთა ზოგად პოპულაციაში HPV-ის პრევალენტობა დაახლოებით 10%-ია, რაც განსხვავდება გეოგრაფიული, დემოგრაფიული და ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით (de Sanjosé et al., 2007)(Bruni, Diaz, Castellsagué, Ferrer, Bosch, & De Sanjosé, 2010).

HPV ინფექციის გავრცელება მნიშვნელოვნად იზრდება სქესობრივი ცხოვრების დაწყებიდან რამდენიმე წლის განმავლობაში და პიკს აღწევს ახალგაზრდებში. საშუალო ასაკში, პრევალენტობა მცირდება, რაც დაკავშირებულია ექსპოზიციის შემცირებულ რისკთან, ვირუსისგან ბუნებრივი იმუნიტეტის გამომუშავებასთან ან ვირუსის ელიმინაციასა და ინაქტივაციასთან.

საშუალო ასაკში პრევალენტობის მატემა შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს როგორც, ახალი პარტნიორის შეძენასთან (Bosch et al., 2008), ასევე, ლატენტური ინფექციების რეაქტივაციასთან (Gravitt et al., 2013).

ხანდაზმულ ქალებში HPV ინფექციის პრევალენტობა ნაკლებად არის შესწავლილი. არსებული კვლევები მოიცავს 55-დან 65 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფს და პრევალენტობის მაჩვენებელი მერყეობს, დაახლოებით, 5%-დან 10%-მდე (Asciutto et al., 2018)(J. Bonde et al., 2014)(Wright et al., 2012)(Brotherton et al., 2019)(Lamin et al., 2017)(Tifaoui et al., 2018)(Brogaard et al., 2014).

ერთი მილიონი ქალის კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობდნენ ნორმალური ციტოლოგიური შედეგების მქონე ქალები, გამოავლინა, რომ დაახლოებით 11.7%-ს ჰქონდა საშვილოსნოს ყელის HPV ინფექცია. პრევალენტობა განსხვავებულია მსოფლიოს სხვადასხვა ნაწილში. მაგ.: 30%-ზე მეტია კარიბის ზღვის აუზის კუნძულებსა და აღმოსავლეთ აფრიკაში. ხოლო, ჩრდილოეთ ამერიკასა და დასავლეთ აზიაში, პრევალენტობა 5%-ზე ნაკლებია (Bruni, Diaz, Castellsagué, Ferrer, Bosch, & De Sanjosé, 2010).

ზოგიერთ რეგიონში, მაგ.: ლათინურ ამერიკაში, კარიბის ზღვის აუზსა და აფრიკაში, ხანდაზმულ ასაკობრივ ჯგუფებში, ნაცვლად პრევალენტობის შემცირებისა, პირიქით, ხდება ზრდა (Bruni, Diaz, Castellsagué, Ferrer, Bosch, & De Sanjosé, 2010) რაც შეიძლება დაკავშირებული იყოს ზრდასრულ ასაკში ახალ სექსუალურ პარტნიორებთან ან ფარულად მიმდინარე ინფექციის ხელახალ გააქტიურებასთან.

HPV ინფექციის გადაცემა და ტრანსფორმაცია

HPV გადაცემა, ძირითადად, ხდება სქესობრივი გზით, ინტიმური კონტაქტისას კანსა და კანს, კანსა და ლორწოვანს, ან ლორწოვანსა და ლორწოვანს შორის (Malagón et al., 2019)(Kero & Rautava, 2019). ამ დროს შეიძლება დაზიანდეს მთელი ანოგენიტალური ეპითელიუმი, მაგრამ TZ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა კანცეროგენების მიმართ (Schiffman & Wentzensen, 2010). HPV ინკუბაციური პერიოდი გრძელდება 3 კვირიდან 8 თვემდე, ან უფრო დიდხანს.

ინფექციამ სპონტანური რეგრესია შეიძლება განიცადოს 80%-90%-ში. hrHPV ინფექცია, ყველაზე ხშირად ქრება ინფიცირებიდან 12-დან 18 თვემდე (de Sanjosé et al., 2018)(World Health Organization IARC, 2007)(Rodríguez et al., 2008) HPV-ის გადაცემა უფრო მაღალია ქალიდან მამაკაცზე, ვიდრე პირიქით (Nyitray et al., 2014).

HPV-ის გადაცემის რისკი იზრდება სქესობრივი აქტის სიხშირესთან ერთად, დაუცველი სქესობრივი კავშირისა (გენიტალური HPV ინფექციების 14% (Malagón et al., 2017) და მაღალი ვირუსული დატვირთვის არსებობისას (Schiffman & Wentzensen, 2010)(Wissing et al., 2019). თუმცა, HPV-ს გადაცემის კონკრეტული დროისა და გზის დასახელება ძალიან რთულია. ზოგიერთი კვლევა აჩვენებს ვერტიკალური გადაცემის შესაძლებლობას დედიდან შვილზე ორსულობის და მშობიარობის დროს(Kero & Rautava, 2019).

შემთხვევათა უმეტესობაში, დაინფიცირებასა და საშვილოსნოს ყელის კიბოდ ტრანსფორმაციას შორის დრო, მინიმუმ, 10-20 წელია (Schiffman & Wentzensen, 2010).

HPV პრევალენტობა ყველაზე მაღალია (პიკური გავრცელება) გვიან მოზარდობაში, დაახლოებით 20 წლის ასაკში, სქესობრივი დებიუტის შემდეგ და როდესაც სექსუალური პარტნიორების რაოდენობა ჩვეულებრივ ყველაზე მაღალია. პრევალენტობა შემდგომში ეცემა და სტაბილიზდება დაახლოებით 35 წლის ასაკში, თუმცა, ზოგიერთ პოპულაციაში ვლინდება გავრცელების ზრდა 45 წლიდან.

საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე დაზიანება ყველაზე გავრცელებულია 30 წლის ქალებში. ამ ეტაპისთვის, ინფექციას უკვე საკმარისი დრო აქვს პროგრესისთვის. საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიით (CIN3) ქალთა საშუალო ასაკი 27-30 წელია.

რაც შეეხება, ინვაზიური კიბოს მქონე ქალების საშუალო ასაკს, არის 40-50 წელი. სკრინინგით გამოვლენილი ინვაზიური კიბოს მქონე ქალების ასაკი, როგორც წესი, საშუალოდ 10 წლით აღემატება ქალების ასაკს CIN3-ით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მოსალოდნელია მათი ხანგრძლივი დროით დარჩენა CIN3-ის კიბოსწინარე სტადიაზე.

საშვილოსნოს ყელის მე-2 და მე-3 ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია განიხილება კიბოსწინა (CIN2, CIN3, მაღალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი

ინტრაეპითელური დაზიანებები) პათოლოგიად და მათი სკრინინგით გამოვლენისას ხდება მკურნალობის დაგეგმვა. მაშინ, როდესაც, CIN1 განიხილება როგორც მუდმივი HPV ინფექციის გამოვლინება და არ საჭიროებს მკურნალობას. CIN1-ის აბსოლუტური უმრავლესობა, მთლიანად განიცდის რეგრესს. ასევე, შეიძლება რეგრესირდეს CIN2-ის მნიშვნელოვანი ნაწილი. კიბოსწინარე დაზიანებები (CIN2, CIN3 ან კარცინომა in situ), ხშირად პროგრესირებენ, შედეგად, შეიძლება გამოიწვიოს ინვაზიური კარცინომის განვითარება (Schiffman et al., 2016).

საშვილოსნოს ყელის კიბოს უმეტესობა წარმოიქმნება TZ-ზე HPV-სთვის სამიზნე უჯრედებში (Doorbar & Griffin, 2019). ინფიცირება შეიძლება მოხდეს მიკროსკოპული დაზიანებისას, უპირატესად ეპითელიუმში, საიდანაც HPV აღწევს ბაზალურ შრეზე და L1 და L2-ის საშუალებით შედის ბაზალურ უჯრედებში, სადაც ინტეგრირდება მასპინძელ უჯრედში. შემდგომში, ხდება ვირუსის დნმ დაყოფა უჯრედულ დნმ-ში, სადაც E1 და E2 ხელს უწყობენ რეპლიკაციას მასპინძლის რეპლიკაციის სისტემის გამოყენებით, მიგრირებენ ეპითელიუმის ზედაპირულ შრეში და იზრდებიან რაოდენობრივად. ამავდროულად, ეპითელური უჯრედების დიფერენციაცია დაყოვნებული და ნაკლებად დასრულებულია, რადგანაც HPV ვირუსი E6 და E7-ის საშუალებით ასტიმულირებს მასპინძელ უჯრედს, რომ ის ხელახლა შევიდეს უჯრედულ ციკლში. ეს აძლევს ვირუსის დნმ-ს უფრო მეტად რეპლიკაციის საშუალებას მასპინძელი უჯრედის რეპლიკაციის სისტემის გამოყენებით.

აღნიშნული პროცესი მიმდინარეობს როგორც hrHPV, ასევე, lrHPV ინფექციების დროსაც, რადგანაც ყველა HPV ინფექციების ძირითადი ფუნქციაა უჯრედული ციკლის ეპითელურ შრეებში ხელახალი შეღწევის სტიმულირება, უფრო მეტად, იმისთვის, რომ ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციაზე მეტად, გენომს მისცეს ამპლიფიკაციის საშუალება.

მაღალი რისკის ადამიანის პაპილომაავირუსის მასპინძელ უჯრედში ინტეგრირების შემდეგ, გენომი კარგავს E2 გენის ნაწილს, რაც იწვევს E6 და E7-ის კიდევ უფრო მეტ ექსპრესიას ვირუსული ასლების რაოდენობის შემდგომი მატებითა და ნეოპლაზიის განვითარების გაზრდილი რისკით.

ამ პროცესს წარმართავს E6 და E7 პროტეინები, რომელთაგან პირველი აინჰიბირებს p53-ის მედიატორობით განპირობებულ აპოპტოზურ პასუხს და დნმ-ის აღდგენას, ხოლო მეორე კი ახდენს pRb-ს ინაქტივაციას, შედეგად უჯრედული ციკლის შემდგომი არა-ინჰიბირებული პროგრესირებით. ორივე მექანიზმით ხდება სიმსივნის პროგრესირება და კანცეროგენეზი.

E6 და E7 პროტეინები მონაწილეობენ დაზიანების წარმოქმნაში, hrHPV ინფექციების დროსაც, მაგრამ არ იწვევენ უჯრედების იგივე ხარისხით პროლიფერაციას. ეპითელიუმის ზედა შრეებში წარმოიქმნება L1 და L2, ფორმირდება ვირუსული ნაწილაკები და შეიძლება შემდგომში მოხდეს მათი გადაცემა. (Doorbar et al., 2012) (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012)(Egawa & Doorbar, 2017). hrHPV-ით ინფექცია აუცილებელია HSIL-ის განვითარებისთვის, მაშინ როდესაც LSIL შეიძლება ასევე გამოწვეული იყოს hrHPV-ით (Walboomers et al., 1999) (Muñoz et al., 2003).

დორბარისა და გრიფინის მიერ 2019 წელს გამოქვეყნებული ნაშრომში აღწერილია საშვილოსნოს ყელში კიბოდ ტრანსფორმაციის სამი განსხვავებული გზა. მიუხედავად ამისა, პერსისტული hrHPV და ვირუსული გენის ექსპრესიის რეგულაციის მოშლა წარმოადგენს ხშირ რისკებს, მაგრამ ყველა კიბო არ პროგრესირებს LSIL-დან.

სავარაუდოდ, პერსისტული hrHPV ექტოცერვიქსში ნელა პროგრესირებს LSIL-დან HSIL-მდე და შემდეგ კიბომდე, ხოლო SCJ-თან მიმდებარე ცილინდრული ეპითელიუმის ინფექციას სწრაფი განვითარების მაღალი რისკი გააჩნია. თუმცა, ამ შემთხვევაში, აუცილებელ პირობას არ წარმოადგენს პროგრესირების ეტაპების გავლა.

კიბო შეიძლება პროგრესირდეს მესამე გზით იქ, სადაც hrHPV აინფიცირებს ენდოცერვიქსის ცილინდრულ უჯრედებს და არსებობს ცილინდრული ეპითელიუმის მხოლოდ ერთი ფენა, პროდუქტიული LSIL-ის ჩამოყალიბების გარეშე (Doorbar & Griffin, 2019).

პერსისტულობა

HPV გენიტალური ინფექციების უმეტესობა გარდამავალია, და, კარგი იმუნური სისტემის პირობებში, განსაკუთრებით ახალგაზრდა ქალებში, ხასიათდება ალაგების მაღალი ალბათობით (Ho et al., 1998)(Kinney et al., 2014) (Monsonogo et al., 2015). ეს ტენდენცია აღინიშნება 60 წელზე მეტი ასაკის ქალებშიც, სადაც ადგილი აქვს დაახლოებით 60% პერსისტულობას 3.5 თვის შემდეგ და დაახლოებით 55% HPV-ს პერსისტულობას 5.5 თვის შემდეგ (Hermansson et al., 2018).

რაც უფრო დიდხანს გრძელდება ინფექცია, მით უფრო მაღალია მისი პერსისტულობის გაგრძელების ალბათობა (Rodríguez et al., 2008).

მეტა-ანალიზით გამოიკვეთა, რომ ნორმალური ციტოლოგიური შედეგების მქონე ქალებში, ნებისმიერი HPV-ის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 12 თვეზე ნაკლები (Rositch et al., 2013). მხოლოდ შემთხვევათა დაახლოებით 10%-ში აღინიშნება გრძელვადიანი პერსისტულობა (Schiffman & Wentzensen, 2013)(Schiffman et al., 2007). პერსისტული hrHPV ინფექციის მქონე ქალებს აქვთ კიბოსწინარე დაზიანებების განვითარების მნიშვნელოვანი რისკი, რასაც ადასტურებს კვლევა, სადაც, აღნიშნული წინაპირობის მქონე ყველა ქალს განუვითარდა CIN 2+ 7-წლიანი შემდგომი დაკვირვებით (Elfgren et al., 2017). HPV 16 გამოირჩევა მაღალი პერსისტულობით (Rositch et al., 2013) (Louvanto et al., 2010). სხვა ფაქტორებთან ერთად, შესაძლოა, ეს განაპირობებდეს საშვილოსნოს ყელის კიბოს დაახლოებით 50%-ის გამოწვევას ამ გენოტიპით.

ვირუსის მიერ ანტიგენების დაბალი დონით გამოყოფა ბაზალურ ეპითელურ უჯრედებში, ართულებს იმუნური სისტემისათვის მის აღმოჩენას, რის გამოც შეიძლება გაგრძელდეს პერსისტულობა (Doorbar, 2018).

ლატენტურობა

მტკიცებულების მიხედვით, ხანდაზმულ ქალებში გამოვლენილი ინფექცია შეიძლება იყოს ვირუსის რეაქტივაციით გამოწვეული ლატენტური ინფექციების ხელახალი გამოჩენა, დასუსტებული იმუნური პასუხის ფონზე თუმცა, ასევე შესაძლებელია, ეს ინფექციები იყოს ახალი (Schiffman & Wentzensen, 2010)(Gravitt et al., 2013)(González et al., 2010).

ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, HPV ინფექციებისგან გამოწვეული დაზიანებების ალაგების მიუხედავად, შესაძლებელია ინფექცია არსებობდეს ლატენტურად. მისი ხელახალი გააქტიურება დამოკიდებულია იმუნური სტატუსის ცვლილებაზე (Doorbar, 2018).

ტესტი ადამიანის პაპილომავირუსის აღმოსაჩენად

პირველად სკრინინგულ HPV ტესტს, სხვა ფუნდამენტურ მახასიათებლებთან ერთად, უნდა ჰქონდეს მაღალი კლინიკური სენსიტიურობა (Meijer et al., 2009a)(Arbyn & Castle, 2015). HPV ტესტების მგრძნობელობა გაცილებით მაღალია ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით, თუმცა, ხასიათდებიან ნაკლები სპეციფიკურობით(Arbyn et al., 2012)(Ronco et al., 2014c) (Wright et al., 2015b).

HPV ტესტირებით ხდება hrHPV დნმ ან მესენჯერი რიბონუკლეინის მჟავას (mRNA) აღმოჩენა. კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ ერთ-ერთი mRNA ტესტი, HPV Aptima, ისეთივე ზუსტია, როგორც დნმ ტესტები (Reid et al., 2015) დნმ ტესტებს არ აქვს უნარი, განასხვავონ, ინფექცია მწვავეა თუ პოტენციურად ტრანსფორმირებადი. ისინი უარყოფენ ან ადასტურებენ HPV ინფექციის არსებობას. mRNA ტესტები აღმოაჩენენ E6/E7 ექსპრესიას, რომელიც გვხვდება მხოლოდ აქტიურად ინფიცირებულ უჯრედებში. mRNA-ზე დაფუძნებული მეთოდები უფრო სპეციფიკურიც კი არის, ვიდრე დნმ-ზე დაფუძნებული ტესტირება (Haedicke & Iftner, 2016).

ბაზარზე არსებული HPV ტესტების უმრავლესობა გამოავლენს hrHPV გენოტიპებს (ჯგუფი 1 (IARC))-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 და 59. პირველადი სკრინინგის mRNA ტესტი Aptima, მოიცავს, ასევე, HPV 68-ს 2A ჯგუფიდან და HPV 66 -ს 2B ჯგუფიდან.

სკრინინგის ტრიაჟი

HPV სკრინინგი გამოირჩევა მაღალი უარყოფითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობით (NPV), თუმცა, mRNA ტესტის გამოყენების შემთხვევაშიც კი, მისი სპეციფიკურობა გაუმჯობესებას მოითხოვს. ამჟამად მეორადი პრევენცია ემყარება ციტოლოგიის, კოლპოსკოპიისა და ბიოფსიის სუბიექტურ შეფასებებს.

კოლპოსკოპიის ეტალონური სიზუსტის უფრო მაღალი მაჩვენებელი მიიღწევა, როდესაც იგი გამოიყენება HPV სკრინინგის მოდელში დადებითი ნიმუშების შემთხვევაში ციტოლოგიური ტრიაჟის დამატების შემდეგ (von Karsa et al., 2015a).

საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე დაზიანებების მიმართ მაღალი სენსიტიურობის შენარჩუნების ფონზე, მნიშვნელოვანია, თავიდან ავიცილოთ კოლპოსკოპიაზე არასაჭირო გადამისამართება და მასთან დაკავშირებული ზიანი. ასევე, ყურადღებას მოითხოვს, როგორც ზედმეტი მკურნალობის რისკი (Tainio et al., 2018), ასევე, შესაძლო პროგრესირებადი დაზიანებების მკურნალობის გარეშე დატოვება;

გამოწვევას წარმოადგენს დადებითი hrHPV ქალების მართვა, უარყოფითი ციტოლოგიით, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ქალებში, როდესაც ციტოლოგიის მნიშვნელოვნება შეზღუდულია (Bergengren et al., 2019).

გარდამავალი პროდუქტიული ან პერსისტული პროგრესირებადი ინფექციების ერთმანეთისაგან განსასხვავებლად საჭიროა ბიომარკერები. ასევე, აუცილებელია HPV გენოტიპების რისკ-ჯგუფებად კლასიფიცირება და კლინიკური დაკვირვება. კუზიკის და სხვ. მიერ ყურადღება გამახვილებულია HPV 16, 31 და 33 გენოტიპებზე (Cuzick et al., 2014)(Cuzick & Wheeler, 2016), მაშინ, როდესაც ბონდე და სხვ. საუბრობენ HPV 16, 18, 31 და 33 მნიშვნელობაზე (J. H. Bonde et al., 2020).

მულტიცენტრულმა რანდომიზებულმა კონტროლირებადმა კვლევამ აჩვენა, რომ HPV 33, 16 და 35 გენოტიპები ყველაზე მეტად ასოცირდება HSIL-თან (Del Mistro et al., 2018). განსაკუთრებით განხილვადია HPV 16-ისა და 18-ის ცალკეული გენოტიპირება, რადგან ისინი გამოირჩევიან კიბოს განვითარების მაღალი რისკით (Regionalt cancercentrum, 2019).

ტრიაჟის შემდგომი შესაძლო სტრატეგიები, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა მეთოდებს, როგორც დამოუკიდებლად, ასევე, კომბინაციაში, არის დაკვირვება, განმეორებითი HPV ტესტირება, ციტოლოგიური კვლევა, HPV 16/18 და სხვ. გენოტიპირება, p16/Ki-67 ორმაგი შეღებვით ციტოლოგია, ვირუსული დატვირთვის განსაზღვრა და მეთილირება.

ტრიაჟი p16/Ki67 ორმაგი შეღებვით არის ციტოლოგიური მეთოდი, რომელიც გამოიყენება საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე დაზიანებების შეფასებისა და

სკრინინგის შედეგების ტრიაჟისთვის. ეს მეთოდი დაფუძნებულია ორი ბიომარკერის, p16 და Ki-67, ერთდროულ გამოვლენაზე ციტოლოგიურ, ზოგჯერ ჰისტოლოგიურ ნიმუშებში და აუმჯობესებს დაავადების გამოვლენას. ორმაგი შედეგით დადებითი შედეგები მიუთითებს HSIL+-ის კუმულაციურ 5-წლიან მაღალ რისკზე, ხოლო უარყოფითი შედეგებით აღნიშნული რისკი არის მნიშვნელოვნად დაბალი (Luttmer et al., 2016)(Stanczuk et al., 2017)(Clarke et al., 2019). დაავადების გამოვლენის გაზრდას ხელს უწყობს, ასევე, გენოტიპირების გაფართოება.

ადამიანის გენების მეთილირება მჭიდროდ უკავშირდება კიბოსწინარე დაზიანებებსა და კიბოს (Lorincz, 2016), თუმცა ამჟამად ეს მეთოდი სკრინინგის პროგრამებში დანერგილი არ არის.

მოსალოდნელია ეფექტური ტრიაჟის საჭიროების კიდევ უფრო გაზრდა განსაკუთრებით ვაქცინირებულ კოჰორტებში სკრინინგის ჰიპერდიაგნოსტიკის თავიდან ასაცილებლად (Malagón et al., 2019)(Louvanto et al., 2020).

კოლპოსკოპია და ბიოფსია

ატაპიური ციტოლოგიის ან დადებითი HPV შედეგების შემთხვევაში, ინიშნება შემდგომი გამოკვლევა -კოლპოსკოპია. ეს არის დიაგნოსტიკური პროცედურა, რომლის მიზანია TZ-ისა და ლოკალური დაზიანებების განსაზღვრა ქსოვილში. კოლპოსკოპი იყენებს გაძლიერებულ განათებას და ოპტიკურ სისტემას, რაც ექიმს საშუალებას აძლევს უფრო დეტალურად შეისწავლოს ეს სტრუქტურები.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევა ხშირად ტარდება სტანდარტული 5% მმარმჟავას ტესტით და შილერის ტესტით. კოლპოსკოპიური გამოკვლევის შედეგები კი ფასდება IFCPC 2011 ნომენკლატურის გამოყენებით (Bornstein et al., 2012): ნორმალური კოლპოსკოპიური მახასიათებლები; არანორმული კოლპოსკოპიური მახასიათებლები - Grade 1 (მცირედი ცვლილებები), Grade 2 (მნიშვნელოვანი ცვლილებები), არასპეციფიკური ცვლილებები; სხვა კოლპოსკოპიური მახასიათებლები და ინვაზიაზე საექვო კოლპოსკოპიური მახასიათებლები.

კოლპოსკოპიის დროს, საჭიროების შემთხვევაში, ტარდება ბიოფსია (punch biopsy), ნიმუშის შემდგომი ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, რომელსაც შეუძლია დაადასტუროს ან უარყოს კიბოსწინარე დაზიანებებზე ეჭვი და განახორციელოს პროცესის შემდგომი მონიტორინგი.

ჰისტოლოგია

საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიითა და ჰისტოლოგიური კვლევით შესაძლებელია დისპლაზიისა და ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ხარისხის დადგენა.

საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია კატეგორიზდება (CIN) კლასიფიკაციის მიხედვით, რომელიც შეესაბამება მსუბუქ, ზომიერ და მძიმე დისპლაზიას: CIN 1, CIN 2, CIN 3. ჰისტოლოგიური დიაგნოზები შესაძლებელია იყოს, ასევე, ნორმა, ანთება/ცერვიციტი, ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზია ან კიბო. ზოგიერთ ქვეყანაში, CIN კლასიფიკაცია, როგორც ციტოლოგიურ, ასევე, ჰისტოლოგიურ ნომენკლატურაში, ჩანაცვლებულია Bethesda კლასიფიკაციით. ზოგიერთი HSIL განისაზღვრება, როგორც CIN2 ან CIN3, დაზიანების განსასხვავებლად და მკურნალობის გადაუდებლობის შესაფასებლად. CIN2, შემთხვევათა უმრავლესობაში, რეგრესირდება სპონტანურად, განსაკუთრებით ახალგაზრდა ქალებში CIN2 განიხილავენ, როგორც სუბიექტურად განსაზღვრულ დაზიანებებს რეგრესიული, პერსისტული და პროგრესირებადი დაზიანებების არსებობით, რომლებიც საჭიროებენ სტანდარტიზაციას და მკურნალობის საჭიროების შეფასებას (Schiffman & Wentzensen, 2010)(Tainio et al., 2018).

ვირუსოლოგიურ, მოლეკულურ და კლინიკურ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, LSIL, როგორც წესი, არის გარდამავალი HPV ინფექცია (Schiffman & Wentzensen, 2013). მასში ხშირად ვლინდება კოილოციტოზი და ცვლილებები გვხვდება ეპითელიუმის ქვედა მესამედში.

HSIL, უფრო ხშირად ასოცირდება ვირუსულ პერსისტულობასთან და პროგრესირების უფრო მაღალ რისკთან, რომელიც ასევე ცნობილია, როგორც ტრანსფორმირებადი ინფექცია (Solomon et al., 2002b). HSIL ხასიათდება უფრო მეტი

ბაზალოიდური უჯრედებით არარეგულარული ბირთვებით და მიტოზებით, რომლებიც შეიძლება იყოს წარმოდგენილი ეპითელიუმის მთელ სისქეში.

ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები კიბოსწინა დაზიანებებში ხასიათდება უჯრედების პათოლოგიური პროლიფერაციით და მომწიფებით, ბირთვულ ატიპიასთან ერთად. საშვილოსნოს ყელის კიბოს დროს კი ხდება ინვაზია ბაზალურ მემბრანაში.

საშვილოსნოს ყელის კიბოს უმეტესობა ვითარდება TZ-ში და ძირითადად წარმოდგენილია ბრტყელუჯრედული კარცინომით (70-90%), ადენოკარცინომით, (10-20%) რომელიც წარმოიქმნება ენდოცერვიქსიდან. დანარჩენი არის ადენოსქვამოზური კარცინომა და სხვა ეპითელიური კარცინომები (WHO, 2014).

კიბოსწინარე დაზიანებების მკურნალობა

საჭიროების შემთხვევაში, კოლპოსკოპიის გამოყენებით ტარდება კიბოსწინარე დაზიანების მკურნალობა და საშვილოსნოს ყელის ექსციზიური ბიოფსია: ძირითადად მარყუქით ელექტროქირურგიული ამოკვეთის პროცედურებით, (LEEP-მცირე ელექტრული მარყუქით კიბოსწინარე დაზიანების მოშორება), ან საშვილოსნოს ყელის ექსციზიური ბიოფსია, (WHO, 2014), რასაც, ასევე, უწოდებენ კონუსურ ბიოფსიას, ან კონიზაციას.

მენოპაუზის დროს TZ და SCJ ხშირად განიცდის რეტრაქციას. ამის გამო შეუძლებელია TZ-ის შეფასება და რთულდება ბიოფსიური მასალის აღება. ამიტომ, ზოგიერთ შემთხვევაში, რეკომენდებულია დიაგნოსტიკური LEEP.

Pap ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება HSIL-ის აღმოჩენაში

HPV ტესტის უნარი, აღმოაჩინოს HSIL, აღემატება ციტოლოგიური ტესტის მგრძნობელობას (Wright et al., 2012) (Rijkaart et al., 2012) (Leinonen et al., 2013), მაგრამ ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, ნაჩვენები იქნა საწინააღმდეგო შედეგი, კერძოდ: როდესაც Pap ტესტის შედეგი იყო HSIL და ბრტყელუჯრედული კარცინომა (SCC), ციტოლოგიის მგრძნობელობა იყო 97.14% (95% CI, 95.41-დან 98.23-მდე) და სპეციფიკურობა იყო 85.58% (95% CI, 77.56-დან 91.06-მდე). ამავე კვლევაში გამოყენებული მაღალი რისკის HPV ტესტის მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა

იყო უფრო დაბალი - შესაბამისად 88,32% და 54,92% ვიდრე Pap ტესტის (M. Kang et al., 2020)(Kang et al., 2020). არსებობს ისეთი კვლევებიც, სადაც დაფიქსირდა HPV-უარყოფითი HSIL ან სკვ-ს შემთხვევები. ბიოფსიით დადასტურებული მაღალი ხარისხის დაზიანების და სკვ-ს შემთხვევებში, უარყოფითი HPV ტესტის პროცენტული მაჩვენებელი სხვადასხვა კვლევის მიხედვით მერყეობს 8%-დან 25 %-მდე(Ge et al., 2019) (Blatt et al., 2015) (C. Zhao et al., 2015).

აღნიშნულ კვლევებში ყურადღებას იპყრობს ის გარემოება, რომ მიუხედავად პირველადი უარყოფითი HPV ტესტის პასუხებისა, ბიოფსიით მიღებული მასალის თავიდან შემოწმების შემდეგ, გამოვლინდა HPV მაღალონკოგენური ტიპის ესა თუ ის გენოტიპი შემთხვევათა 95%-ში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ HPV ინფექცია გვხვდება ბიოფსიით დადასტურებული HSIL-ის დაზიანებების შემთხვევათა უმრავლესობაში, მიუხედავად წინა უარყოფითი HPV ტესტის შედეგებისა. ბიოფსიის ნიმუშებში დადებითი მაღალი რისკის HPV ტესტის შედეგებსა და პირველად უარყოფით HPV ტესტის შედეგებს შორის შეუსაბამობის ძირითადი მიზეზები ცნობილი არ არის.

რამდენიმე ფაქტორმა შეიძლება ხელი შეუწყოს HPV ტესტის უარყოფით შედეგებს ციტოლოგიურ ნიმუშებში: დაბალი ვირუსული დატვირთვა, არაადეკვატური ნიმუშის აღება და/ან ტექნიკური შეცდომები. სინჯის შესაძლო არაადეკვატური აღების გარდა, საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანებები, ჩვეულებრივ, გვხვდება ქალებში, რომლებსაც აქვთ პერსისტული HPV ინფექცია და მასპინძლის გენომში ვირუსული დნმ-ის ინტეგრაციის შედეგად E6/E7 ონკოგენების გადაჭარბებული ექსპრესია. პროდუქტიული ინფექციის ადრეულ ფაზასთან შედარებით, ვირიონის წარმოება და L1 გენის ექსპრესია შეიძლება მნიშვნელოვნად დაბალი იყოს ქალებში პერსისტული HPV ინფექციით, რის გამოც, იშვითად, HPV ტესტი შესაძლოა იყოს უარყოფითი საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანების არსებობის შემთხვევაშიც.

HPV ტესტი, როგორც CIN-ის პროგრესის ან რეგრესის პროგნოზული მაჩვენებელი

CIN1 დაზიანების სპონტანური რეგრესის ალბათობა 80%-ია.ზოგიერთი ავტორი აღიარებს CIN1-ის პროგრესირებას CIN3-ში შემთხვევათა 10%-ში (Moscicki

et al., 2004), ხოლო ზოგიერთი ავტორი არ ცნობს CIN 1-ის პროგრესირების შესაძლებლობას (Chen et al., 2010). ჯერ კიდევ ბევრი დებატებია LSIL-ის მქონე ქალთა მართვასთან დაკავშირებით, რომელიც განისაზღვრება როგორც თვითელიმინირებადი, გარდამავალი HPV ინფექციის გამოხატულება (Saslow et al., 2012).

კვლევებმა დაადასტურა, რომ CIN-ის პროგრესი დადებით კორელაციაშია HPV მაღალონკოგენური ტიპებით ინფიცირებასთან (Woodman et al., 2001). ზოგიერთი კვლევის თანახმად, რამოდენიმე HPV ტიპის თანაარსებობა უფრო მეტად დამახასიათებელია CIN1-ისათვის. კომბინირებული HPV ინფექციის არსებობა ნაკლებად გვხვდება ზომიერი და მძიმე დისპლაზიების დროს, და პირიქით, CIN1-ის შემთხვევაში, ერთი კონკრეტული გენოტიპის პოზიტიურობის მაჩვენებელი ძალიან დაბალია (Bruno et al., 2018) (J. S. Smith et al., 2007) (G. M. Clifford et al., 2003).

ცნობილია, რომ პერსისტული მაღალონკოგენური ვირუსის გენოტიპის არსებობა დაკავშირებულია მაღალი ხარისხის დაზიანებების განვითარების უფრო დიდ რისკთან. კერძოდ, პერსისტული HPV16 ინფექცია ცნობილია, როგორც საშვილოსნოს ყელის დაზიანების პროგრესის ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორი, მაღალი ხარისხის დისპლაზიის განვითარების რისკი 5-ჯერ მეტია HPV16 გენოტიპის არსებობის დროს (OR = 4.62; 95 CI: 3,13-6,82)[23].

Pap ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენაში

საშვილოსნოს ყელის კიბოს 10-20%-ში დასტურდება ადენოკარცინომის დიაგნოზი. (Gustafsson et al., 1997b). ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი გაიზარდა ბრტყელუჯრედულ კარცინომასთან შედარებით, განსაკუთრებით მაღალშემოსავლიან ქვეყნებში და 40 წლამდე ასაკის ქალთა პოპულაციაში (Bray et al., 2005b).

ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი ნაკლებად მგრძნობიარეა ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოსავლენად, ამის შესაძლო მიზეზი შეიძლება იყოს მასალის არაადეკვატურობა (ჯირკვლოვანი დაზიანება შეიძლება

ლოკალიზდებოდეს ცერვიქსულ არხში, დაფარული იყოს მეტაპლაზირებული ეპითელიუმით) ან ინტერპრეტაციის პრობლემა (Nayar & Wilbur, 2015). Pap ნაცხით გამოვლენილი ჯირკვლოვანი დაზიანებების პრევალენტობა დაბალია. სითხეზე დაფუძნებული ციტოლოგიით შესაძლებელია მეტი ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენა, ჩვეულებრივ ციტოლოგიასთან შედარებით (Bansal et al., 2016) (Costa et al., 2007). ერთ-ერთ კვლევაში საშვილოსნოს ყელის AIS გამო ჩატარებული კონსერვატიული მკურნალობის შემდგომი საკონტროლო კვლევის დროს გამოიყენებოდა როგორც Pap ტესტი, ისე HPV ტესტი. რეზიდუალური დაზიანება აღინიშნა შემთხვევათა 40%-ში. HPV ტესტირებამ მაღალი ალბათობით შეძლო რეზიდუალური დაზიანების პროგნოზირება - OR 12.6-ით (95% CI 1.18-133.89), მხოლოდ Pap ნაცხის გამოყენებით რეზიდუალური დაზიანების გამოვლენას, სტატისტიკურად სარწმუნო ღირებულება არ ჰქონდა, ხოლო Pap ნაცხის და HPV ტესტირების კომბინაციის გამოყენებამ გაცილებით უკეთესი შედეგი გამოავლინა: პირველ საკონტროლო ვიზიტზე SE-ს 90.0%, SP 50.0%, PPV 52.9% და NPV 88.9%, ხოლო შემდგომი დაკვირვებისას კი 100% SE და 100% NPV.

პირველადი HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგი უფრო ეფექტურია ადენოკარცინომის პრევენციისთვის ვიდრე ციტოლოგიზე დაფუძნებული სკრინინგი (Ronco et al., 2014c). რამოდენიმე კვლევის თანახმად, HPV დნმ ტესტმა აჩვენა მაღალი მგრძნობელობა ატიპიური ჯირკვლოვანი ციტოლოგიის მქონე ქალებში, რომლებსაც ჰქონდათ თანმხლები ბრტყელუჯრედული დაზიანებაც (Kumar et al., 2019).

ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი ნაკლებად ეფექტურია ადენოკარცინომის პრევენციისთვის, თუმცა ეფექტურია ადრეული სტადიის ცერვიქსის ჯირკვლოვანი კიბოს გამოსავლენად. ეს დასკვნები მიღებულ იქნა სკრინინგში მონაწილე და სკრინინგში არამონაწილე ქალთა კოჰორტების შედარებით (Castanon et al., 2016).

HPV ტესტის და Pap ტესტის კოტესტირების გამოყენებით შესაძლებელია მინიმუმამდე იქნეს დაყვანილი „გაპარული“ ჯირკვლოვანი დაზიანებები (Miller et al., 2015).

HPV პირველადი სკრინინგის პოტენციური ზიანი

სკრინინგის პროგრამის სარგებელთან ერთად, ყურადღება უნდა გავამახვილოთ მის უარყოფით შედეგებზე, განსაკუთრებით, დიდი პოპულაციის ტესტირებისას.

HPV ინფექციების უმეტესობა გარდამავალია: ინფიცირებიდან 2 წლის განმავლობაში ხშირია სპონტანური ელიმინაცია, განსაკუთრებით 30 წლამდე ასაკის ქალებში (Schiffman et al., 2016).

HPV ტესტის სპეციფიკურობა ციტოლოგიური ტესტის სპეციფიკურობაზე დაბალია (Arbyn et al., 2018), რის გამოც კოლპოსკოპიური კვლევის რეფერალი HPV სკრინინგის დროს მეტია ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, ასოცირდება ქალის ფსიქოსოციალურ და ფიზიკურ დისკომფორტთან (L et al., 2009) და, რაც მთავარია, შეიძლება გამოიწვიოს საშვილოსნოს ყელის პოტენციურად რეგრესირებადი ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის (CIN) გადაჭარბებული მკურნალობა (Ronco et al., 2014c).

კოლპოსკოპიური კვლევის რეფერალის მაჩვენებლები, სკრინინგის პირველ რაუნდში, HPV პირველადი სკრინინგის დროს განსაკუთრებით მაღალია 35 წელზე ნაკლები ასაკის ქალების შემთხვევაში (Rijkaart et al., 2012) (Stuart et al., 2011). ამასთანავე, კოლპოსკოპიის რეფერალის PPV მსგავსია ციტოლოგიური სკრინინგის მაჩვენებლისა იმ რანდომიზებულ კვლევებში, რომლებიც იყენებდა ციტოლოგიის ტრიაჟს HPV დადებითი ტესტის მქონე ქალების მართვისათვის. კოლპოსკოპიური რეფერალის მაჩვენებელი დამოკიდებულია ქალის ასაკზე: 35-54 წლის ქალებში, მეტი დაზიანებების გამოსავლენად, უპირატესი იქნება HPV ტესტირება HPV-16/18 გენოტიპირებით და ციტოლოგიური ტრიაჟით, ხოლო 55-64 წლის ქალებისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას HPV ტესტირება მხოლოდ ციტოლოგიური ტრიაჟით (Bao et al., 2022) (Ge et al., 2019).

თუმცა, მნიშვნელოვანია, რომ გვერდითი ეფექტები ზომიერი იყოს პოტენციურად ფატალურ კიბოსთან შედარებით. სკრინინგის სარგებელი კი უნდა აღემატებოდეს მის პოტენციურ ზიანს.

აქედან გამომდინარე, აუცილებელია პოტენციური ზიანის შესახებ მონაცემების მონიტორინგი (Habbema et al., 2017).

ანალიზი:

როგორც Pap ტესტს, ისე HPV დნმ ტესტს აქვს პოტენციური გამოავლინოს სეკ-ს განვითარების რისკი. HPV დნმ ტესტი უფრო მეტი მგრძნობელობით აღმოაჩენს მაღალი ხარისხის დაზიანებას და უფრო ადრე, ვიდრე ციტოლოგია და, შესაბამისად, მეტად იცავს ქალს კიბოს განვითარებისაგან (Ronco et al., 2014c). HPV ნეგატიურ ქალებში CIN 3-ის და ინვაზიური კიბოს განვითარების რისკი ძალიან დაბალია სულ მცირე მომდევნო 5 წლის განმავლობაში (Katki et al., 2013)(Dillner et al., 2008). ყველა კვლევაში, სადაც Pap ტესტი წარმოჩენილია უფრო მაღალი სიზუსტის ტესტად, ვიდრე HPV ტესტი, ხაზგასმულად აღნიშნულია, რომ მინების შეფასება ხდებოდა ერთზე მეტი მაღალკვალიფიციური, სულ მცირე 5-წლიანი გამოცდილების მქონე ციტომორფოლოგის მიერ. საშვილოსნოს ყელის კიბოს პრობლემა მეტად აქტუალურია განვითარებადი ქვეყნებისთვის, სადაც ძნელად მისაღწევია ექიმი-ციტომორფოლოგების განსწავლა (M. Kang et al., 2020).

მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის შესაძლებლობები გაფართოვდა და გამრავალფეროვნდა, საშვილოსნოს ყელის ციტოლოგია, პირველადი HPV ტესტირება, ისევე როგორც კო-ტესტირება, კვლავ რჩება გამართლებულ სტრატეგიად კიბოსწინა დაზიანებებისა და კიბოს გამოსავლენად.

ძალიან მნიშვნელოვანია სკრინინგ პოზიტიური ქალების მართვის შემდგომი მითითებების თანმიმდევრული დაცვა. საშვილოსნოს ყელის კიბოს არაადეკვატური სკრინინგი კვლავ რჩება მნიშვნელოვან პრობლემად მრავალ ქვეყანაში (Buskwofie et al., 2020)(MacLaughlin et al., 2019)(Johnson et al., 2020).

ცენტრალური და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში, სკრინინგი ძირითადად ოპორტუნიტულია, კეთდება მრავალი ტესტი და, სამწუხაროდ, მაინც მაღალია სეკ-ს გვიანი სტადიების გამოვლენის მაჩვენებელი, რაც ხაზს უსვამს იმას, რომ ოპორტუნიტული სკრინინგის მოდელიდან, აუცილებლად, რაც შეიძლება მოკლე ვადებში, უნდა მოხდეს ორგანიზებულ, პოპულაციაზე დაფუძნებულ HPV სკრინინგზე გადასვლა(Poljak et al., 2013) (Ryzhov et al., 2021).

HPV პირველადი სკრინინგის უპირატესობა, ციტოლოგიასთან შედარებით, პირველივე რაუნდში გამოავლინოს CIN2+ და CIN3 + დაზიანება, არა ერთი კვლევით დასტურდება.

პირველადი HPV ტესტირების დროს, პოტენციურ სარგებელსა და ზიანს შორის ბალანსის მისაღწევად, HPV პირველადი სკრინინგი რეკომენდებულია ჩატარდეს ორგანიზებული სკრინინგის პირობებში. გარდა ამისა, ვინაიდან HPV პრევალენტობა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკი განსხვავებულია პოპულაციებს შორის, სკრინინგის პოლიტიკის შემუშავებისას საჭიროა ეროვნული მონაცემების გათვალისწინება და ქვეყნისთვის სპეციფიური ალგორითმის შემუშავება. მნიშვნელოვანია, ასევე, საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამებმა გამოიყენონ მხოლოდ ისეთი HPV ტესტები, რომლებიც მაღალმგრძნობიარეა CIN2+ დაზიანებების გამოსავლენად და, ამასთანავე, ნაკლებად ავლენს გარდამავალ HPV ინფექციებს, რომლებიც კლინიკურად უმნიშვნელოდაა მანიფესტირებული. HPV ტესტირება უნდა ჩატარდეს მხოლოდ კვალიფიციურ ლაბორატორიებში, რომლებიც მოწყობილია საერთაშორისო სტანდარტების დაცვით.

ამგვარად, აღნიშნული ლიტერატურული მიმოხილვის ანალიზი უჩვენებს, რომ პირველადი HPV სკრინინგის უპირატესობად, ციტოლოგიასთან შედარებით, შეიძლება მივიჩნიოთ მისი უფრო მაღალი მგრძნობელობა საშვილოსნოს ყელის, როგორც ბრტყელუჯრედული, ისე ჯირკვლოვანი კიბოსწინარე დაზიანებების გამოვლენაში, რაც ხელს უფრო ეფექტურად შეუწყობს საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირებას.

პირველადი HPV სკრინინგის ნაკლად შეიძლება განვიხილოთ აღნიშნული ტესტის დადებითი შედეგების, კოლპოსკოპიაზე გადამისამართებისა და ბიოფსიების მატება, აგრეთვე, არაპროგრესირებადი CIN2+ დაზიანებების გადაჭარბებული გამოვლენა. ეს რისკები განსაკუთრებით გამოხატულია ახალგაზრდა ქალებში და შესაძლებელია მნიშვნელოვანი შემცირება და თავიდან აცილებაც კი, სკრინინგის შესაბამისი პოლიტიკის დანერგვით, როგორცაა მაგალითად, HPV სკრინინგის დაწყებით არა 30 წლამდე, არამედ, 30 წელზე მეტი ასაკის ქალებში და ციტოლოგიური ტრიაჟის გამოყენებით.

როგორც უკვე აღინიშნა, საშვილოსნოს ყელის ციტოლოგიური კვლევა ათეული წლებია მოიაზრება, როგორც კიბოსწინა პათოლოგიების და კიბოს გამოვლენის საიმედო ტესტად. ამასთანავე, უკანასკნელი ათწლეულის

განმავლობაში, არაერთი რანდომიზებული კვლევით, HPV ტესტი წარმოჩენილია, როგორც უფრო მაღალი მგრძნობელობის და სიზუსტის ტესტი საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების დიაგნოსტიკაში. ევროპის და აშშ-ის უახლესი გაიდლაინები მხარს უჭერს სკრინინგს HPV ტესტის გამოყენებით, რაც საშუალებას იძლევა უფრო მაღალი სიზუსტით გამოვლინდეს საშვილოსნოს ყელის კიბოს წინა პათოლოგია და კიბო, ხოლო ნეგატიური შედეგის შემთხვევაში, გაიზარდოს სკრინინგის ინტერვალი.

პირველადი HPV ტესტისა და ციტოლოგიის ხარჯთეფექტურობის შედარება

სკრინინგის პროგრამის განხორციელებისათვის გაწეული ყველა ხარჯი, რომელიც დაკავშირებულია დაავადების გამოვლენასა და მკურნალობასთან, ნებისმიერ ეტაპზე უნდა იყოს ნაკლები, ვიდრე სკრინინგის ჩატარებლობისას (Wilson & Jungner, n.d.). სხვა შემთხვევაში, სკრინინგიდან მიღებული ჯანმრთელობის სარგებელი უნდა ამართლებდეს ხარჯების გაზრდას. ხარჯთეფექტურობის ანალიზი (CEA) გამოიყენება იმისთვის, რომ შედარდეს კონკრეტული ჩარევის, ერთის მხრივ, დანახარჯები და მეორეს მხრივ, სარგებელი და პოტენციური ზიანი, სხვა ალტერნატიულ ჩარევებთან ან არსებული მდგომარეობასთან.

პირველადი HPV სკრინინგის ხარჯთეფექტურობის კვლევებში (CEAs) შეფასებულია და შედარებულია სკრინინგის სხვადასხვა მოდელები, რომლებიც დაფუძნებულია როგორც ციტოლოგიურ, ასევე, HPV ტესტირებაზე, და გვაძლევს ინფორმაციას, ხარჯებისა და ეფექტურობის შესახებ და ასევე, განსაზღვრავს დამატებით კოეფიციენტს (ICER) პაპ ტესტირებასთან შედარებით.

ხარჯთეფექტურობა დამოკიდებულია ციტოლოგიური სკრინინგის ხარისხზე, HPV გავრცელებასა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკის თანაფარდობაზე, HPV ტესტირებისა და ციტოლოგიური ტესტირების ხარჯების შედარებაზე. ასევე, გასათვალისწინებელია, ქვეყნების მიხედვით განსხვავებული ეკონომიკური ასპექტები, საშვილოსნოს ყელის კიბოს განსხვავებული ინციდენტობა და სკრინინგის მოცვის განსხვავებული მაჩვენებლები.

საშვილოსნოს ყელის სკრინინგის ეფექტურობის მოდელირებისა და ეკონომიკური შეფასების ავსტრალიური კვლევა პროგნოზირებს, რომ პირველადი HPV ტესტირება HPV 16/18 ნაწილობრივი გენოტიპირებით ყოველ ხუთ წელიწადში უფრო ხარჯთეფექტური სტრატეგია იქნება, ვიდრე ადრინდელი სტრატეგია-ციტოლოგიური სკრინინგი ყოველ ორ წელიწადში ერთხელ (J. Bin Lew et al., 2017). ხარჯთეფექტურობის შეფასების მიზნით, ევროპის სხვადასხვა ქვეყნებში სკრინინგის სხვადასხვა სცენარია გაანალიზებული და სწორედ HPV ტესტს მიენიჭა ამ მხრივ უპირატესობა. ამასთან, უნდა აღინიშნოს, რომ ძალიან მნიშვნელოვანია, პირველადი HPV სკრინინგი ორგანიზებული იყოს ისე, რომ მინიმუმამდე იყოს დაყვანილი ტესტირების ხარჯები.

ავსტრალიამ, 2017 წელს შეცვალა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი და ორწლიანი ციტოლოგიური ტესტირებიდან, რომელიც განკუთვნილი იყო 18-69 წლის ქალებისთვის, გადავიდა 5 წლიან პირველად HPV ტესტირებაზე, HPV ტიპის 16 და 18 ნაწილობრივი გენოტიპირებით, 25-74 წლის ასაკის ქალებისთვის. 2019 წელს გამოქვეყნებული კვლევის შესაბამისად, პროგნოზირებულია, რომ ეს ცვლილება, ვაქცინაციის პარალელურად, თავიდან აიცილებს 2018-2035 წლებში საშვილოსნოს ყელის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილის 587 შემთხვევას და ექნება დადებითი ბალანსი სარგებელსა და ზიანს შორის, წინა პრაქტიკასთან შედარებით (A. Lew & Research Online, 2019).

2019 წელს ინგლისში ჩატარდა მოდელზე დაფუძნებული ეკონომიკური შეფასება რუტინული ციტოლოგიის გრძელვადიანი კლინიკური ზემოქმედებისა და ხარჯთეფექტურობის შესადარებლად HPV ტესტირებასთან.

ერთმანეთს შედარდა ციტოლოგიური სკრინინგისა და HPV ტესტირების (ციტოლოგიური ტრიაჟით), 25-64 წლის ქალების (3- ან 5-წლიანი სკრინინგის ინტერვალით 50 წლამდე ასაკის ქალებისთვის) მონაცემები.

მიღებული შედეგების მიხედვით, HPV ტესტირება სავარაუდოდ შეამცირებს წლიურ ციტოლოგიურ ტესტირებას 2,76 მილიონით, საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევებს (ინციდენტობას) 290-ით და ჯანდაცვის სისტემის ხარჯებს 13 მილიონი ფუნტით. ამან შეიძლება გაზარდოს კოლპოსკოპიების რაოდენობა, თუმცა ეს შეიძლება შემცირდეს სკრინინგებს შორის ინტერვალის გაზრდით 5

წლამდე. შედეგებიდან გამომდინარე, ციტოლოგიიდან HPV სკრინინგზე გადასვლა გადაარჩენს მეტ სიცოცხლეს და იქნება უფრო ხარჯთეფექტური, რაც შეიძლება კიდევ უფრო გაუმჯობესდეს სკრინინგის რაუნდებს შორის ინტერვალის გაზრდით ან ტრიაჟის ალტერნატიული მეთოდების გამოყენებით, როგორიცაა ნაწილობრივი ან სრული გენოტიპირება (Bains et al., 2019).

2017 წელს შვედეთმა გადახედა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამას და მიმდინარე შვედურ გაიდლაინებთან ერთად, შეაფასა სკრინინგის ალტერნატიული სტრატეგიების ხარჯთეფექტურობა, რომელიც იცვლებოდა სხვადასხვა მახასიათებლების გათვალისწინებით. აღმოჩნდა, რომ მიმდინარე შვედური გაიდლაინები უფრო ძვირი და ნაკლებად ეფექტური იყო, ვიდრე ალტერნატიული პირველად HPV ტესტირებაზე დაფუძნებული სტრატეგიები. ყველა ხარჯთეფექტური სტრატეგია მოიცავდა პირველადი HPV ტესტირებას, რომელსაც წინ არ უსწრებდა ციტოლოგია ახალგაზრდა ქალებისთვის. ხარჯთეფექტურობის ბარიერის გათვალისწინებით, ოპტიმალური სტრატეგია მოიცავდა პირველად HPV-ზე დაფუძნებულ სკრინინგს ყოველ 5 წელში 23-50 წლის ქალებისთვის, ხოლო ყოველ 10 წელში 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებისთვის. ყოველ 5 წელში და ყოველ 10 წელში, 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებისთვის. შედეგად, მხოლოდ პირველად HPV ტესტირება შეიძლება განიხილებოდეს სკრინინგის რეკომენდებულ ვარიანტად არავაქცინირებული ქალებისთვის იმ ქვეყნებში, რომლებსაც აქვთ მსგავსი ადამიანის პაპილომავირუსული ტვირთი (Fogelberg et al., 2020).

საშვილოსნოს ყელის სკრინინგის ალტერნატიული სტრატეგიები, რომელიც მოიცავდა ციტოლოგიას ახალგაზრდა ასაკში და პირველად HPV-ზე დაფუძნებულ სკრინინგს, უფროსი ასაკის (31/34+წ) ქალებისათვის, ნორვეგიაში, შედარდა მიმდინარე მოდელს, რომელიც შემოიფარგლებოდა მხოლოდ ციტოლოგიური ტესტირებით. შედეგად გამოვლინდა, რომ მიმდინარე მხოლოდ ციტოლოგიური სკრინინგი იყო ნაკლებად ეფექტური და უფრო ძვირი, ვიდრე სტრატეგიები, რომლებიც გულისხმობდა პირველად HPV ტესტირებაზე გადასვლას უფროსი ასაკის ქალებში. 34 წლის ასაკში პირველად HPV ტესტირებაზე გადასვლა ყოველ 4 წელიწადში ოპტიმალური იყო ნორვეგიული ხარჯების ეფექტურობის ზღვრის

(ბარიერის) გათვალისწინებით, არავაქცინირებული ქალებისთვის, ხოლო ვაქცინირებულთათვის, ხარჯთეფექტური იყო 6-წლიანი სკრინინგის ინტერვალი. ამასთან, პირველადი HPV ტესტირების უფრო ადრეული (31 წლის ასაკში) დაწყება შესაძლებელია ყოფილიყო უფრო სასურველი. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, ამ შემთხვევაშიც, წინა შეფასებების მსგავსად, ეკონომიკურად ეფექტურობის თვალსაზრისით, მოსალოდნელია, რომ უპირატესობა მიენიჭება პირველად HPV ტესტირებას, უფროსი ასაკის ქალებში (Burger et al., 2012).

კოლუმბიაში ჩატარებული კვლევის მიზანი იყო საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ტრადიციული ციტოლოგიისა და HPV დნმ ტესტირების ხარჯთეფექტურობის შეფასება. თუმცა, აღნიშნულ კვლევაში არ შედარებულა მოდელები ერთმანეთს. შეფასება ჩატარდა კოლუმბიის კიბოს ეროვნული ინსტიტუტის მიერ (NCIC) 2007 წელს შემუშავებული მარკოვის მოდელით. გამოყენებული იყო მხოლოდ პირდაპირი ხარჯები. შედეგები კი მოიცავდა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სიკვდილიანობას, გადარჩენილი სიცოცხლის წლებსა და ხარჯებს მთელი სიცოცხლის განმავლობაში.. შეფასებული იყო ხარჯ-ეფექტურობის დამატებითი კოეფიციენტები. მგრძნობელობის ანალიზი ჩატარდა ძირითადი პარამეტრებისთვის. კვლევის შედეგების მიხედვით, სკრინინგის სტრატეგიიდან გამომდინარე, შეიძლება მოსალოდნელი იყოს სიკვდილიანობის 69-81%-ით შემცირება. HPV დნმ-ის ტესტირება ყოველ ხუთ წელიწადში არის ხარჯთეფექტური სტრატეგია (ICER=44 აშშ დოლარი/YLS), თუ ტესტის ღირებულება 31 აშშ დოლარზე ნაკლებია. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე გაკეთდა დასკვნები, რომ HPV დნმ ტესტირება კოლუმბიაში სკრინინგისთვის ხარჯთეფექტური ალტერნატივაა და, წარმატებული სკრინინგის პროგრამებისთვის მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ მოცვის, არამედ შემდგომი დაკვირვების (follow-up) მაღალი მაჩვენებლები. (Andrés-Gamboa et al., 2008).

ნიდერლანდებში ჩატარებული კვლევა მიზნად ისახავდა ძველი ციტოლოგიური და მაღალი რისკის მქონე ადამიანის პაპილომავირუსის (hrHPV) ტესტირებაზე დაფუძნებული სკრინინგ პროგრამების ხარჯთეფექტურობის შედარებას, სკრინინგის პროგრამის შესრულების (ეფექტურობის) ინდიკატორების გამოყენებით.

მიკროსიმულაციის სკრინინგის ანალიზის მოდელით (MISCAN) მოხდა ორივე სკრინინგის პროგრამის სიმულაცია, თითოეულ პროგრამაში დაფიქსირებული ხარჯების გამოყენებით.

მოდელზე დაფუძნებული ხარჯთეფექტურობის ანალიზმა აჩვენა, რომ ჰოლანდიურმა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ახალმა პროგრამამ შეამცირა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სიკვდილიანობა 4%-ით, ხოლო ინციდენტობა 1%-ით, ძველ პროგრამასთან შედარებით. კოლპოსკოპიების რეფერალი საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (GR 2 და მეტი) გარეშე, გაიზარდა 172%-ით, მაგრამ 13%-ით მეტი QALY მაინც იყო მიღწეული. მთლიანი ხარჯები შემცირდა 21%-ით, ძირითადად, ნაკლები სკრინინგ ტესტების გამო. თითო QALY-ზე, hrHPV პროგრამის ღირებულება 46%-ით ნაკლები იყო (12,225 ევრო), ვიდრე ციტოლოგიური პროგრამისა (22,678 ევრო), და hrHPV-ზე დაფუძნებული სკრინინგი უფრო ხარჯთეფექტური რჩებოდა მგრძნობელობის ყველა ანალიზში. შესაბამისად, hrHPV-ზე დაფუძნებული სკრინინგის პროგრამა აღმოჩნდა უფრო ეფექტური და ეკონომიური, ვიდრე ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი. გასათვალისწინებელია ტრიაჟის მიმდინარე სტრატეგიის ალტერნატივები არასაჭირო მიმართვების რაოდენობის შესამცირებლად (Jansen et al., 2021).

HPV-ზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს პირველადი სკრინინგის გრძელვადიანი ეფექტურობისა და ხარჯთეფექტურობის სისტემატური შეფასება ჩატარდა გერმანიის ჯანდაცვაში გადაწყვეტილება-ანალიზის მიდგომის გამოყენებით. მარკოვის მოდელი გამოყენებული იყო სკრინინგის სხვადასხვა სტრატეგიების გრძელვადიანი ეფექტურობისა და ხარჯთეფექტურობის შესაფასებლად, რომელიც მოიცავდა სკრინინგის განსხვავებულ ინტერვალებს და ტესტის ალგორითმებს, მათ შორის, ცალკე HPV ტესტირებას ან HPV ტესტირებას ციტოლოგიასთან ერთად.

გამოყენებული იქნა გერმანული კლინიკური, ეპიდემიოლოგიური და ეკონომიკური მონაცემები, ასევე, ტესტის სიზუსტის მონაცემები საერთაშორისო მეტაანალიზებიდან. შედეგად გამოიკვეთა, რომ HPV-ზე დაფუძნებული სკრინინგი უფრო ეფექტურია, ვიდრე მხოლოდ ციტოლოგია. ეს იწვევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევების 71-97%-ით შემცირებას, მხოლოდ ციტოლოგიასთან შედარებით

53-93%. ICER-ის დიაპაზონი 2600 ევრო/LYG-დან (ციტოლოგია, 5-წლიანი ინტერვალი) 155500 ევრო/LYG-მდე (წლიური HPV ტესტირება დაწყებული 30 წლის ასაკიდან, ციტოლოგიური ასაკი 20-29 წელი). შესაბამისად, ჩატარებული ანალიზის მიხედვით, HPV-ზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი უფრო ეფექტურია, ვიდრე მხოლოდ ციტოლოგია და შეიძლება იყოს ხარჯთეფექტური, თუ ჩატარდება ორწლიანი ან მეტი ინტერვალით.

გერმანიაში, ოპტიმალური სკრინინგის სტრატეგია შეიძლება იყოს 30 წლის ასაკიდან დაწყებული ორწლიანი HPV სკრინინგი, რომელსაც წინ უძღვის ორწლიანი ციტოლოგია 25-29 წლის ქალებისთვის. უფრო გრძელი სკრინინგის ინტერვალი შეიძლება განვიხილოთ დაბალი რისკის მქონე ქალებში, რომლებიც სისტემატიურად ესწრებიან სკრინინგის რაუნდებს და HPV-ის დაბალი ინციდენტობის მქონე პოპულაციაში (Sroczynski et al., 2011).

ბრაზილიაში ჩატარებულ ხარჯ-ეფექტურობის ანალიზში, რომელიც დაფუძნებული იყო მიკროსიმულაციის დინამიურ მარკოვის მოდელზე, ერთი მილიონი ქალი სიმულირებული იყო ჰიპოთეტურ კოჰორტებში. შედარდა სამი სტრატეგია: ციტოლოგია 25-დან 64 წლამდე ქალებისთვის ყოველ სამ წელიწადში ერთხელ; hrHPV ტესტი 25-64 წლის ქალებში ყოველ ხუთ წელიწადში; ციტოლოგია 25-29 წლის ქალებისთვის ყოველ სამ წელიწადში ერთხელ და hrHPV ტესტი 30-64 ქალებისთვის ყოველ ხუთ წელიწადში (ჰიბრიდული სტრატეგია). შედეგები იყო ხარისხზე შესწორებული სიცოცხლის წლები (QALY) და დამატებითი ხარჯ-ეფექტურობის თანაფარდობა (ICER). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, პოპულაციაზე დაფუძნებული მონაცემების გამოყენებით, ციტოლოგიიდან hrHPV ტესტირებაზე გადასვლა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამაში, ნაკლებად ძვირი და ეკონომიურია, ვიდრე ძველი ციტოლოგიური პროგრამა (Vale et al., 2021).

მრავალრიცხოვანი კვლევების ხარჯთეფექტურობის ანალიზი აჩვენებს HPV ტესტირების ძირითად უპირატესობებს ციტოლოგიასთან შედარებით.

აღნიშნული ტესტირებით შესაძლებელი ხდება გრძელვადიანი ხარჯების დაზოგვა, გახანგრძლივებული სკრინინგის ინტერვალებითა და კიბოს მკურნალობაზე გაწეული ხარჯების შემცირებით;

ტესტის მაღალი სენსიტიურობის ხარჯზე უმჯობესდება კიბოსწინარე დაავადებების ადრეული გამოვლენა, რაც ამცირებს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებას და მისი მკურნალობის ხარჯებს;

გაზრდილი ხელმისაწვდომობა, განსაკუთრებით HPV ტესტის თვითაღების შესაძლებლობით, ზრდის პროგრამაში მონაწილეობის მაჩვენებლებს, შესაბამისად, იზრდება კიბოს ადრეული სტადიისა და კიბოსწინარე დაავადებების გამოვლენის პროცენტული მაჩვენებლები;

კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდები და მეთოდები

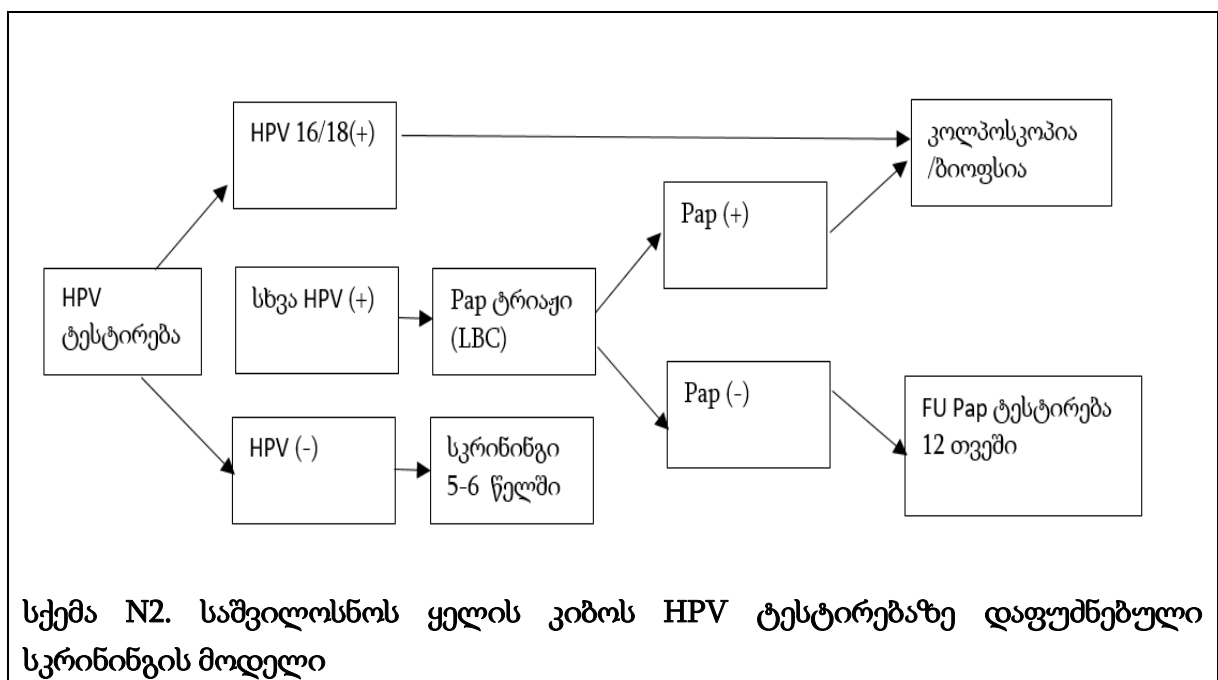
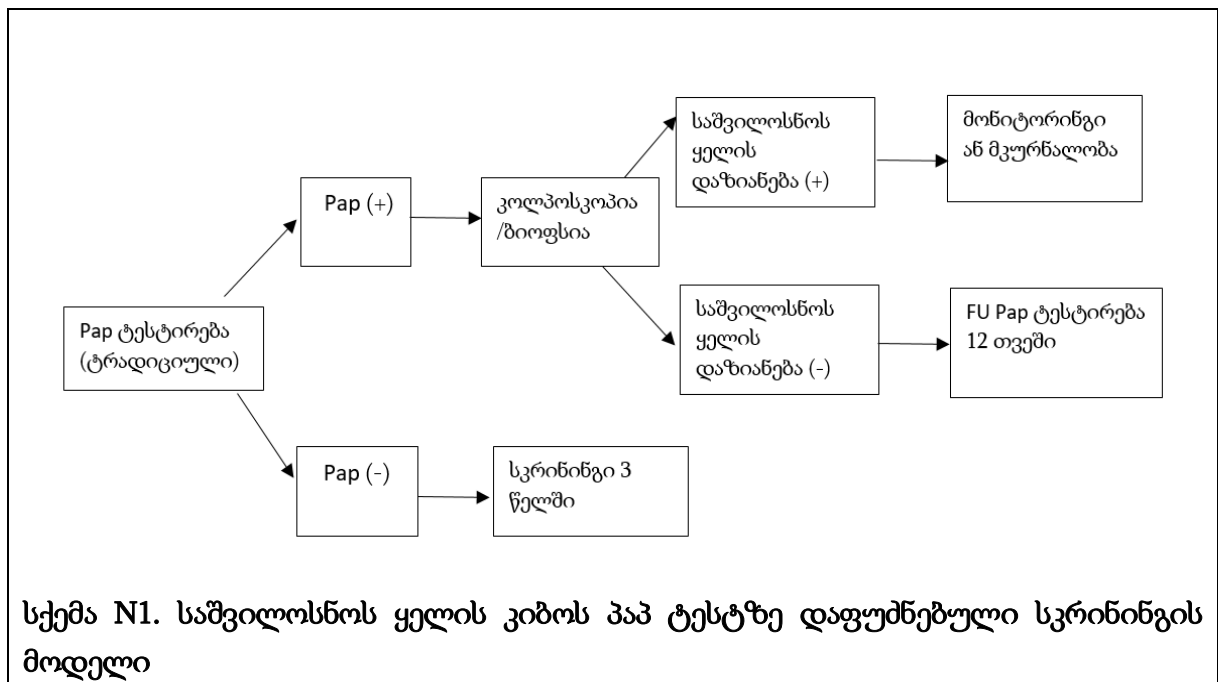
ჩატარდა ჯვარედინ-სექციური, პროსპექტული კვლევა. აღნიშნულ კვლევაში მონაწილე 30-60 წლის ასაკის 1000 ქალს ერთი ვიზიტის დროს ჩატარდა ტრადიციული Pap ნაცხის ტესტი და HPV ტესტი Roche Cobas 4800 სისტემის გამოყენებით. სკრინინგის ნებისმიერი დადებითი შედეგის მქონე ქალები გაიგზავნენ შემდგომი შეფასებისთვის, ხოლო ორივე ტესტის უარყოფითი შედეგების მქონე ქალების ხელახალი ტესტირება დაიგეგმა სამი წლის შემდეგ. დადებითი HPV ტესტი ყველა შემთხვევაში, Roche Cell Collection მედიუმ ფლაკონიდან დარჩენილი უჯრედები გამოიყენებოდა სითხეზე დაფუძნებული ციტოლოგიისთვის (LBC). ატიპური PAP და/ან დადებითი HPV ტესტის შემთხვევაში, ჩატარდა კოლპოსკოპია, რომლის დროსაც საშვილოსნოს ყელის დაზიანების გამოვლენის შემთხვევაში, აღებული იქნა ბიოფსიის ნიმუშები ჰისტოპათოლოგიური ანალიზისთვის CIN2+ დაავადების არსებობის დასადგენად. CIN2+ დაზიანების მქონე ქალების იდენტიფიცირებისთვის, თითოეული დიაგნოსტიკური მეთოდის სიზუსტის შეფასების მიზნით, გამოითვალა მათი მგრძნობელობა, სპეციფიკურობა, დადებითი პროგნოზული მნიშვნელობა (PPV) და უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობა (NPV) და შეფასდა ROC მრუდი.

მასალები და მეთოდები

ამ ჯვარედინ, პროსპექტულ კვლევაში ჩვენ ერთმანეთს შევადარეთ სკრინინგის ორი მოდელი, რომლებიც განხორციელდა N1 და N2 სქემების შესაბამისად. მონაწილეები ჩაირიცხნენ კვლევაში ეროვნული სკრინინგ ცენტრის სამ სხვადასხვა ფილიალში, რომლებიც მდებარეობს თბილისის გეოგრაფიულად განსხვავებულ უბნებში.

სქემა N1 ეფუძნება ციტოლოგიური სკრინინგის მოდელს, იყენებს ტრადიციულ Pap ტესტს სკრინინგისთვის, რასაც მოჰყვება კოლპოსკოპიური კვლევა, ტესტის დადებითი შედეგის შემთხვევაში. მეორეს მხრივ, სქემა N2 ეფუძნება მაღალი რისკის HPV-ის განსაზღვრის სკრინინგის მოდელს, სადაც კოლპოსკოპია ტარდება იმ შემთხვევაში თუ არის HPV 16/18 ტესტის დადებითი

შედეგი, ან თუ სხვა HPV ტიპების დადებითი შედეგის შემდეგ ჩატარებული თხევადი ციტოლოგიის მეთოდით (LBC) ვლინდება პათოლოგიური Pap ტესტი.



კვლევაში ჩარიცხვის კრიტერიუმები განისაზღვრებოდა ქალების ასაკით, მოქალაქეობით და სკრინინგული ისტორიის სტატუსით. კერძოდ, ქალები უნდა ყოფილიყვნენ საქართველოს მოქალაქეები, 30-დან 60 წლის ჩათვლით და უნდა ჰქონოდათ სკრინინგში მონაწილეობის უფლება, მანამდე არ იყვნენ ნამყოფი

სკრინინგულ გამოკვლევებზე (პირველი ვიზიტი) ან უწევდათ სკრინინგის შემდგომი რაუნდი. მათ მოეთხოვებოდათ დაედასტურებინათ კვლევაში მონაწილეობის სურვილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმაზე ხელმოწერით.

ქალები, რომლებსაც უკვე გავლილი ჰქონდათ სკრინინგი და იყვნენ საშვილოსნოს ყელის დაზიანების გამო დაკვირვების რეჟიმში (FU), ან არ ჰქონდათ საშვილოსნოს ყელი, ან იყვნენ ორსულად, ან ჰქონდათ ანამნეზში საშვილოსნოს ყელის კიბო ან ვერ იძლეოდნენ ინფორმირებულ თანხმობას, არ იყვნენ ჩართული კვლევაში.

კვლევაში მონაწილეობის მისაღებად რანდომულად შეირჩა 1000 ქალი: ყოველი მეორე ქალი, რომელიც მოვიდა საქართველოს ეროვნული სკრინინგ ცენტრის (GNSCs) თითოეულ ფილიალში რუტინული სკრინინგის რაუნდისთვის და აკმაყოფილებდა ჩარიცხვის კრიტერიუმებს. მონაწილეები იყვნენ სრულად ინფორმირებული კვლევის შესახებ და ხელი მოაწერეს წერილობით ინფორმირებული თანხმობის ფორმას.

კვლევის პროცედურა

ერთი ვიზიტის დროს ყველა ჩარიცხულ ქალს, Ayre-ის ხის შპადელით და ენდოცერვიქსული ფუნჯით, საშვილოსნოს ყელიდან ტრადიციული Pap ნაცხის აღების შემდეგ, ასევე აუღეს ნაცხი HPV ტესტირებისთვის სპეციალურად შექმნილი საშვილოსნოს ყელის ფუნჯის გამოყენებით (Rovers Medical Devices, B.V. Oss, ნიდერლანდები) მწარმოებლის ინსტრუქციის მიხედვით. ნიმუშები აღებული იქნა გინეკოლოგის მიერ.

ციტოლოგიური სკრინინგი ჩატარდა საქართველოს ეროვნული გაიდლაინის შესაბამისად. ტრადიციულ Pap ნაცხის მინები ანალიზისთვის გადაეცა „GNSC ციტოლაბს“ და შედეგები შეფასებული იყო Bethesda 2014 სისტემის მიხედვით (უარყოფითი ინტრაეპითელურ დაზიანებაზე ან ავთვისებიან სიმსივნეზე - NILM, ატიპიური ბრტყელი ეპითელიოციტები განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპიით - ASCUS, დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელიური დაზიანება LSIL, ატიპიური ჯირკვლოვანი უჯრედები - AGS, ატიპიური ბრტყელი ეპითელიოციტები HSIL-ის

გამორიცხვის შეუძლებლობით - ASC-H, მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიური დაზიანება - HSIL და კიბო) (Nayar & Wilbur, 2015).

HPV ტესტირება ჩატარდა Cobas 4800 სისტემით (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, აშშ), რომელიც წარმოადგენს ავტომატურ თვისობრივ in vitro ტესტს პაციენტის ნიმუშებში ადამიანის პაპილომავირუსის (HPV) დნმ-ის გამოსავლენად. ტესტი იყენებს სამიზნე დნმ-ის ამპლიფიკაციას, პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR) და ნუკლეინის მჟავას ჰიბრიდიზაციის გზით და ერთ ანალიზში ავლენს 14 მაღალი რისკის (hr) HPV ტიპებს. ტესტი სპეციფიკურად აიდენტიფიცირებს ცალკე HPV 16-სა და HPV 18-ს, და ამავე დროს ერთ ნიმუშად ავლენს სხვა მაღალი რისკის ტიპებს (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 და 68) კლინიკურად მნიშვნელოვანი HPV ინფექციის დროს. საშვილოსნოს ყელის უჯრედების ნიმუშები მოთავსებულ იქნა Roche Cell Collection Medium ფლაკონებში (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, გერმანია) და შეფასებული იყო როგორც: HPV უარყოფითი (-), HPV 16 ან HPV 18 დადებითი (+) და სხვა hr-HPV დადებითი (+). ციტოლოგებმა არ იცოდნენ HPV დნმ-ის ტესტის შედეგები და არც მოლეკულური ბიოლოგებისთვის იყო ცნობილი ციტოლოგიის შედეგები. ქალები, რომლებსაც ორივე ტესტი ჰქონდათ უარყოფითი (Pap-ტესტი და/ან HPV ტესტი) ეროვნული გაიდლაინის შესაბამისად, გაიგზავნენ სკრინინგის შემდგომ რაუნდზე 3 წლის შემდეგ. ქალები ნებისმიერი დადებითი სკრინინგის შედეგით (Pap -ტესტი და/ან HPV ტესტი), ან საშვილოსნოს ყელის ვიზუალური დათვალიერებისას გამოვლენილი საშვილოსნოს ყელის კიბოზე ეჭვის შემთხვევაში, გაიგზავნენ კოლპოსკოპიაზე.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევა ჩატარდა სტანდარტული 5% ძმარმჟავას ტესტით და შილერის ტესტით. კოლპოსკოპიური გამოკვლევის შედეგი შეფასებული იყო IFCPC 2011 ნომენკლატურის გამოყენებით (Bornstein et al., 2012): ნორმალური კოლპოსკოპიური მახასიათებლები; არანორმული კოლპოსკოპიური მახასიათებლები - Grade 1 (მცირედი ცვლილებები), Grade 2 (მნიშვნელოვანი ცვლილებები), არასპეციფიური ცვლილებები; სხვა კოლპოსკოპიური მახასიათებლები და ინვაზიაზე საეჭვო კოლპოსკოპიური მახასიათებლები.

კოლპოსკოპიურად დაზიანების არ არსებობის შემთხვევაში ქალებს შემდგომი ვიზიტი დაენიშნათ 12 თვეში.

საშვილოსნოს ყელის ბიოფსია (punch biopsy) აღებული იყო მხოლოდ კოლპოსკოპიურად პათოლოგიური შედეგის შემთხვევაში. ენდოცერვიკალური კიურეტაჟი (ECC) ჩატარდა Pap ტესტში AGC-ს შედეგის შემთხვევაში. ბიოფსიის ქსოვილი შეიღება სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით ჰემატოქსილინ-ეოზინით (Bio-Optica, Milano, იტალია) და ინტერპრეტირებული იქნა ორი პათოლოგანატომის მიერ ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად. შედეგების შეუსაბამობის შემთხვევაში საბოლოო დიაგნოზის დასმა ხდებოდა ორი პათოლოგ ანატომის შეთანხმების საფუძველზე. ჰისტოლოგიური დიაგნოზები კატეგორიზებული იყო CIN კლასიფიკაციის სისტემის მიხედვით, როგორც უარყოფითი (ნორმა, ანთება/ცერვიციტი, ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზია), საშვილოსნოს ყელის პირველი, მე-2, ან მე-3 ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN1, CIN2, ან CIN3) და კიბო. ქალები, საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიით გამოვლენილი CIN1-ის დიაგნოზით (დაბალი ხარისხის დაზიანება) შემდგომ ვიზიტზე დაბარებულები იყვნენ 12 თვეში. კვლევის საბოლოო შედეგი იყო CIN2 ან მეტი ხარისხის (CIN2+) ჰისტოლოგიური დიაგნოზის მქონე ქალების გამოვლენა, რომელთაც მიეცათ ექსციზიური მკურნალობის რეკომენდაცია - ტრანსფორმაციული ზონის (TZ) დიდი მარყუქით ამოკვეთა (LLETZ). დადებითი ტესტების ყველა შემთხვევაში (HPV ან ციტოლოგია) Roche Cell Collection Medium ფლაკონებიდან დარჩენილი უჯრედები (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, გერმანია) გამოიყენებოდა სითხური ციტოლოგიისთვის (LBC).

კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევა ჩატარდა ინფექციური დაავადებების, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის კვლევის ცენტრის ბიოსამედიცინო კვლევის ეთიკის კომიტეტის დასკვნისა და 1964 წლის ჰელსინკის დეკლარაციის (OHRP #IRB00006106, N20-001) ეთიკური მოთხოვნების შესაბამისად. კვლევაში მონაწილე ყველა ქალმა განაცხადა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა.

კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი:

ყველა მონაცემი გაანალიზდა SAS/STAT® პროგრამული უზრუნველყოფის 9.4 ვერსიის გამოყენებით. P-ის მნიშვნელობა <0.05 ჩაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

ყველა ტესტის ან ტესტების კომბინაციის ჩატარება შეფასდა მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, დადებითი და უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობის (PPV და NPV) 95% CI-ებთან ერთად გამოთვლით უილსონის ქულების მეთოდით. ეს ანალიზი ჩატარდა დაავადების ზღურბლისთვის CIN2+ მთელი საკვლევი პოპულაციისთვის.

მგრძნობელობა = $\frac{\text{ქეშმარიტად დადებითი}}{\text{დაავადებაზე დადებითი}}$

სპეციფიკურობა = $\frac{\text{ქეშმარიტად უარყოფითი}}{\text{დაავადებაზე უარყოფითი}}$

PPV = $\frac{\text{ქეშმარიტად დადებითი}}{\text{ტესტით დადებითი}}$

NPV = $\frac{\text{ქეშმარიტად უარყოფითი}}{\text{ტესტით უარყოფითი}}$

თითოეული დიაგნოსტიკური მეთოდის შესაძლებლობა CIN2+ დაავადებების მქონე ადამიანების ზუსტად იდენტიფიცირებისთვის შეფასდა მიმღები-ოპერაციული მახასიათებლის (ROC) მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის გამოთვლით ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელის გამოყენებით. მოდელი მოიცავდა მორფოლოგიურ ტესტზე დაფუძნებულ CIN2+ დაავადებას, როგორც დამოკიდებულ ცვლადს ოთხი განსხვავებული დიაგნოსტიკური მეთოდით, რომელიც ჩართული იყო განმარტებითი ცვლადების სახით: 1) HPV სქემა N2, 2) მხოლოდ HPV, 3) LBC Pap და 4) ტრადიციული Pap.

გამოითვალა HPV გენოტიპის 16 და/ან 18-ის პრევალენტობა, Pap-ის პათოლოგიური შედეგები და საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია CIN2+. პრევალენტობა 95%-იანი ნდობის ინტერვალებით გამოთვლილი იქნა ზუსტი ბინომიალური მიდგომის გამოყენებით. ბივარიანტული შედარებები ტესტირებული იქნა პირსონის -კვადრატის ან ფიშერის ზუსტი ტესტების გამოყენებით. პუასონის რეგრესიის მოდელი მძლავრი ვარიანტული შეფასებით

გამოყენებული იქნა HPV-სა და Pap-ტესტის შორის კავშირის შესაფასებლად $\geq$ CIN2 დაავადების არსებობისას.

კვლევაში ჩართული 1000 ქალიდან Roche Cell Collection Medium ფლაკონი ორ შემთხვევაში დაზიანდა და ამოღებული იყო კვლევიდან. საბოლოოდ კვლევის მონაწილეთა რაოდენობა იყო 998 ქალი. კვლევის მონაწილეთა საშუალო ასაკი იყო 43.3 წელი (IQR: 37-49, წელი). 998 ქალიდან HPV ტესტირებამ გამოავლინა 113 დადებითი შემთხვევა (11.3%): 33 შემთხვევა (3.3%) მხოლოდ HPV 16 და 18 დადებითი, ან სხვა ტიპებთან კომბინაციაში, და 80 შემთხვევა (8.0%) HPV-დადებითი სხვა ტესტები. 872 ქალში (87.4%) HPV ტესტი იყო უარყოფითი, და 13 ქალში (1.3%) ტესტი იყო არაადექვატური.

ტრადიციულმა ციტოლოგიამ გამოავლინა 110 პათოლოგიური შედეგი (შემთხვევების 11%): ASCUS-55 (5.5%), LSIL-44 (4.4%), AGC -5 (0.5%) და HSIL-6 (0.6%) შემთხვევა.

მთლიანობაში, ჩატარდა 211 კოლპოსკოპია და 87 ბიოფსიის პროცედურა, და იდენტიფიცირდა <CIN2-ის 71 შემთხვევა და CIN2+-ის 13 შემთხვევა (შეესაბამება ქალების საერთო რაოდენობის 7.1% და 1.3%-ს).

LBC ჩატარდა 224 შემთხვევაში: 208 შემთხვევა ტრადიციული ციტოლოგიის ან HPV ტესტის დადებითი შედეგისას (95 შემთხვევა ატიპური ტრადიციული Pap, 98 დადებითი HPV შემთხვევა, 15 დადებითი იყო ორივეს- Pap და HPV-ს შედეგები) და 16 შემთხვევა საკონტროლო ჯგუფში (უარყოფითი ციტოლოგიის და HPV ტესტების შემთხვევები). LBC-მ აღმოაჩინა 95 (42.2%) პათოლოგიური შედეგი: ASCUS- 54 (24.1%), LSIL-37 (16.5%), ASC-H-2 (0.9%) და HSIL-2 (0.9%) შემთხვევები (ცხრილი N8).

ბიოფსია ჩატარდა 84 ქალს. ამ ქალებს შორის 72-ს ჰქონდა ჩატარებული LBC; 83-ს ჰქონდა ჩატარებული HPV ტესტი და ყველას ჰქონდა ჩატარებული ტრადიციული Pap ტესტი ვალიდური შედეგებით. კოლპოსკოპიაზე მიმართვების რაოდენობა N1 სქემის შემთხვევაში იყო 110 (ტრადიციული Pap-ტესტის პათოლოგიური შედეგების ყველა შემთხვევა) და N2 სქემის შემთხვევაში – 68 (ყველა შემთხვევა დადებითი HPV16 და 18 (33) და დამატებით დადებითი HPV სხვა ტიპების ტესტები პათოლოგიური LBC Pap შედეგებით (35)).

ტრადიციული Pap ტესტის შედეგი			HPV ტესტის შედეგი			ბიოფსიის შედეგი			LBC Pap ტესტის შედეგი		
შედეგის ინტერპრეტაცია	Pap ტესტის შედეგი	N	შედეგის ინტერპრეტაცია	HPV ტესტის შედეგი	N	შედეგის ინტერპრეტაცია	ბიოფსიის შედეგი	N	შედეგის ინტერპრეტაცია	LBC ტესტის შედეგი	N
Pap დადებითი	HSIL (CIN2, CIN3, CIS)	6	HPV 16/18	HPV16	15	დავადადგმა არ არის (<CIN2)	CIN არხში	1	LBC Pap დადებითი	ASC-H	2
	AGUS	5		HPV16, HPV სხვა	9		CIN1	40		ASCUS	54
	LSIL	44		HPV18	5		კერატოზი	1		HSIL	2
	ASC-US	55		HPV18, HPV სხვ	4		დისპლაზია არ არის	29		LSIL	37
Pap უარყოფითი	NILM	884	12 სხვა HPV	HPV სხვა	80	დავადადგმა (>CIN2)	CIN2	10	LBC Pap უარყოფითი	NILM	112
არაადაეკვატური	არაადაეკვატური	4	HPV უარყოფითი	HPV უარყოფითი	872	CIN3	3	არაადაეკვატური	არაადაეკვატური	17	
			არაადაეკვატური	არაადაეკვატური	13	არაადაეკვატური	3	არ ჩატარებულა	არ ჩატარებულა	774	
	N/A (არ ჩატარებულა)		(არ ჩატარებულა)								
	სულ	998		სულ	998		სულ	998		სულ	998

ცხრილი N8. ტრადიციულ Pap ტესტის, HPV ტესტის, ბიოფსიისა და LBC Pap ტესტის შედეგები

HPV	LBC	ბიოფსიის შედეგი		სულ
		უარყოფითი (<CIN2)	დადებითი (≥CIN2)	
HPV16/18	უარყოფითი	4	5	9
HPV16/18	დადებითი	3	3	6
სხვა	არაადეკვატური	3	0	3
სხვა	უარყოფითი	19	2	21
სხვა	დადებითი	12	2	14
უარყოფითი	არაადეკვატური	3	0	3
უარყოფითი	უარყოფითი	10	1	11
უარყოფითი	-	6	0	6
უარყოფითი	დადებითი	10	0	10
არაადეკვატური	დადებითი	1	0	1
სულ		71	13	84

ცხრილი 9. ბიოფსიის შედეგები HPV ტესტის შედეგისა და LBC Pap ტესტის შედეგის მიხედვით

ცალკე ტრადიციული Pap-ტესტისთვის (სქემა N1), HPV ტესტისთვის HPV 16/18 გენოტიპირებით და LBC Pap-ის ტრიაჟით (სქემა N2), მხოლოდ HPV ტესტისთვის და LBC Pap ტესტისთვის გამოითვალა მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, დადებითი პროგნოზული მნიშვნელობის (PPV) და უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობის მაჩვენებლები (NPV) და 95% CI-ის შეფასებით Wilson-ის ქულების მეთოდის გამოყენებით.

	ტრადიციული Pap ტესტი			HPV 16/18 HPV 16/18 გენოტიპირება LBC Pap-ის რეფლექსით			მხოლოდ HPV ტესტი			LBC Pap ტესტი		
	ბიოფსიის შედეგი			ბიოფსიის შედეგი			ბიოფსიის შედეგი			ბიოფსიის შედეგი		
	დაავადება არ არის ($<CIN2$)	დაავადება ($\geq CIN2$)	სულ	დაავადება არ არის ($<CIN2$)	დაავადება ($\geq CIN2$)	სულ	დაავადება არ არის ($<CIN2$)	Disease ($\geq CIN2$)	Total	დაავადება არ არის ($<CIN2$)	დაავადება ($\geq CIN2$)	სულ
უარყოფითი	41	9	50	48	3	51	29	1	30	33	8	41
დადებითი	30	4	34	19	10	29	41	12	53	26	5	31
სულ	71	13	84	67	13	80	70	13	83	59	13	72
მგრძნობელობა (95% CI)	30.77% (12.68%, 57.63%)			76.92% (49.74%, 91.82%)			92.31% (66.69%, 98.63%)			38.46% (12.02%, 64.91%)		
სპეციფიკურობა (95% CI)	57.75% (46.15%, 68.55%)			71.64% (59.91%, 81.03%)			41.43% (30.63%, 53.12%)			55.93% (43.26%, 68.60%)		
PPV (95% CI)	11.76% (4.67%, 26.62%)			34.48% (19.94%, 52.65%)			22.64% (13.45%, 35.53%)			16.13% (3.18%, 29.08%)		
NPV (95% CI)	82.00% (69.20%, 90.23%)			94.12% (84.08%, 97.98%)			96.67% (83.33%, 99.41%)			80.49% (68.36%, 92.62%)		

ცხრილი N10. ტრადიციული Pap-ტესტი, HPV 16/18 გენოტიპირება LBC Pap-ის ტრიაჟით, მხოლოდ HPV ტესტის და LBC Pap ტესტის მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, PPV და NPV მაჩვენებლები (95% CI) გამოთვლით Wilson-ის ქულების მეთოდის გამოყენებით

კვლევაში შედარდა სამედიკინოს ექლის კიბოს აღმოჩენის ოთხი განსხვავებული სკრინინგის მეთოდის დიაგნოსტიკური ეფექტურობა. მგრძნობელობის განხილვისას, მხოლოდ HPV ტესტს ჰქონდა ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა (92.31%), მას მოჰყვებოდა HPV ტესტი HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით (76.92%), ხოლო ტრადიციულ Pap ტესტს ჰქონდა ყველაზე დაბალი მგრძნობელობა (30.77%). სპეციფიკურობის მხრივ, HPV ტესტს HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) ჰქონდა ყველაზე მაღალი

სპეციფიკურობა (71.64%), ხოლო მხოლოდ HPV ტესტს ჰქონდა ყველაზე დაბალი სპეციფიკურობა (41.43%). PPV-ს განხილვისას, ყველაზე მაღალი PPV დაფიქსირდა HPV ტესტით HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) (34.48%), ხოლო ტრადიციულ Pap ტესტს ჰქონდა ყველაზე დაბალი PPV (11.76%). NPV-სთვის, მხოლოდ HPV ტესტს ჰქონდა ყველაზე მაღალი NPV (96.67%), ხოლო LBC Pap ტესტს ჰქონდა ყველაზე დაბალი NPV (80.49%).

შედეგების ანალიზი

HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით აჩვენა უფრო მაღალი მგრძნობელობა (76.92%), სპეციფიკურობა (71.64%) და PPV (34.48%) ტრადიციულ PAP ტესტთან შედარებით ($p < 0.05$). NPV ასევე იყო მაღალი HPV ტესტის დროს (94.12%). მხოლოდ HPV ტესტს ჰქონდა ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა (92.31%) და NPV (96.67%), მაგრამ უფრო დაბალი სპეციფიკურობა (41.43%) და PPV (22.64%), ვიდრე HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით ($p < 0.05$).

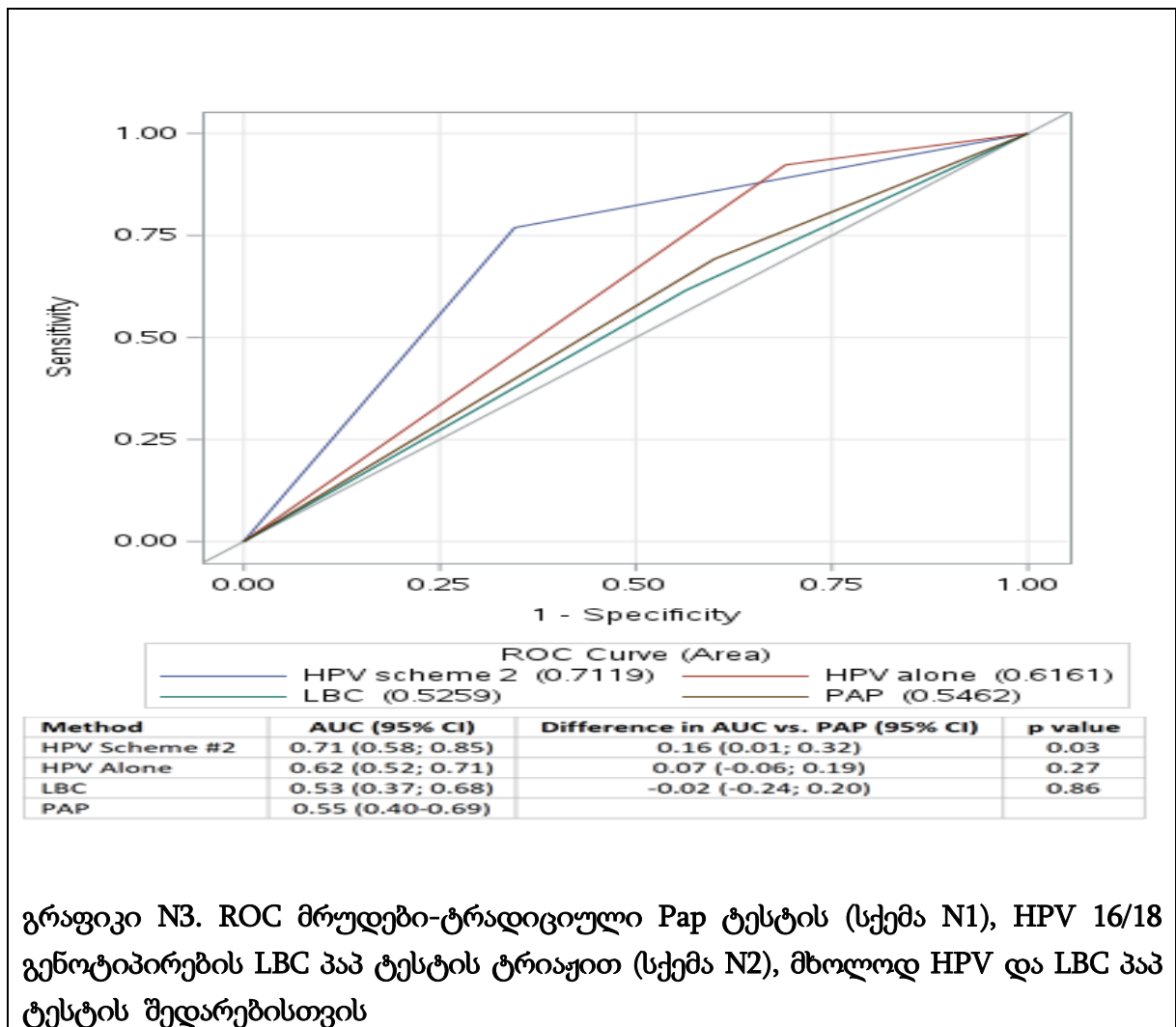
AUC-ების შედარებისას, მხოლოდ HPV ტესტმა HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ტრადიციულ PAP ტესტთან შედარებით (0,71 შედარებით 0,55-თან, $p=0,03$) და AUC 0,71 მაღალი ციფრები (95% CI: 0.58; 0.85), რაც მიუთითებს, რომ HPV ტესტირება HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით სკრინინგის უფრო საიმედო მეთოდია CIN2+ დაავადების გამოსავლენად და საშვილოსნოს ყელის კიბოს პრევენციისათვის, ვიდრე სკრინინგის სხვა მეთოდები.

ROC მრუდის ანალიზი

მრუდის ქვეშ ფართობი (AUC) 95% სანდოობის ინტერვალებთან ერთად (CI) გამოითვალა თითოეული მეთოდის პროგნოზული შესაძლებლობის დასადგენად CIN2+ დაავადების ზუსტი დიაგნოსტიკისთვის. შედეგებმა აჩვენა, რომ AUC რჩებოდა 0.50-ზე მაღალზე ზემოთ მხოლოდ HPV-ზე დაფუძნებული დიაგნოსტიკური მეთოდებისთვის. კონკრეტულად, AUC HPV N 2 სქემისთვის იყო 0.71 (95% CI: 0.58; 0.85) ხოლო AUC მხოლოდ HPV-სთვის იყო 0.62 (95% CI: 0.52; 0.71), რაც მიუთითებს

ამ მეთოდების კარგ პროგნოზულ შესაძლებლობაზე. ამის საპირისპიროდ, AUC Pap და LBC მეთოდებისთვის იყო 0.55 (95% CI: 0.40; 0.69) და 0.53 (95% CI: 0.37; 0.68), შესაბამისად, მათი ქვედა 95% სანდოობის ზღვრები ჩამოვიდა 0.50-ზე დაბლა, რაც მიუთითებს უფრო დაბალ სიზუსტეზე HPV-ზე დამყარებულ მეთოდებთან შედარებით.

თუმცა, AUC-ების შედარებისას, მხოლოდ HPV სქემა N2 აჩვენებდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვან განსხვავებას ტრადიციულ Pap-თან შედარებით (0.71 შედარებით 0.55-თან, $p=0.03$). არ დაფიქსირებულა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები მხოლოდ HPV-ს და ტრადიციულ Pap-სა, და LBC Pap-სა და ტრადიციულ Pap-ს შორის (გრაფიკი N3). გარდა ამისა, არ დაფიქსირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები HPV სქემა N2 -სა (AUC 0.71) და მხოლოდ HPV -ს შორის (AUC 0.62).



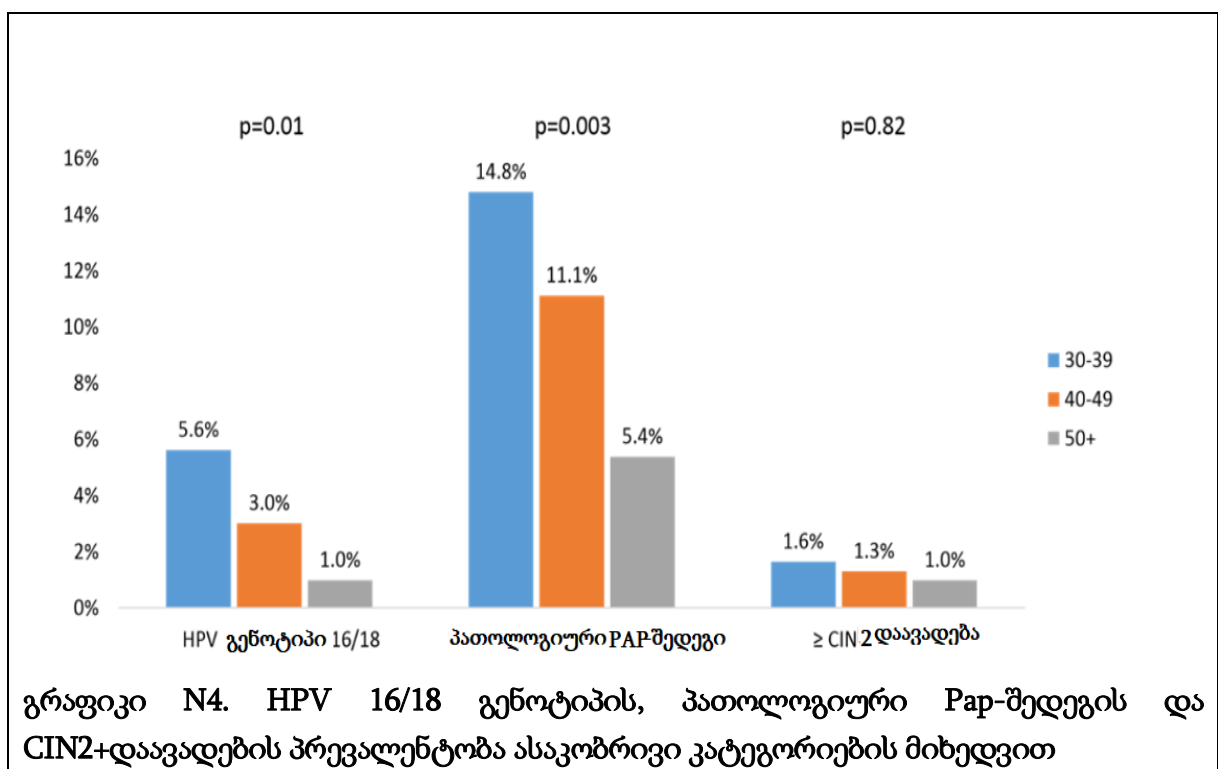
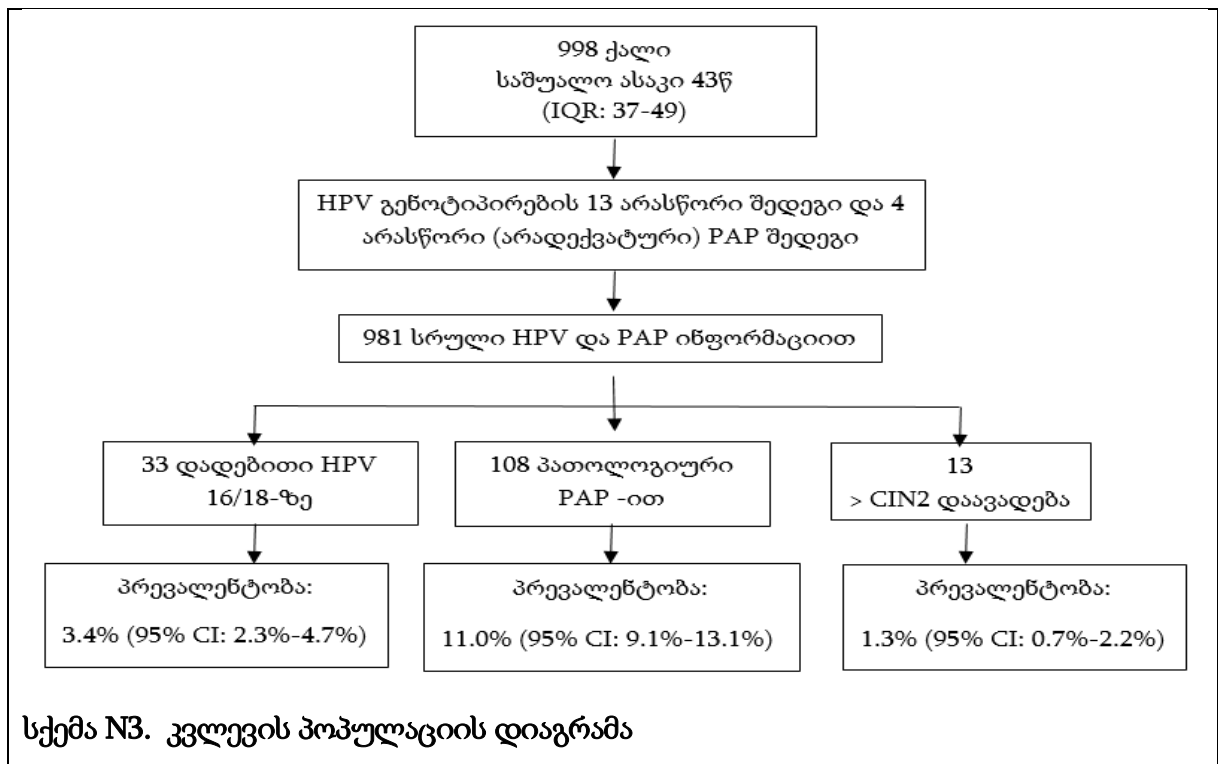
პრევალენტობის შეფასება

ფლაკონების დაზიანების გამო 2 ქალის გამოთიშვის შემდგომ, კვლევაში დარჩენილი 998 ქალიდან (საშუალო ასაკი 43, IQR: 37-49, წელი) 13 (1.3%) ქალს ჰქონდა HPV ტესტის არაადეკვატური შედეგი, ხოლო 4 (0.4%) ქალს ჰქონდა არაადეკვატური Pap-ტესტი და, შესაბამისად, ისინი გამორიცხული იყვნენ შემდგომი ანალიზიდან (სქემა N3).

სრული მონაცემების მქონე 981 ქალს შორის Hr-HPV ტესტის პრევალენტობა იყო 11.3% და მათ შორის HPV 16/18 გენოტიპი იყო 3.4% (95% CI: 2.3%-4.7%), ნებისმიერი პათოლოგიური Pap- შედეგის პრევალენტობა (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC) იყო 11.0% (95% CI: 9.1%-13.1%), და $\geq$ CIN2 დაავადებების - 1.3% (95% CI: 0.7%-2.2%) (სქემა N3).

ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით სტრატეგიკაციამ გამოავლინა ასაკზე დამოკიდებული ურთიერთობა: HPV - ის უფრო მაღალი გავრცელება დაფიქსირდა 30-39 წლის ქალებში, ხოლო 40-49 და 50+ წლის ასაკობრივ ჯგუფებში შემცირება. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში აღინიშნა HPV 16/18 გენოტიპის ($p=0.01$) და პათოლოგიური Pap-ტესტის შედეგისათვის ($p=0.003$), მაგრამ არა CIN2+ დაავადებისთვის ($p=0.82$) (გრაფიკი N5). პუასონის რეგრესიის მოდელი გამოყენებული იქნა HPV გენოტიპირებისა და Pap - ტესტირების შედეგების კავშირის დასადგენად CIN2+დაავადების არსებობისას. ანალიზმა აჩვენა, რომ HPV 16/18 გენოტიპი იყო CIN2+ დაავადების ძლიერი პროგნოზული ფაქტორი პრევალენტობის კოეფიციენტით (PR) 49.90 (95% CI: 18.45-134.92, $p<0.0001$).

Pap-ტესტის პათოლოგიურმა შედეგმა აჩვენა მნიშვნელოვანი კავშირი ერთ-ვარიანტულ ანალიზში, (PR 3.59, 95% CI: 1.13-11.47, $p=0.03$), მაგრამ არა მრავალ-ვარიანტულ მოდელში (PR 3.55, 95% CI: 0.94-13.43, $p=0.06$). კავშირი არ იქნა აღმოჩენილი ასაკსა და CIN2+ დაავადებას შორის არც ერთ-ვარიანტულ და არც მრავალ-ვარიანტულ მოდელებში.



ერთ-ვარიანტული მოდელი			მრავალ-ვარიანტული მოდელი	
	პრევალენტობის კოეფიციენტი (95% CI)	p მნიშვნელობა	პრევალენტობის კოეფიციენტი (95% CI)	p მნიშვნელობა
HPV				
გენოტიპი 16/18	45.96 (15.89-132.94)	<0.0001	49.90 (18.45-134.92)	<0.0001
არა-გენოტიპი 16/18	1		1	
Pap				
პათოლოგიური Pap	3.59 (1.13-11.47)	0.03	3.55 (0.94-13.43)	0.06
ნორმალური Pap	1		1	
ასაკობრივი კატეგორიები				
30-39	1.72 (0.34-8.77)	0.52	0.56 (0.10-3.26)	0.51
40-49	1.34 (0.27-6.58)	0.72	0.65 (0.11-3.98)	0.65
50-59	1		1	

ცხრილი N11. CIN2+დაავადების არსებობასთან დაკავშირებული ფაქტორები

დისკუსია

ამ კვლევაში ჩვენ შევადარეთ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ორი მოდელის ეფექტურობა, კერძოდ, პირველადი Pap-ტესტი და hrHPV ტესტი. ჩვენი კვლევა იძლევა მყარ მტკიცებულებას, რომ HPV ტესტირება სკრინინგის უფრო საიმედო მეთოდია, ვიდრე ციტოლოგია CIN2+-ის გამოვლენისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს პროფილაქტიკისთვის. ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ CIN2+ აღმოჩენა იყო 3-ჯერ მაღალი მხოლოდ HPV ტესტით და 2.5-ჯერ მაღალი HPV ტესტით HPV16/18 გენოტიპირებითა და LBC ტრიაჟით (შეესაბამება 12 და 10 CIN2+ შემთხვევა) (ტრადიციულ Pap ნაცხთან შედარებით (CIN2+-ის 4 შემთხვევა). ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ CIN2+-ის 13 შემთხვევიდან ტრადიციული Pap ნაცხით გამორჩენილი იქნა CIN2+-ის 9 შემთხვევა, და მხოლოდ HPV ტესტით გამორჩენილი

იქნა მხოლოდ ერთი შემთხვევა, ხოლო HPV ტესტით HPV16/18 გენოტიპირებითა და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) გამორჩენილი იქნა CIN2+-ის მხოლოდ ორი შემთხვევა. აქედან გამომდინარე, ჩვენი შედეგები აჩვენებს, რომ HPV ტესტსა და HPV ტესტს LBC ტრიაჟით აქვს მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი მგრძნობელობა, ვიდრე ტრადიციულ Pap-ტესტს, რაც შესაბამისობაშია ადრინდელ მონაცემებთან (Pesic et al., 2019).

მას შემდეგ, რაც აღმოჩნდა, რომ HPV ინფექცია არის სეკ-ს მთავარი მიზეზი (Walboomers et al., 1999), მოხდა მნიშვნელოვანი წინსვლა კიბოსწინარე დაზიანებების ადრეულ დიაგნოსტიკაში. თავდაპირველად, HPV ტესტი გამოიყენებოდა როგორც ტრიაჟის ტესტი ASCUS და LSIL ატიპიისთვის ციტოლოგიურ სკრინინგში. მოგვიანებით, ის გახდა ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ HPV-ის არარსებობის დამადასტურებელი ტესტი, და ამჟამად HPV ტესტირება არის დამტკიცებული როგორც ზუსტი მეთოდი საშვილოსნოს ყელის პირველადი კიბოს სკრინინგისთვის. ის შეიძლება გამოყენებული იქნას ციტოლოგიასთან ერთად, კო-ტესტის სახით (Saslow et al., 2012) ან როგორც დამოუკიდებელი ტესტი (Sankaranarayanan et al., 2009)(Kitchener et al., 2009) (Arbyn et al., 2012). თუმცა, ცრუ დადებითი შედეგების მაღალი ინციდენტობა მთავარი სუსტი მხარეა, რადგანაც Hr-HPV ინფექციების უმეტესობა გარდამავალია და არ იწვევს დაავადებას (Rijkaart et al., 2012)(Ronco et al., 2010).

ამის დასაძლევად, HPV (+) შემთხვევები საჭიროებენ შემდგომ ტრიაჟს, რათა მოხდეს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარების განსაკუთრებით მაღალი რისკის მქონე ქალების იდენტიფიცირება. მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ერთ-ერთი ვარიანტია ციტოლოგია, სადაც მხოლოდ ASCUS+ შემთხვევებს აგზავნიან კოლპოსკოპიაზე. ეს ალგორითმი გამოიყენება რამდენიმე ქვეყნის ეროვნულ გაიდლაინებში, ნიდერლანდების, ავსტრალიის, თურქეთის, დანიისა და ფინეთის ჩათვლით (Kyrgiou et al., 2020)(Gultekin et al., 2018) (Hawkes, 2018)(J. Bonde et al., 2022)(Nygård et al., 2022)(Aitken et al., 2019b).

კიდევ ერთი ვარიანტია HPV გენოტიპირება, რადგანაც HPV16-ით და/ან HPV18-ით ინფიცირებულ ქალებს უფრო მეტად უვითარდებათ CIN2+ დაზიანებები, ვიდრე სხვა მაღალი რისკის გენოტიპებით ინფიცირებულებს (Bulk et

al., 2007). ერთ-ერთი ვარაუდია, რომ ქალები, რომლებსაც აქვთ ინფექცია ყველაზე მაღალი რისკის ტიპებით (როგორიცაა HPV 16 ან 18) შეიძლება დაუყოვნებლივ გაიგზავნონ კოლპოსკოპიაზე, ხოლო სხვები განმეორებით გამოიძახონ სკრინინგის რეგულარული ინტერვალებით (Castle et al., 2011b)(Castle et al., 2011a)(Wright et al., 2011).

პოპულაციაზე დაფუძნებულ ფინურ კვლევაში, HPV 16-ზე გენოტიპირებამ უფრო წარმატებით გამოავლინა ქალები CIN3+-ით, ვიდრე ციტოლოგიურმა ტრიაჟმა LSIL+-ის ზღურბლით(Leinonen et al., 2013). პორტლანდის მასშტაბური კაისერის კოჰორტული კვლევის მიხედვით, CIN 3 ან უფრო მაღალი ხარისხის დაზიანების 10-წლიანი კუმულაციური ალბათობა იყო 17.2% HPV16+ ქალებისთვის და 13.6% HPV18+ ქალებისთვის, მაგრამ მხოლოდ 3.0% მაღალი რისკის HPV-ზე დადებითი და HPV16 ან HPV18-ზე უარყოფითი ქალებისთვის (Khan et al., 2005). 2015 წელს ამერიკელმა ექსპერტებმა გამოაქვეყნეს დროებითი კლინიკური გაიდლაინები, რომელიც ეფუძნება პირველად HPV ტესტს ტრიაჟით HPV-დადებითი ქალების HPV 16 და 18 გენოტიპირებისა და რეფლექსური ციტოლოგიის კომბინაციის გამოყენებით ქალებისთვის, რომლებიც დადებითი არიან 12 სხვა Hr-HPV გენოტიპის მიმართ(Huh et al., 2015).

მთლიანობაში HPV ტესტირებამ მოახდინა რევოლუცია საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგში და აქვს პოტენციალი ძლიერ შეამციროს საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობა და სიკვდილიანობა. თუმცა, ჯერ კიდევ არსებობს კვლევების გაგრძელების აუცილებლობა სკრინინგის ალგორითმების ოპტიმიზაციისთვის, HPV-დადებითი ქალების ტრიაჟის სტრატეგიების ჩათვლით, რათა უზრუნველყოფილი იქნას სკრინინგის სარგებელის მაქსიმალურად გაზრდა და არასაჭირო დიაგნოსტიკური პროცედურების ზიანის მინიმუმამდე დაყვანა.

2014 წლის აპრილში მოლუკულები სისტემების კორპორაციის „ROCHE“-ის (ფლესანტონი, კალიფორნია), მიერ მოწოდებული Cobas HPV ტესტი, რომელიც აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციამ დაამტკიცა (FDA), როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის დამოუკიდებელი მეთოდი. მასშტაბური ATHENA კვლევის მიხედვით (Castle et al., 2011b)(Wright et al., 2012) ტესტის ეფექტურობა ანალოგიური იყო Hybrid Capture 2 HPV ტესტთან. მრავალრიცხოვანმა

კვლევებმა დაამტკიცა, რომ Cobas 4800 HPV ტესტი მუდმივად აჩვენებს არანაკლებ სიზუსტეს, ვიდრე სტანდარტული ტესტები, და ასევე მაღალი იყო შიდა-ლაბორატორიული და ლაბორატორიებს შორის თანხვედრა (Wright et al., 2012)(Heideman et al., 2011)(Lloveras et al., 2013)(Ejegod et al., 2020)(Agorastos et al., 2015a).

Cobas 4800 HPV ტესტის მგრძნობელობის დიაპაზონი CIN2+ დაავადებების გამოვლენისთვის 88%-დან 100%-მდეა სხვადასხვა წყაროს (Wright et al., 2012) (Heideman et al., 2011)(Lloveras et al., 2013)(Ejegod et al., 2020)(Agorastos et al., 2015a)(X. Zhao et al., 2018)მიხედვით. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა მგრძნობელობა 92.3%. თუმცა, მხოლოდ HPV ტესტის, როგორც დიაგნოსტიკური მეთოდის სპეციფიკურობა ჩვენს კვლევაში (41.4%) უფრო დაბალი იყო ვიდრე სხვა კვლევებში (Castle et al., 2011a) (Heideman et al., 2011) (Lloveras et al., 2013)(Ejegod et al., 2020) (Agorastos et al., 2015a)(X. Zhao et al., 2018). ეს დაბალი სპეციფიკურობა მიუთითებს იმაზე, რომ მხოლოდ HPV ტესტმა შეიძლება გამოიწვიოს ცრუ დადებითი შედეგების დიდი რაოდენობა და გამოიწვიოს არასაჭირო სამედიცინო ჩარევები. HPV ტესტის სპეციფიკურობა HPV16/18 გენოტიპირებითა და LBC ტრიაჟით ჩვენს კვლევაში იყო 71.6%, რაც იმედის მომცემია და ნიშნავს, რომ ის უკეთესად შეეფერება ჯანმრთელი ქალების იდენტიფიცირებას და იწვევს ნაკლებ ჰიპერდიაგნოსტიკას. თუმცა, ეს შედეგი ასევე უფრო დაბალი იყო, ვიდრე Wu Q-ს (2017) (Wu et al., 2017)კვლევაში, რომელმაც შეაფასა ტესტების იგივე კომბინაციის ეფექტურობა (სტრატეგია #4 კვლევაში), და დაადგინა სპეციფიკურობა 96.8%. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ჩვენს კვლევაში უფრო დაბალი სპეციფიკურობის შედეგებზე შეიძლება გავლენა მოახდინა ნიმუშის ხარისხმა. ჩვენს კვლევაში HPV ტესტი ჩატარდა ციტოლოგიური სკრინინგის შემდეგ, რასაც პოტენციურად შესაძლოა გამოეწვია სისხლდენა, განსაკუთრებით ვაგინალური ინფექციისა და ცერვიციტის არსებობისას და ამას შეიძლება შეემცირებინა HPV ტესტის სიზუსტე. კიდევ ერთი ფაქტორი, რომელიც შეიძლება აისახოს HPV ტესტის ეფექტურობის სხვადასხვა მახასიათებლებზე, არის ის ფაქტი, რომ კოლპოსკოპია არ ჩატარებულა ჩვენს პროგრამაში ციტოლოგიურად ნორმალურ და HPV-უარყოფით პოპულაციაში, ხოლო კოლპოსკოპიის ნორმალური დასკვნების შემთხვევაში, ჩვენ არ ჩავგიტარებია რანდომული „ბრმა“ ბიოფსია. ამას

შეიძლება გამოეწვია დაზიანებების ნაწილობრივი ჰიპოდიაგნოსტიკა. ცნობილია, რომ კოლპოსკოპიის სუბიექტურობამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს კოლპოსკოპიის დიაგნოზზე და ბიოფსიის ნიმუშის აღებაზე.

რაც შეეხება ციტოლოგიური ტესტის ეფექტურობას, როგორც ტრადიციულმა, ასევე LBC Pap —ტესტმა აჩვენა მგრძნობელობის დაბალი მაჩვენებლები - 30.77% და 38.46%, შესაბამისად. Pap ტესტის სიზუსტე დიდად არის დამოკიდებული ციტოლოგების ტრენინგსა და გამოცდილებაზე, ასევე სამუშაო ადგილის ინფრასტრუქტურაზე. ტრადიციულ Pap ტესტის მგრძნობელობა CIN2+ დაზიანებების გამოვლენის ფართოდ განსხვავდება მთელს მსოფლიოში, მაჩვენებელი საკმაოდ დაბალია -20% გერმანიაში, 22% ჩილეში, 47% ინდონეზიაში, 63% კოსტა რიკაში და 77% დიდ ბრიტანეთში (Ferreccio et al., 2013)(Gravitt et al., 2010)(Ferreccio et al., 2003)(Cuzick et al., 2003). LBC Pap ტესტის მგრძნობელობა ჩვენს კვლევაში უფრო დაბალია, ვიდრე სხვა კვლევებში, სადაც მგრძნობელობა ცვალებადობს 50%-დან 94%-მდე (Agorastos et al., 2015a)(Chatzistamatiou et al., 2017)(Hovland et al., 2010) (Pankaj et al., 2018). ჩვენს კვლევაში ციტოლოგიური ტესტების სპეციფიკურობა ასევე განსხვავდება სხვა ავტორების დასკვნებისაგან, შესაბამისად მისი მაჩვენებლებია 57.75% და 55.93% ტრადიციული და LBC Pap ტესტებისთვის. ტრადიციული Pap ტესტის გაერთიანებული სპეციფიკურობა 16 კვლევის საფუძველზე არის 96.28%, ხოლო LBC Pap-ისთვის 15 კვლევის საფუძველზე არის 91.85% Koliopoulos G and al.-ის სისტემატური ლიტერატურული მიმოხილვის თანახმად (Koliopoulos et al., 2017b). ჩვენს კვლევაში სპეციფიკურობის დაბალი შედეგები შეიძლება აიხსნას ცრუ დადებითი Pap შედეგების, განსაკუთრებით ASCUS და LSIL მაღალი სიხშირით. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ HPV ტესტირებისა და ციტოლოგიური ტესტირების სიზუსტეზე შეიძლება გავლენა იქონიოს სხვადასხვა ფაქტორებმა, მათ შორის აღებული ნიმუშის ხარისხმა, სამედიცინო მომსახურების პროვაიდერის გამოცდილებამ და გამოყენებულმა დიაგნოსტიკურმა კრიტერიუმებმა. აქედან გამომდინარე, გადამწყვეტია ამ ტესტების შედეგების ინტერპრეტაცია სხვა კლინიკური და ჰისტოლოგიური აღმოჩენების კონტექსტში ცრუ დადებითი და ცრუ უარყოფითი შედეგების რისკის შესამცირებლად.

როდესაც შევადარეთ ჩვენი შედეგები დადებითი პროგნოზული მნიშვნელობის (PPV) მხრივ CIN2+-ის გამოვლენისთვის მხოლოდ HPV ტესტის გამოყენებით (22.64%) სხვა კვლევების შედეგებს, აღმოვაჩინეთ, რომ ჩვენი შედეგები უფრო მაღალი იყო ვიდრე Agorastos (9.9%) და Castle PE (10.9%)-ით მიღებული, მაგრამ თითქმის იდენტური იყო Zhao X-ის მიერ მიღებული შედეგების. (Zhao et al., 2018) (El-Zein et al., 2019). HPV ტესტის HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟის გამოყენებისას, ჩვენი PPV შედეგი - 34.48% ანალოგიური იყო Agorastos-ის მიერ მიღებული 32.4%-ის, მაგრამ უფრო მაღალია ვიდრე Wu Q კვლევაში - 23.9% (Agorastos et al., 2015a) (Wu et al., 2017).

ტრადიციული ციტოლოგიის შედეგების PPV მერყეობდა 7.7%-დან 50%-მდე სხვადასხვა კვლევებში და ჩვენს მიერ დაფიქსირებული 11.76% ხვდებოდა ამ დიაპაზონში (Ferrecchio et al., 2013)(Gravitt et al., 2010) (Ferrecchio et al., 2003). ანალოგიურად, LBC ციტოლოგიური შედეგების PPV მერყეობდა 8.5%-დან 55%-მდე სხვადასხვა კვლევებში და ჩვენი კვლევის PPV შედეგი კვლავ ხვდებოდა ამ დიაპაზონში (Ferrecchio et al., 2003) (Castle et al., 2011a) (Chatzistamatiou et al., 2017) (Agorastos et al., 2015a)(Hovland et al., 2010).

მთლიანობაში, მაღალი PPV მაჩვენებელია იმისა, რომ დადებითი ტესტის შედეგი უფრო მეტად, სავარაუდოდ, მიუთითებს დაავადების არსებობაზე, რაც დაგეხმარებათ თავიდან აიცილოთ არასაჭირო დიაგნოსტიკური ტესტები ან ცრუ დადებითი შედეგების მკურნალობა. ამ თვალსაზრისით, ჩვენს კვლევაში HPV ტესტი HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) უფრო პრიორიტეტულია სხვა სკრინინგულ ტესტებთან შედარებით. თუმცა, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ PPV-ზე გავლენას ახდენს რამდენიმე ფაქტორი, მათ შორის დაავადების პრევალენტობა, ტესტის სიზუსტე და პაციენტის პოპულაციური მახასიათებლები და ის არ უნდა იქნას გამოყენებული, როგორც ერთადერთი კრიტერიუმი სკრინინგის ტესტის შერჩევისას.

სკრინინგის ტესტის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელია მისი უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობა (NPV), რომელიც მაჩვენებელია იმისა, რომ ტესტის უარყოფითი შედეგი უფრო მეტად სავარაუდოდ მიუთითებს დაავადების არარსებობაზე. ამან შეიძლება დაარწმუნოს პაციენტები და ჯანდაცვის

პროვაიდერები, რომ შემდგომი დიაგნოსტიკური ტესტირება ან მკურნალობა შეიძლება საჭირო არ იყოს. ჩვენს კვლევაში, NPV მხოლოდ HPV ტესტის გამოყენებით CIN2+-ის გამოვლენისთვის იყო 96.67%, რაც უფრო დაბალია, ვიდრე სხვა კვლევების დასკვნები, როგორიცაა Castle PE 2011 (98.8%), (X. Zhao et al., 2018) Zhao X, 2018 (99.7%) და (Agorastos et al., 2015a) Agorastos 2015 (100%) (Castle et al., 2011b) (X. Zhao et al., 2018) (Agorastos et al., 2015b). ანალოგიურად, HPV ტესტის HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით NPV ჩვენს კვლევაში იყო 94.12%, რაც დაბალია Wu Q-ის მიერ ჩატარებულ კვლევასთან შედარებით (99.7%) (Wu et al., 2017). რაც შეეხება ციტოლოგიურ ტესტირებას, ჩვენს კვლევაში ტრადიციული ციტოლოგიის NPV-ის შედეგი იყო 82.00%, რაც უფრო დაბალია, ვიდრე დაფიქსირებული სხვა ავტორების მიერ, როგორებიცაა Schneider 2000 (98%), Ferreccio C, 2013 (97.8%), Gravitt P 2010 (98.46%) და Ferreccio C, 2003 (99.5%) (Ferreccio et al., 2013) (Gravitt et al., 2010) (Ferreccio et al., 2003). LBC Pap-ის შემთხვევაში NPV იყო 80.49%, რაც კვლავ განსხვავდება სხვა კვლევების შედეგებისგან (Agorastos et al., 2015a) (Castle et al., 2011a) (Ferreccio et al., 2003) (Hovland et al., 2010) (Chatzistamatiou et al., 2017). მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი NPV შედეგები არ იყო ისეთი მაღალი, როგორც ზოგიერთ სხვა კვლევებში დაფიქსირებული, ისინი მაინც მიუთითებენ, რომ ტესტის უარყოფითი შედეგი ზოგადად სანდო და სარწმუნოა პაციენტებისა და ჯანდაცვის პროვაიდერებისათვის. თუმცა, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ შეიძლება მიღებული იქნას ცრუ უარყოფითი შედეგები და ტესტის უარყოფითი შედეგი არ უნდა ჩაითვალოს დაავადების არარსებობის დამადასტურებელ მტკიცებულებად. მთლიანობაში, ჩვენი დასკვნებით სავარაუდოა, რომ HPV ტესტი HPV16/18 გენოტიპით და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) შეიძლება იყოს სკრინინგის ყველაზე ეფექტური ვარიანტი, რადგანაც მას ჰქონდა მაღალი PPV და ზომიერი NPV და იყო უფრო ეფექტური, ვიდრე ჩვენს კვლევაში ტესტირებული სკრინინგის სხვა ვარიანტები.

მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი კვლევის სხვადასხვა სკრინინგის სქემების მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, PPV და NPV-ს მაჩვენებლები განსხვავდებოდა სხვა მკვლევარების მიერ დაფიქსირებულისაგან, ჩვენი დასკვნები შეესაბამება ტენდენციას, რომ HPV სკრინინგი უკეთესია ციტოლოგიურ სკრინინგზე.

იგივე დასკვნა მიღწეული იქნა „მიმღების ოპერაციული მახასიათებლების“ (ROC) მრუდების ანალიზით, რამაც აჩვენა, რომ მხოლოდ HPV-ს N2 სქემას ჰქონდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ტრადიციულ Pap ტესტთან შედარებით (0.71 შედარებით 0.55-თან, $p=0.03$) და ჰქონდა AUC 0.71-ის მაღალი მაჩვენებლები (95% CI: 0.6–0.8), რაც ცხადყოფს, რომ HPV16/18 გენოტიპირება და LBC ტრიაჟით (სქემა N2) არის ძლიერ საიმედო სკრინინგის მეთოდი CIN2+ დაავადების გამოვლენისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს პროფილაქტიკისთვის. აქედან გამომდინარე, ის უნდა ჩაითვალოს ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგის ალტერნატივად საშვილოსნოს ყელის კიბოს პროფილაქტიკისთვის.

რაც შეეხება HPV-ისა და Pap-ის პათოლოგიური შედეგების პრევალენტობას, ჩვენი კვლევის მიხედვით, იგი უფრო მაღალია 40 წელზე უფროსი ასაკის ქალებში, აშკარა კავშირით HPV 16/18-სა და CIN2+ დაავადების არსებობას შორის.

მეტა-ანალიზის შედეგები მიუთითებს, რომ HPV-ის ყველაზე მაღალ პრევალენტობას ადგილი აქვს 25 წლის ასაკში, შესაძლოა სექსუალური ქცევის ცვლილებების გამო (Crosbie et al., 2013). ზოგიერთ რეგიონში აღინიშნა საშვილოსნოს ყელის კიბოს ბიმოდალური განაწილება, სადაც HPV-ის საწყისი მკვეთრი მატება აღინიშნება სქესობრივი ურთიერთობის დაწყების შემდეგ, რასაც მოჰყვება პლატო ზრდასრულ ასაკში, შემდეგ კი მეორე პიკი 45 წლის შემდეგ (Bruni, Diaz, Castellsagué, Ferrer, Bosch, & De Sanjosé, 2010). მაღალი რისკის HPV ტიპებით პერსისტულმა ინფექციამ შეიძლება დროთა განმავლობაში გამოიწვიოს CIN-ის განვითარება. ძირითადი მექანიზმები, რომლითაც HPV ხელს უწყობს კანცეროგენეზს, მოიცავს ვირუსულ ონკოპროტეინების E6-ის და E7-ის ექსპრესიას, რომლებიც ხელს უშლიან ძირითადი სიმსივნის სუპრესორული გენების მოქმედებას და დაკავშირებული არიან მასპინძლისა და ვირუსული დნმ-ის მეთილირების ცვლილებებთან. ეს ურთიერთქმედებები დაკავშირებულია უჯრედულ ცვლილებებთან, რომლებიც არეგულირებენ გენეტიკურ მთლიანობას, უჯრედების ადჰეზიას, იმუნურ პასუხს, აპოპტოზს და უჯრედულ კონტროლს. გარდა ამისა, სხვა კვლევებში დადგენილია, რომ HPV-ის ასაკობრივი სტანდარტიზებული პრევალენტობა მნიშვნელოვნად დაბალია 30 წელზე უფროსი ასაკის ქალებში, 30 წლამდე ასაკის ქალებთან შედარებით (Burchell et al., 2006).

ჩვენს კვლევაში HPV16/18-ის პრევალენტობა - 3.4%, შეესაბამება ბრაზილიისა და ინგლისის კვლევებს, სადაც გამოვლინდა HPV16/18-ის პრევალენტობა, შესაბამისად 3.26% და 4% (Rebolj et al., 2022) (Teixeira et al., 2023) რაც ავსტრალიაში დაფიქსირებულზე - 2% (Brotherton et al., 2019) მცირედ უფრო მაღალია, მაგრამ ნაკლებია ვიდრე კანადაში დაფიქსირებული მაჩვენებელი - 6.2% (Jiang et al., 2013). ამავდროულად, HPV16/18-ის პრევალენტობის მაჩვენებლები თითქმის ორჯერ აღემატება 2007 წელს თბილისში ჩატარებული წინა კვლევის შედეგებს - 1.8% (Alibegashvili et al., 2011).

ჩვენი კვლევა, ისევე როგორც საერთაშორისო კვლევები (Rebolj et al., 2022)(Brotherton et al., 2019) აჩვენებს, რომ HPV 16/18 -ის პრევალენტობა ასაკთან ერთად მცირდება. კერძოდ, 30-39 წლის ქალებში ის თითქმის 2-ჯერ მეტია, ვიდრე 40-49 წლის ქალებში (5.6% 3%, $p=0.01$) და 5.6-ჯერ მეტია ვიდრე 50 წლის და მეტი ასაკის ქალებში (5.6% vs 1%, $p=0.01$). Pap ატიპიის პრევალენტობის მხრივ ასევე აღინიშნება მსგავსი ტენდენცია სხვადასხვა ასაკობრივ კატეგორიებში, სადაც ყველაზე მაღალი სიხშირე აღინიშნება 30-39 წლის ქალებში (14,8%), მცირდება 40-49 წლის ქალებში (11,1%) და თითქმის 2,5-ჯერ დაბალია 50 წლის ქალებში (5.4%) ($p=0.003$). მაგრამ, ჩვენმა კვლევამ გამოავლინა პათოლოგიური Pap-ტესტის პრევალენტობის განსხვავებული მაჩვენებელი (11%) სხვა ევროპულ და აზიურ ქვეყნებში ჩატარებულ კვლევებთან შედარებით, სადაც მისი მაჩვენებელი უფრო დაბალი იყო და ცვალებადობს 1.8%-დან 7.3%-მდე (თურქეთში 1.8%. გაერთიანებულ სამეფოებში - 4,9%, რუმინეთში 5,9%, ირანში 4,04%, იტალიაში 2,4%, ბელგიაში 3,7%, ხორვატიაში 7,3%).

CIN2+ დაავადების პრევალენტობა ჩვენს კვლევაში იყო 1.3% და არ იყო განსხვავება ასაკობრივ ჯგუფებს შორის ($p=0.82$). ეს შეუსაბამობა HPV-ის პრევალენტობის ასაკობრივ განაწილებაში და Pap-ის პათოლოგიური შედეგების CIN2+-ის შედეგებთან შედარების მხრივ, შეიძლება აიხსნას რამდენიმე ფაქტით:

პირველ რიგში, შესაძლებელია, რომ HPV-ით ინფიცირებისა და CIN2+ დაზიანებების განვითარების რისკ-ფაქტორები იყოს განსხვავებული. HPV ინფექცია ძირითადად სქესობრივი კონტაქტით გადაეცემა და ახალგაზრდა ქალები შეიძლება უფრო მეტად იყვნენ ჩართული სარისკო სექსუალურ ქცევაში. ამის

საპირისპიროდ, CIN2+ დაზიანებების განვითარება შეიძლება დამოკიდებული იყოს სხვა ფაქტორებზე, როგორიცაა იმუნური სტატუსი ან გენეტიკური მიდრეკილება, რომელიც შეიძლება არ იყოს ასაკთან დაკავშირებული. მეორეც, HPV ინფექციის ბუნებრივი ანამნეზი შეიძლება განსხვავდებოდეს CIN2+ დაზიანებების განვითარებისგან. მიუხედავად იმისა, რომ HPV ინფექციების უმეტესობა თავისთავად ქრება ერთი ან ორი წლის განმავლობაში, ზოგიერთმა პერსისტულმა ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს კიბოსწინარე დაზიანებების განვითარება. დრო HPV ინფექციასა და CIN2+ დაზიანებების განვითარებას შორის შეიძლება იყოს სხვადასხვა და შეიძლება არ იყოს ძლიერ დაკავშირებული ასაკთან. ასევე შესაძლებელია, რომ სხვა შეუფასებელი ფაქტორები, როგორიცაა მწველობა ან სხვა გენიტალური თანმხლები ინფექციები, შეიძლება იყოს ხელისშემშლელი ასაკსა და CIN2+ რისკს შორის კავშირის დასადგენად (Singh et al., 2011) (Louie et al., 2009)(Leo et al., 2017)(Ramachandran & Dörk, 2021)(Husain, 2016).

მრავალვარიანტულმა ანალიზმა გამოავლინა ძლიერი კავშირი HPV /16/18-სა და CIN2+ დაავადებების არსებობას შორის, პრევალენტობის კოეფიციენტით 49.9 და p მნიშვნელობით <0.0001 .

ეს ნათლად აჩვენებს HPV გენოტიპირების პროგნოზულ მნიშვნელობას CIN2+ დაავადების პროგნოზირებაში. რაც შეეხება Pap ტესტირებას, პათოლოგიურმა მნიშვნელობებმა აჩვენა კავშირი CIN2+ დაავადებასთან ერთვარიანტულ ანალიზში, მაგრამ დაკარგა მნიშვნელოვნება მრავალვარიანტულ მოდელში. მიუხედავად ამისა, Pap-ის პათოლოგიურ შედეგსა და CIN2+ დაავადებას შორის კავშირის დონე იყო ზღვრული, p მნიშვნელობით 0.06, რაც ნიშნავს, რომ Pap ტესტის მნიშვნელობა სრულად არ შეიძლება გამოირიცხოს, რითაც სავარაუდოა, რომ შესაძლოა არსებობდეს ტენდენცია მნიშვნელოვანი კავშირისკენ. აღსანიშნავია, რომ მრავალვარიანტული ანალიზის შედეგებმა შეიძლება მოგვაწოდოს შედეგზე თითოეული პროგნოზული ცვლადის დამოუკიდებელი ეფექტის უფრო ზუსტი და საიმედო შეფასება, რადგანაც ის ითვალისწინებს სხვა ფაქტორების პოტენციურ ხელისშემშლელ ეფექტებს. თუმცა, შედეგების ინტერპრეტაცია უნდა მოხდეს ფრთხილად და გათვალისწინებული იქნას კონკრეტული კვლევის საკითხები, კვლევის დიზაინი და მიკერძოებისა და გაურკვევლობის პოტენციური წყაროები.

საერთო ჯამში, ჩვენი შედეგები მხარს უჭერს HPV გენოტიპირების, როგორც პირველადი სკრინინგის მეთოდის გამოყენებას, თუმცა Pap-ტესტიც ასევე შეიძლება იყოს ღირებული, თუ გენოტიპირება ხელმისაწვდომი არ არის. ყველა ასაკობრივი კატეგორიების პრევალენტობის მაღალი p-მნიშვნელობა მიუთითებს იმაზე, რომ ქალების ასაკი არ იყო CIN2+ დაავადებების პროგნოზული ფაქტორი და ის გვხვდება 30-დან 60 წლამდე ყველა ასაკობრივ ჯგუფში.

დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები

1. HPV 16/18 ტიპის პრევალენტობა და Pap-ტესტის პათოლოგიური შედეგები დამოკიდებულია ასაკზე - უფრო მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 30-39 წლის ქალებში
2. CIN2+ დაავადება უფრო ხშირად გვხვდება HPV 16/18 -ით ინფიცირებულ ქალებში
3. არ დაფიქსირებულა მნიშვნელოვანი განსხვავებები CIN2+-ის პრევალენტობის მხრივ სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.
4. სხვა ქვეყნების მსგავსად, HPV ტესტირება სკრინინგის უფრო ზუსტი მეთოდია, ვიდრე ციტოლოგია და აქვს CIN2+ დაზიანებების გამოვლენის უფრო მაღალი მაჩვენებელი საქართველოს კონტექსტშიც
5. HPV ტესტირება HPV16/18 გენოტიპირებით და LBC ტრიაჟით არის საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის უპირატესი მოდელი მარტო HPVტესტთან, ჩვეულებრივ Pap ციტოლოგიასა და LBC ციტოლოგიასთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. ჩვენი კვლევა აჩვენებს HPV ტესტის, როგორც პირველადი სკრინინგის მეთოდის გამოყენების (რომელიც მოიცავს HPV16/18 გენოტიპირებას და სატრიაჟე LBC ციტოლოგიას (ASCUS ბარიერით) HPV16/18 -ზე უარყოფით, მაგრამ მაღალი რისკის მქონე HPV-დადებითი ქალებისთვის) უპირატესობას. ეს ინფორმაცია გადამწყვეტი მნიშვნელობისაა სკრინინგის ორგანიზაციებისა და მთავრობისთვის, სწორედ ამ ინფორმაციაზე დაყრდნობით მოხდა ციტოლოგიური სკრინინგიდან HPV ტესტირებაზე თანდათან გადასვლის აუცილებლობის განხილვა და 2024 წლის მარტიდან თბილისში, ხოლო მაისიდან საქართველოს ყველა რეგიონში, კლინიკურ პრაქტიკაში სკრინინგის ამ ახალი მოდელის დანერგვა.
2. კვლევამ აჩვენა, რომ არ არსებობს 30-60 წლის ქალებში უპირატესი

ასაკობრივი კატეგორია CIN2+ ის გამოსავლენად, რაც მიუთითებს საშვილოსნოს ყელის კიბოს რეგულარული სკრინინგის აუცილებლობაზე 30-60 წლის ნებისმიერი ასაკობრივი კატეგორიის ქალებისათვის. მნიშვნელოვანია მეტი ქალის ჩართულობა სკრინინგის პროცესში და სკრინინგის მოცვის გაზრდა საშვილოსნოს ყელის კიბოს ავადობის და სიკვდილობის მაჩვენებლების შესამცირებლად.

3. პარაქტიკაში განხორციელებული სკრინინგის ახალი (HPV სკრინინგის) მოდელის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის საჭიროა მისი შედარება ძველ (ციტოლოგიური სკრინინგის) მოდელთან, გამოვლენილი CIN2+-ის რაოდენობის მაჩვენებლების და გაწეული ხარჯების შეფასებით ქალების უფრო დიდი რაოდენობის შეფასებით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, ავთვისებიანი სიმსივნეები საქართველოში 2015-2023
2. Agorastos, T., Chatzistamatiou, K., Katsamagkas, T., Koliopoulos, G., Daponte, A., Constantinidis, T., & Constantinidis, T. C. (2015a). Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119755>
3. Agorastos, T., Chatzistamatiou, K., Katsamagkas, T., Koliopoulos, G., Daponte, A., Constantinidis, T., & Constantinidis, T. C. (2015b). Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PloS One*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0119755>
4. Aitken, C. A., Van Agt, H. M. E., Siebers, A. G., Van Kemenade, F. J., Niesters, H. G. M., Melchers, W. J. G., Vedder, J. E. M., Schuurman, R., Van Den Brule, A. J. C., Van Der Linden, H. C., Hinrichs, J. W. J., Molijn, A., Hoogduin, K. J., Van Hemel, B. M., & De Kok, I. M. C. M. (2019a). Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-019-1460-0>
5. Aitken, C. A., Van Agt, H. M. E., Siebers, A. G., Van Kemenade, F. J., Niesters, H. G. M., Melchers, W. J. G., Vedder, J. E. M., Schuurman, R., Van Den Brule, A. J. C., Van Der Linden, H. C., Hinrichs, J. W. J., Molijn, A., Hoogduin, K. J., Van Hemel, B. M., & De Kok, I. M. C. M. (2019b). Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: A population-based cohort study. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-019-1460-0>
6. Alibegashvili, T., Clifford, G. M., Vaccarella, S., Baidoshvili, A., Gogiashvili, L., Tsagareli, Z., Kureli, I., Snijders, P. J. F., Heideman, D. A. M., van Kemenade, F. J.,

- Meijer, C. J. L. M., Kordzaia, D., & Franceschi, S. (2011). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tbilisi, Georgia. *Cancer Epidemiology*, 35(5), 465–470. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2010.12.006>
7. Andrae, B., Andersson, T. M. L., Lambert, P. C., Kemetli, L., Silfverdal, L., Strander, B., Ryd, W., Dillner, J., Törnberg, S., & Sparén, P. (2012). Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*, 344(7849). <https://doi.org/10.1136/BMJ.E900>
8. Andrés-Gamboa, O., Chicaíza, L., García-Molina, M., Díaz, J., González, M., Murillo, R., Ballesteros, M., & Sánchez, R. (2008). Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia *Salud Publica. Mex*, 50, 276–285.
9. Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., & von Karsa, L. (2010a). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(3), 448–458. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDP471>
10. Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., & von Karsa, L. (2010b). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. *Annals of Oncology*, 21(3), 448–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471>
11. Arbyn, M., & Castle, P. E. (2015). Offering Self-Sampling Kits for HPV Testing to Reach Women Who Do Not Attend in the Regular Cervical Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24(5), 769–772. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1417>
12. Arbyn, M., Ronco, G., Anttila, A., Chris, C. J. L., Poljak, M., Ogilvie, G., Koliopoulos, G., Naucler, P., Sankaranarayanan, R., & Peto, J. (2012). Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. In *Vaccine*.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>

13. Arbyn, M., Ronco, G., Anttila, A., Meijer, C. J. L. M., Poljak, M., Ogilvie, G., Koliopoulos, G., Naucler, P., Sankaranarayanan, R., & Peto, J. (2013). Erratum to: “Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer” [Vaccine 30S5 (2012) F88-F99]. In Vaccine. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.003>
14. Arbyn, M., Ronco, G., Meijer, C. J. L. M., & Naucler, P. (2009). Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. In *The Lancet Oncology* (Vol. 10, Issue 10, pp. 935–936). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70296-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70296-7)
15. Arbyn, M., Smith, S. B., Temin, S., Sultana, F., & Castle, P. (2018). Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 363. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K4823>
16. Arbyn, M., Van Nieuwenhuysse, A., Bogers, J., De Jonge, E., De Beeck, L. O., Matheï, C., & Buntinx, F. (2011). Cytological screening for cervical cancer in the province of Limburg, Belgium. *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 20(1), 18–24. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0B013E32833ECBC6>
17. Arrossi, S., Thouyaret, L., Herrero, R., Campanera, A., Magdaleno, A., Cuberli, M., Barletta, P., Laudi, R., & Orellana, L. (2015). Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *The Lancet. Global Health*, 3(2), e85–e94. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70354-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70354-7)
18. Asciutto, K. C., Forslund, O., & Borgfeldt, C. (2018). Prevalence of High-risk HPV in Postmenopausal Women with Benign Cervical Cytology - A Population-based Cohort Study. *Anticancer Research*, 38(7), 4221–4228. <https://doi.org/10.21873/ANTICANRES.12718>
19. Bains, I., Choi, Y. H., Soldan, K., & Jit, M. (2019). Clinical impact and cost-effectiveness of primary cytology versus human papillomavirus testing for cervical

- cancer screening in England. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 29(4), 669–675. <https://doi.org/10.1136/IJGC-2018-000161>
20. Bansal, B., Gupta, P., Gupta, N., Rajwanshi, A., & Suri, V. (2016). Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *CytoJournal*, 13(1), 3. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.177156>
 21. Bao, H., Ma, L., Zhao, Y., Song, B., Di, J., Wang, L., Gao, Y., Ren, W., Wang, S., Wu, J., & Wang, H. J. (2022). Age-specific effectiveness of primary human papillomavirus screening versus cytology in a cervical cancer screening program: a nationwide cross-sectional study. *Cancer Communications (London, England)*, 42(3), 191–204. <https://doi.org/10.1002/CAC2.12256>
 22. Barnabas, R. V., Brown, E. R., Onono, M. A., Bukusi, E. A., Njoroge, B., Winer, R. L., Galloway, D. A., Pinder, L. F., Donnell, D., Wakhungu, I., Congo, O., Biwott, C., Kimanthi, S., Oluoch, L., Heller, K. B., Leingang, H., Morrison, S., Rechkina, E., Cherne, S., ... Mugo, N. (2022). Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evidence*, 1(5). <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2100056>
 23. Basu, P., Malvi, S. G., Joshi, S., Bhatla, N., Muwonge, R., Lucas, E., Verma, Y., Esmy, P. O., Poli, U. R. R., Shah, A., Zomawia, E., Pimple, S., Jayant, K., Hingmire, S., Chiwate, A., Divate, U., Vashist, S., Mishra, G., Jadhav, R., ... Sankaranarayanan, R. (2021). Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet. Oncology*, 22(11), 1518–1529. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00453-8)
 24. Bennett, K. F., Waller, J., Chorley, A. J., Ferrer, R. A., Haddrell, J. B., & Marlow, L. A. V. (2018). Barriers to cervical screening and interest in self-sampling among women who actively decline screening. *Journal of Medical Screening*, 25(4), 211–217. <https://doi.org/10.1177/0969141318767471>
 25. Bergengren, L., Lillsunde-Larsson, G., Helenius, G., & Karlsson, M. G. (2019). HPV-based screening for cervical cancer among women 55–59 years of age. *PloS One*,

- 14(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0217108>
26. Bergström, R., Sparén, P., & Adami, H. O. (1999). Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *British Journal of Cancer*, 81(1), 159–166. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6690666>
 27. Blatt, A. J., Kennedy, R., Luff, R. D., Austin, R. M., & Rabin, D. S. (2015). Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathology*. <https://doi.org/10.1002/cncy.21544>
 28. Boily, M. C., Barnabas, R. V., Rönn, M. M., Bayer, C. J., van Schalkwyk, C., Soni, N., Rao, D. W., Staadegaard, L., Liu, G., Silhol, R., Brisson, M., Johnson, L. F., Bloem, P., Gottlieb, S., Broutet, N., & Dalal, S. (2022). Estimating the effect of HIV on cervical cancer elimination in South Africa: Comparative modelling of the impact of vaccination and screening. *EClinicalMedicine*, 54. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2022.101754/ATTACHMENT/DF5C2B23-FDC5-4F5A-A091-5A36F7754A25/MMC10.DOCX>
 29. Bonde, J. H., Sandri, M. T., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>
 30. Bonde, J., Rebolj, M., Ejegod, D. M., Preisler, S., Lynge, E., & Rygaard, C. (2014). HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 human papillomavirus genotype microarray system. *BMC Infectious Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-413>
 31. Bonde, J., Schroll, J. B., Kristensen, B. K., Lynge, E., Waldstrøm, M., & Andersen, B. (2022). Differentieret implementering af HPV-baseret screening i dansk livmoderhalskræftscreening. *Ugeskrift for Læger*, 184(9), V04210327. <https://pure.au.dk/portal/en/publications/differentieret-implementering-af-hpv-baseret-screening-i-dansk-li>
 32. Bornstein, J., Bentley, J., Bösze, P., Girardi, F., Haefner, H., Menton, M., Perrotta, M., Prendiville, W., Russell, P., Sideri, M., Strander, B., Tatti, S., Torne, A., &

- Walker, P. (2012). 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology*, 120(1), 166–172. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E318254F90C>
33. Bosch, F. X., Broker, T. R., Forman, D., Moscicki, A.-B., Gillison, M. L., Doorbar, J., Stern, P. L., Stanley, M., Arbyn, M., Poljak, M., Cuzick, J., Castle, P. E., Schiller, J. T., Markowitz, L. E., Fisher, W. A., Canfell, K., Denny, L. A., Franco, E. L., Steben, M., ... Sanjosé, S. de. (2013). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 7(Suppl 7), H1–H31. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2013.10.003>
 34. Bosch, F. X., Burchell, A. N., Schiffman, M., Giuliano, A. R., de Sanjose, S., Bruni, L., Tortolero-Luna, G., Kjaer, S. K., & Muñoz, N. (2008). Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064>
 35. Bouvard, V., Wentzensen, N., Mackie, A., Berkhof, J., Brotherton, J., Giorgi-Rossi, P., Kupets, R., Smith, R., Arrossi, S., Bendahhou, K., Canfell, K., Chirenje, Z. M., Chung, M. H., del Pino, M., de Sanjosé, S., Elfström, M., Franco, E. L., Hamashima, C., Hamers, F. F., ... Lauby-Secretan, B. (2021). The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine*, 385(20), 1908–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJMSR2030640>
 36. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>
 37. Bray, F., Loos, A. H., McCarron, P., Weiderpass, E., Arbyn, M., Møller, H., Hakama, M., & Parkin, D. M. (2005a). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(3), 677–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0569>

38. Bray, F., Loos, A. H., McCarron, P., Weiderpass, E., Arbyn, M., Møller, H., Hakama, M., & Parkin, D. M. (2005b). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(3), 677–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0569>
39. Bray, F., Loos, A. H., McCarron, P., Weiderpass, E., Arbyn, M., Møller, H., Hakama, M., & Parkin, D. M. (2005c). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(3), 677–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0569>
40. Brogaard, K. A., Munk, C., Iftner, T., Frederiksen, K., & Kjaer, S. K. (2014). Detection of oncogenic genital human papillomavirus (HPV) among HPV negative older and younger women after 7 years of follow-up. *Journal of Medical Virology*, 86(6), 975–982. <https://doi.org/10.1002/JMV.23914>
41. Brotherton, J. M., Hawkes, D., Sultana, F., Malloy, M. J., Machalek, D. A., Smith, M. A., Garland, S. M., & Saville, M. (2019). Age-specific HPV prevalence among 116,052 women in Australia's renewed cervical screening program: A new tool for monitoring vaccine impact. *Vaccine*, 37(3), 412–416. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2018.11.075>
42. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789–1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
43. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789–1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
44. Bruno, M. T., Ferrara, M., Fava, V., Rapisarda, A., & Coco, A. (2018). HPV genotype

- determination and E6/E7 mRNA detection for management of HPV positive women. *Virology Journal*, 15(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/S12985-018-0957-Z/TABLES/4>
45. Bulk, S., Bulkman, N. W. J., Berkhof, J., Rozendaal, L., Boeke, A. J. P., Verheijen, R. H. M., Snijders, P. J. F., & Meijer, C. J. L. M. (2007). Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *International Journal of Cancer*, 121(2), 361–367. <https://doi.org/10.1002/IJC.22677>
 46. Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjosé, S., & Franco, E. L. (2006). Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 24 Suppl 3(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2006.05.031>
 47. Burger, E. A., Ortendahl, J. D., Sy, S., Kristiansen, I. S., & Kim, J. J. (2012). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British Journal of Cancer*, 106(9), 1571–1578. <https://doi.org/10.1038/BJC.2012.94>
 48. Buskwofie, A., David-West, G., & Clare, C. A. (2020). A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, 112(2), 229–232. <https://doi.org/10.1016/J.JNMA.2020.03.002>
 49. Canfell, K. (2019). Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Research (Amsterdam, Netherlands)*, 8. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2019.100170>
 50. Carozzi, F. M., Mistro, A. Del, Confortini, M., Sani, C., Puliti, D., Trevisan, R., Marco, L. De, Tos, A. G., Girlando, S., Palma, P. D., Pellegrini, A., Schiboni, M. L., Crucitti, P., Pierotti, P., Vignato, A., & Ronco, G. (2005). Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *American Journal of Clinical Pathology*, 124(5), 716–721. <https://doi.org/10.1309/84E5-WHJQ-HK83-BGQD>
 51. Casas, C. P. R., Albuquerque, R. de C. R. de, Loureiro, R. B., Gollner, A. M., Freitas, M. G. de, Duque, G. P. do N., & Viscondi, J. Y. K. (2022). Cervical cancer screening in low- and middle-income countries: A systematic review of economic evaluation studies. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 77. <https://doi.org/10.1016/J.CLINSP.2022.100080>

52. Castanon, A., Landy, R., & Sasieni, P. D. (2016). Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix. *International Journal of Cancer*, 139(5), 1040–1045. <https://doi.org/10.1002/ijc.30152>
53. Castellsagué, X., Iftner, T., Roura, E., Vidart, J. A., Kjaer, S. K., Bosch, F. X., Muñoz, N., Palacios, S., Rodriguez, M. S. M., Serradell, L., Torcel-Pagnon, L., Cortes, J., Abad, P., Almeida, L., Andía, D., Antoni, J., Barrés, J., Benavides, P., Borrego, J. A., ... Zorzo, C. (2012). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *Journal of Medical Virology*, 84(6), 947–956. <https://doi.org/10.1002/JMV.23282>
54. Castle, P. E., Stoler, M. H., Wright, T. C., Sharma, A., Wright, T. L., & Behrens, C. M. (2011a). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet. Oncology*, 12(9), 880–890. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
55. Castle, P. E., Stoler, M. H., Wright, T. C., Sharma, A., Wright, T. L., & Behrens, C. M. (2011b). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet Oncology*, 12(9), 880–890. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
56. Chatzistamatiou, K., Moysiadis, T., Angelis, E., Kaufmann, A., Skenderi, A., Jansen-Duerr, P., Lekka, I., Kilintzis, V., Angelidou, S., Katsiki, E., Hagemann, I., Tsertanidou, A., Koch, I., Boecher, O., Soutschek, E., Maglaveras, N., & Agorastos, T. (2017). Diagnostic accuracy of high-risk HPV DNA genotyping for primary cervical cancer screening and triage of HPV-positive women, compared to cytology: preliminary results of the PIPAVIR study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1247–1257. <https://doi.org/10.1007/S00404-017-4324-X>
57. Chen, E. Y., Tran, A., Raho, C. J., Birch, C. M., Crum, C. P., & Hirsch, M. S. (2010). Histological “progression” from low (LSIL) to high (HSIL) squamous intraepithelial lesion is an uncommon event and an indication for quality assurance review. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy*

- of Pathology, Inc, 23(8), 1045–1051. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2010.85>
58. Clarke, M. A., Cheung, L. C., Castle, P. E., Schiffman, M., Tokugawa, D., Poitras, N., Lorey, T., Kinney, W., & Wentzensen, N. (2019). Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncology*, 5(2), 181–186. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2018.4270>
 59. Clifford, G., Franceschi, S., Diaz, M., Muñoz, N., & Villa, L. L. (2006). Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 24(SUPPL. 3), S26–S34. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2006.05.026>
 60. Clifford, G. M., Smith, J. S., Plummer, M., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003 88:1, 88(1), 63–73. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600688>
 61. Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *Lancet* (London, England), 393(10167), 169–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
 62. Costa, S., Negri, G., Sideri, M., Santini, D., Martinelli, G., Venturoli, S., Pelusi, C., Syrjanen, S., Syrjanen, K., & Pelusi, G. (2007). Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 106(1), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.016>
 63. Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* (London, England), 382(9895), 889–899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
 64. Crowe, E., Pandeya, N., Brotherton, J. M. L., Dobson, A. J., Kisely, S., Lambert, S. B., & Whiteman, D. C. (2014). Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G1458>
 65. Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K. U., Meijer, C. J. L. M., Hoyer, H., Ratnam, S., Szarewski, A., Birembaut, P., Kulasingam, S., Sasieni, P., & Iftner, T. (2006).

- Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*, 119(5), 1095–1101. <https://doi.org/10.1002/IJC.21955>
66. Cuzick, J., Ho, L., Terry, G., Kleeman, M., Giddings, M., Austin, J., Cadman, L., Ashdown-Barr, L., Costa, M. J., & Szarewski, A. (2014). Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 60(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2014.02.002>
67. Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., McGoogan, E., Menon, U., Terry, G., Edwards, R., Brooks, C., Desai, M., Gie, C., Ho, L., Jacobs, I., Pickles, C., & Sasieni, P. (2003). Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: The HART study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14955-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14955-0)
68. Cuzick, J., & Wheeler, C. (2016). Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Research (Amsterdam, Netherlands)*, 2, 112–115. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2016.05.004>
69. Dahlström, L. A., Ylitalo, N., Sundström, K., Palmgren, J., Ploner, A., Eloranta, S., Sanjeevi, C. B., Andersson, S., Rohan, T., Dillner, J., Adami, H. O., & Sparén, P. (2010). Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, 127(8), 1923–1930. <https://doi.org/10.1002/IJC.25408>
70. de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, 141(4), 664–670. <https://doi.org/10.1002/IJC.30716>
71. de Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2017.08.015>
72. de Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human

- papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 7(7), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
73. De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & Zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
 74. Del Mistro, A., Adcock, R., Carozzi, F., Gillio-Tos, A., De Marco, L., Girlando, S., Rizzolo, R., Frayle, H., Trevisan, M., Sani, C., Burroni, E., Giorgi Rossi, P., Cuzick, J., & Ronco, G. (2018). Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *International Journal of Cancer*, 143(2), 333–342. <https://doi.org/10.1002/IJC.31326>
 75. Dillner, J., Rebolj, M., Birembaut, P., Petry, K. U., Szarewski, A., Munk, C., de Sanjose, S., Naucler, P., Lloveras, B., Kjaer, S., Cuzick, J., van Ballegooijen, M., Clavel, C., & Iftner, T. (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Bmj*. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1754>
 76. Doorbar, J. (2018). Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 27–41. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2017.08.001>
 77. Doorbar, J., & Griffin, H. (2019). Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Research*, 7, 176–179. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2019.04.005>
 78. Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl 5(SUPPL.5). <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.06.083>
 79. Egawa, N., & Doorbar, J. (2017). The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*, 231, 119–127. <https://doi.org/10.1016/J.VIRUSRES.2016.12.017>
 80. Ejegod, D. M., Hansen, M., Christiansen, I. K., Pedersen, H., Quint, W., Xu, L., Arbyn, M., & Bonde, J. (2020). Clinical validation of the Cobas 4800 HPV assay using cervical samples in SurePath medium under the VALGENT4 framework. *Journal of*

81. Elfgrén, K., Elfström, K., Miriam, Naucner, P., Arnheim-Dahlström, L., & Dillner, J. (2017). Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.042>
82. Elfström, K. M., Sundström, K., Andersson, S., Bzhalava, Z., Carlsten Thor, A., Gzoul, Z., Öhman, D., Lamin, H., Eklund, C., Dillner, J., & Törnberg, S. (2019). Increasing participation in cervical screening by targeting long-term nonattenders: Randomized health services study. *International Journal of Cancer*, 145(11), 3033–3039. <https://doi.org/10.1002/IJC.32374>
83. Enerly, E., Bonde, J., Schee, K., Pedersen, H., Lönnberg, S., & Nygård, M. (2016). Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing among Non-Attenders Increases Attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *PloS One*, 11(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0151978>
84. Ferreccio, C., Barriga, M. I., Lagos, M., Ibáñez, C., Poggi, H., González, F., Terrazas, S., Katki, H. A., Núñez, F., Cartagena, J., Van De Wyngard, V., Viñales, D., & Brañes, J. (2013). Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *International Journal of Cancer*, 132(4), 916–923. <https://doi.org/10.1002/IJC.27662>
85. Ferreccio, C., Bratti, M. C., Sherman, M. E., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Burk, R. D., Hutchinson, M., Alfaro, M., Greenberg, M. D., Morales, J., Rodriguez, A. C., Schussler, J., Eklund, C., Marshall, G., & Schiffman, M. (2003). A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 12(9), 815–823. <https://einstein.elsevierpure.com/en/publications/a-comparison-of-single-and-combined-visual-cytologic-and-virologi-2>
86. Fogelberg, S., Clements, M. S., Pedersen, K., Sy, S., Sparén, P., Kim, J. J., & Burger, E. A. (2020). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV

- testing for unvaccinated women in Sweden. *PloS One*, 15(9).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0239611>
87. Fontham, E. T. H., Wolf, A. M. D., Church, T. R., Etzioni, R., Flowers, C. R., Herzig, A., Guerra, C. E., Oeffinger, K. C., Shih, Y. T., Walter, L. C., Kim, J. J., Andrews, K. S., DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Wender, R. C., & Smith, R. A. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(5), 321–346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
 88. Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., Dinubile, M. J., Lindsay, B. R., Kuter, B. J., Perez, G., Dominiak-Felden, G., Saah, A. J., Drury, R., Das, R., & Velicer, C. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(4), 519. <https://doi.org/10.1093/CID/CIW354>
 89. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R. M., & Joura, E. A. (2009). Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(6), 805–814. <https://doi.org/10.1086/597071>
 90. Ge, Y., Mody, R. R., Olsen, R. J., Zhou, H., Luna, E., Armylagos, D., Puntachart, N., Hendrickson, H., Schwartz, M. R., & Mody, D. R. (2019). HPV status in women with high-grade dysplasia on cervical biopsy and preceding negative HPV tests. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 8(3), 149–156. <https://doi.org/10.1016/J.JASC.2019.01.001>
 91. Gillison, M. L., Alemany, L., Snijders, P. J. F., Chaturvedi, A., Steinberg, B. M., Schwartz, S., & Castellsagué, X. (2012). Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*, 30 Suppl 5(SUPPL.5). <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.05.070>
 92. González, P., Hildesheim, A., Rodríguez, A. C., Schiffman, M., Porras, C., Wacholder, S., Piñeres, A. G., Pinto, L. A., Burk, R. D., & Herrero, R. (2010).

- Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(12), 3044–3054. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0645>
93. Gravitt, P. E., Paul, P., Katki, H. A., Vendantham, H., Ramakrishna, G., Sudula, M., Kalpana, B., Ronnett, B. M., Vijayaraghavan, K., & Shah, K. S. (2010). Effectiveness of VIA, Pap, and HPV DNA testing in a cervical cancer screening program in a peri-urban community in Andhra Pradesh, India. *PloS One*, 5(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013711>
 94. Gravitt, P. E., Rositch, A. F., Silver, M. I., Marks, M. A., Chang, K., Burke, A. E., & Viscidi, R. P. (2013). A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(2), 272–280. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIS660>
 95. Gultekin, M., Zayifoglu Karaca, M., Kucukyildiz, I., Dundar, S., Boztas, G., Semra Turan, H., Hacikamiloglu, E., Murtuza, K., Keskinilic, B., & Sencan, I. (2018). Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International Journal of Cancer*, 142(9), 1952–1958. <https://doi.org/10.1002/IJC.31212>
 96. Gustafsson, L., Pontén, J., Zack, M., & Adami, H. O. (1997a). International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes and Control*, 8(5), 755–763. <https://doi.org/10.1023/A:1018435522475>
 97. Gustafsson, L., Pontén, J., Zack, M., & Adami, H. O. (1997b). International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes & Control : CCC*, 8(5), 755–763. <https://doi.org/10.1023/A:1018435522475>
 98. Gustafsson, L., Sparen, P., Gustafsson, M., Pettersson, B., Wilander, E., Bergstrom, R., & Adami, H. -O. (1995). Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *International Journal of Cancer*, 63(6), 804–809. <https://doi.org/10.1002/IJC.2910630610>

99. Habbema, D., Weinmann, S., Arbyn, M., Kamineni, A., Williams, A. E., M.C.M. de Kok, I., van Kemenade, F., Field, T. S., van Rosmalen, J., & Brown, M. L. (2017). HARMS OF CERVICAL CANCER SCREENING IN THE UNITED STATES AND THE NETHERLANDS. *International Journal of Cancer*, 140(5), 1215. <https://doi.org/10.1002/IJC.30524>
100. Haedicke, J., & Iftner, T. (2016). A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 76 Suppl 1, S40–S48. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2015.10.027>
101. Hawkes, D. (2018). Human papillomavirus testing as part of the renewed National Cervical Screening Program. *Australian Journal of General Practice*, 47(7), 412–414. <https://doi.org/10.31128/AJGP-01-18-4471>
102. Heideman, D. A. M., Hesselink, A. T., Berkhof, J., Van Kemenade, F., Melchers, W. J. G., Daalmeijer, N. F., Verkuijten, M., Meijer, C. J. L. M., & Snijders, P. J. F. (2011). Clinical Validation of the cobas 4800 HPV Test for Cervical Screening Purposes. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3983. <https://doi.org/10.1128/JCM.05552-11>
103. Hermansson, R. S., Olovsson, M., Hoxell, E., & Lindström, A. K. (2018). HPV prevalence and HPV-related dysplasia in elderly women. *PLOS ONE*, 13(1), e0189300. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0189300>
104. Ho, G. Y. F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., & Burk, R. D. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine*, 338(7), 423–428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380703>
105. Hovland, S., Arbyn, M., Lie, A. K., Ryd, W., Borge, B., Berle, E. J., Skomedal, H., Kadima, T. M., Kyembwa, L., Billay, E. M., Mukwege, D., Chirimwami, R. B., Mvula, T. M., Snijders, P. J., Meijer, C. J. L. M., & Karlsen, F. (2010). A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *British Journal of Cancer*, 102(6), 957–965. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605594>

106. Huh, W. K., Ault, K. A., Chelmow, D., Davey, D. D., Goulart, R. A., Garcia, F. A. R., Kinney, W. K., Massad, L. S., Mayeaux, E. J., Saslow, D., Schiffman, M., Wentzensen, N., Lawson, H. W., & Einstein, M. H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstetrics and Gynecology*, 125(2), 330–337. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000669>
107. Hurtado-Salgado, E., Ortiz-Panozo, E., Salmerón, J., Saavedra-Lara, N., Kuri-Morales, P., Pesqueira-Villegas, E., Luna-Gordillo, R., Franco, E. L., & Lazcano-Ponce, E. (2018). Use of HPV testing in cervical cancer screening services in Mexico, 2008-2018: a nationwide database study. *Salud Publica de Mexico*, 60(6), 722–733. <https://doi.org/10.21149/9891>
108. Husain, A. R. (2016). A review of risk factors in the development of cervical malignancy. <https://doi.org/10.15226/csroa.2016.00123>
109. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 100(PT B), 1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4781184/>
110. Jansen, E. E. L., Naber, S. K., Aitken, C. A., de Koning, H. J., van Ballegooijen, M., & de Kok, I. M. C. M. (2021). Cost-effectiveness of HPV-based cervical screening based on first year results in the Netherlands: a modelling study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 128(3), 573–582. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16400>
111. Jemal, A., Ward, E., & Thun, M. (2010). Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS ONE*, 5(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009584>
112. Jiang, Y., Hanley, B., Brassard, P., Severini, A., Lo, J., O'Donovan, S., Duncan, L., Luo, Z. C., Tohme, S., Mao, Y., & Morrison, H. (2013). Human papillomavirus infection and the association with abnormal Pap findings in Yukon, Canada. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 17(3), 346–353. <https://doi.org/10.1097/LGT.0B013E31826E2B73>
113. Johnson, N. L., Head, K. J., Scott, S. F., & Zimet, G. D. (2020). Persistent Disparities

- in Cervical Cancer Screening Uptake: Knowledge and Sociodemographic Determinants of Papanicolaou and Human Papillomavirus Testing Among Women in the United States. *Public Health Reports* (Washington, D.C. : 1974), 135(4), 483–491. <https://doi.org/10.1177/0033354920925094>
114. Kang, M., Ha, S. Y., Cho, H. Y., Chung, D. H., Kim, N. R., An, J., Lee, S., Seok, J. Y., & Jeong, J. (2020). Comparison of papanicolaou smear and human papillomavirus (HPV) test as cervical screening tools: can we rely on HPV test alone as a screening method? An 11-year retrospective experience at a single institution. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 54(1), 112–118. <https://doi.org/10.4132/JPTM.2019.11.29>
 115. Kang, W. D., Choi, H. S., & Kim, S. M. (2013). Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecologic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.050>
 116. Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., Fetterman, B., Poitras, N. E., Lorey, T., Cheung, L. C., Raine-Bennett, T., Gage, J. C., & Kinney, W. K. (2013). Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and pap cotesting in posttreatment management. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31828543c5>
 117. Kero, K., & Rautava, J. (2019). HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. *Acta Cytologica*, 63(2), 143–147. <https://doi.org/10.1159/000494710>
 118. Khan, M. J., Castle, P. E., Lorincz, A. T., Wacholder, S., Sherman, M. S., Scott, D. R., Rush, B. R., Glass, A. G., & Schiffman, M. (2005). The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(14), 1072–1079. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji187>
 119. Kinney, W., Hunt, W. C., Dinkelspiel, H., Robertson, M., Cuzick, J., & Wheeler, C. M. (2014). Cervical excisional treatment of young women: A population-based

- study. *Gynecologic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.037>
120. Kitchener, H. C., Almonte, M., Thomson, C., Wheeler, P., Sargent, A., Stoykova, B., Gilham, C., Baysson, H., Roberts, C., Dowie, R., Desai, M., Mather, J., Bailey, A., Turner, A., Moss, S., & Peto, J. (2009). HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 10(7), 672–682. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70156-1)
 121. Koliopoulos, G., Nyaga, V. N., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P. P. L., Mustafa, R. A., Schünemann, H., Paraskevidis, E., & Arbyn, M. (2017a). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>
 122. Koliopoulos, G., Nyaga, V. N., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P. P. L., Mustafa, R. A., Schünemann, H., Paraskevidis, E., & Arbyn, M. (2017b). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.PUB2>
 123. Kreimer, A. R., Sampson, J. N., Porras, C., Schiller, J. T., Kemp, T., Herrero, R., Wagner, S., Boland, J., Schussler, J., Lowy, D. R., Chanock, S., Roberson, D., Sierra, M. S., Tsang, S. H., Schiffman, M., Rodriguez, A. C., Cortes, B., Gail, M. H., Hildesheim, A., ... Stoler, M. H. (2020). Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(10). <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAA011>
 124. Kumar, N., Gupta, R., & Gupta, S. (2019). Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 240, 68–73. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2019.06.006>
 125. Kyrgiou, M., Arbyn, M., Bergeron, C., Bosch, F. X., Dillner, J., Jit, M., Kim, J., Poljak, M., Nieminen, P., Sasieni, P., Kesic, V., Cuzick, J., & Gultekin, M. (2020). Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic

- Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *British Journal of Cancer*, 123(4), 510–517. <https://doi.org/10.1038/S41416-020-0920-9>
126. L, S., S, C., C, C., N, G., J, L., K, N., & M, C. (2009). After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116(11), 1506–1514. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2009.02263.X>
 127. Lam, J. U. H., Rebolj, M., Møller Ejegod, D., Pedersen, H., Rygaard, C., Lynge, E., Thirstrup Thomsen, L., Krüger Kjaer, S., & Bonde, J. (2017). Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *International Journal of Cancer*, 140(10), 2212–2219. <https://doi.org/10.1002/IJC.30647>
 128. Lamin, H., Eklund, C., Elfström, K. M., Carlsten-Thor, A., Hortlund, M., Elfgrén, K., Törnberg, S., & Dillner, J. (2017). Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56–60. *BMJ Open*, 7(5). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-014788>
 129. Leinonen, M. K., Anttila, A., Malila, N., Dillner, J., Forslund, O., & Nieminen, P. (2013). Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *British Journal of Cancer*, 109(11), 2941–2950. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.647>
 130. Leo, P. J., Madeleine, M. M., Wang, S., Schwartz, S. M., Newell, F., Pettersson-Kymmer, U., Hemminki, K., Hallmans, G., Tiewes, S., Steinberg, W., Rader, J. S., Castro, F., Safaeian, M., Franco, E. L., Coutlée, F., Ohlsson, C., Cortes, A., Marshall, M., Mukhopadhyay, P., ... Brown, M. A. (2017). Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia-A genome-wide association study. *PLoS Genetics*, 13(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1006866>
 131. Lew, A., & Research Online, G. (2019). Benefits, harms and cost-effectiveness of cancer screening in Australia: An overview of modelling estimates Rights statement. *Public Health Research and Practice*, 29(2), 2921913. <https://doi.org/10.17061/phrp2921913>
 132. Lew, J. Bin, Simms, K. T., Smith, M. A., Hall, M., Kang, Y. J., Xu, X. M., Caruana,

- M., Velentzis, L. S., Bessell, T., Saville, M., Hammond, I., & Canfell, K. (2017). 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. *The Lancet. Public Health*, 2(2), e96–e107. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30007-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30007-5)
133. Lloveras, B., Gomez, S., Alameda, F., Bellosillo, B., Mojal, S., Muset, M., Parra, M., Palomares, J. C., & Serrano, S. (2013). HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PloS One*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0058153>
 134. Lorenzi, A. T., Fregnani, J. H. T., Dockter, J., Fitzgerald, K., Strohecker, E., Eaton, B., Vibat, C. R. T., Erlander, M. G., Scapulatempo-Neto, C., Smith, J. S., & Longatto-Filho, A. (2018). High-Risk Human Papillomavirus Detection in Urine Samples From a Referral Population With Cervical Biopsy-Proven High-Grade Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22(1), 17–20. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000352>
 135. Lorincz, A. T. (2016). Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytologica*, 60(6), 501–512. <https://doi.org/10.1159/000450595>
 136. Louie, K. S., De Sanjose, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Herrero, R., Meijer, C. J., Shah, K., Franceschi, S., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *British Journal of Cancer*, 100(7), 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6604974>
 137. Louvanto, K., Eriksson, T., Gray, P., Apter, D., Baussano, I., Bly, A., Harjula, K., Heikkilä, K., Hokkanen, M., Huhtinen, L., Ikonen, M., Karttunen, H., Nummela, M., Söderlund-Strand, A., Veivo, U., Dillner, J., Elfstöm, M., Nieminen, P., & Lehtinen, M. (2020). Baseline findings and safety of infrequent vs. frequent screening of human papillomavirus vaccinated women. *International Journal of Cancer*, 147(2), 440–447. <https://doi.org/10.1002/IJC.32802>
 138. Louvanto, K., Rintala, M. A., Syrjänen, K. J., Grénman, S. E., & Syrjänen, S. M. (2010). Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV)

- infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(3), 436–444. <https://doi.org/10.1086/653826>
139. Luttmer, R., De Strooper, L. M. A., Steenbergen, R. D. M., Berkhof, J., Snijders, P. J. F., Heideman, D. A. M., & Meijer, C. J. L. M. (2016). Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 16(9), 961–974. <https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1217157>
 140. Ma, L., Wang, Y., Gao, X., Dai, Y., Zhang, Y., Wang, Z., Wang, X., Wang, L., Jiang, J., Jing, X., Yang, C., Zhao, F., Lang, J., & Qiao, Y. (2019). Economic evaluation of cervical cancer screening strategies in urban China. *Chinese Journal of Cancer Research = Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*, 31(6), 974–983. <https://doi.org/10.21147/J.ISSN.1000-9604.2019.06.13>
 141. MacLaughlin, K. L., Jacobson, R. M., Radecki Breitkopf, C., Wilson, P. M., Jacobson, D. J., Fan, C., St Sauver, J. L., & Rutten, L. J. F. (2019). Trends Over Time in Pap and Pap-HPV Cotesting for Cervical Cancer Screening. *Journal of Women's Health* (2002), 28(2), 244–249. <https://doi.org/10.1089/JWH.2018.7380>
 142. Malagón, T., Burchell, A. N., El-Zein, M., Guénoun, J., Tellier, P. P., Coutlée, F., Franco, E. L., Kelsall, G., Dumais, S., Drew, M., Morykon, N., Rocamora, A., Slavtcheva, N., Rodrigues, A., D'Anjou-Pomerleau, V., Selinger, J., Montpetit-Dubrule, E., Sammut, J., Lapointe, E., ... Comète, E. (2017). Estimating HPV DNA Deposition Between Sexual Partners Using HPV Concordance, Y Chromosome DNA Detection, and Self-reported Sexual Behaviors. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(10), 1210–1218. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIX477>
 143. Malagón, T., Louvanto, K., Wissing, M., Burchell, A. N., Tellier, P. P., El-Zein, M., Coutlée, F., & Franco, E. L. (2019). Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(3), 317–326. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30655-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30655-8)
 144. Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., Solomon, D., Wentzensen, N., & Lawson, H. W. (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and

- cancer precursors. In Obstetrics and Gynecology. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34>
145. Maver, P. J., & Poljak, M. (2020). Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(5), 579–583. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2019.09.006>
 146. Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Castle, P. E., Hesselink, A. T., Franco, E. L., Ronco, G., Arbyn, M., Bosch, F. X., Cuzick, J., Dillner, J., Heideman, D. A. M., & Snijders, P. J. F. (2009a). Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International Journal of Cancer*, 124(3), 516–520. <https://doi.org/10.1002/ijc.24010>
 147. Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Castle, P. E., Hesselink, A. T., Franco, E. L., Ronco, G., Arbyn, M., Bosch, F. X., Cuzick, J., Dillner, J., Heideman, D. A. M., & Snijders, P. J. F. (2009b). Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(3), 516. <https://doi.org/10.1002/IJC.24010>
 148. Miller, R. A., Mody, D. R., Tams, K. C., & Thrall, M. J. (2015). Glandular Lesions of the Cervix in Clinical Practice: A Cytology, Histology, and Human Papillomavirus Correlation Study From 2 Institutions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(11), 1431–1436. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2014-0633-OA>
 149. Mittal, S., Mandal, R., Banerjee, D., Das, P., Ghosh, I., Panda, C., Biswas, J., & Basu, P. (2016). HPV detection-based cervical cancer screening program in low-resource setting: lessons learnt from a community-based demonstration project in India. *Cancer Causes & Control: CCC*, 27(3), 351–358. <https://doi.org/10.1007/S10552-015-0708-Z>
 150. Monsonego, J., Cox, J. T., Behrens, C., Sandri, M., Franco, E. L., Yap, P. S., & Huh, W. (2015). Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from

- the ATHENA trial. *Gynecologic Oncology*, 137(1), 47–54.
<https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2015.01.551>
151. Moreno, V., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M., Shah, K. V., Walboomers, J. M. M., Herrero, R., & Franceschi, S. (2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 359(9312), 1085–1092.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3)
 152. Moscicki, A. B., Shiboski, S., Hills, N. K., Powell, K. J., Jay, N., Hanson, E. N., Miller, S., Canjura-Clayton, K. L., Farhat, S., Broering, J. M., & Darragh, T. M. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*, 364(9446), 1678–1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17354-6)
 153. Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., & Meijer, C. J. L. M. (2003). Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
 154. Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A. B., & Gissmann, L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24(SUPPL. 3), S1–S10.
<https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2006.05.115>
 155. Nayar, R., & Wilbur, D. C. (2015). The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, 123(5), 271–281. <https://doi.org/10.1002/CNCY.21521>
 156. Nygård, M., Engesæter, B., Castle, P. E., Berland, J. M., Eide, M. L., Iversen, O. E., Jonassen, C. M., Christiansen, I. K., Vintermyr, O. K., & Tropé, A. (2022). Randomized Implementation of a Primary Human Papillomavirus Testing-based Cervical Cancer Screening Protocol for Women 34 to 69 Years in Norway. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 31(9), 1812–1822. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0340>
 157. Nyitray, A. G., Lin, H. Y., Fulp, W. J., Chang, M., Menezes, L., Lu, B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Gage, C., Galindo, C. M., & Giuliano, A. R. (2014). The role of

- monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(7), 1007–1015. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIT615>
158. Olsson, S. E., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., Brown, D. R., Koutsky, L. A., Tay, E. H., García, P., Ault, K. A., Garland, S. M., Leodolter, S., Tang, G. W. K., Ferris, D. G., Paavonen, J., Lehtinen, M., Steben, M., ... Haupt, R. M. (2009). Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines*, 5(10), 696–704. <https://doi.org/10.4161/HV.5.10.9515>
 159. Ovid - Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases | Wolters Kluwer. (n.d.). Retrieved February 3, 2025, from <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/koss-diagnostic-cytology-and-its-histopathologic-bases-5210>
 160. Pankaj, S., Kumari, A., Kumari, S., Choudhary, V., Kumari, J., Kumari, A., & Nazneen, S. (2018). Evaluation of Sensitivity and Specificity of Pap Smear, LBC and HPV in Screening of Cervical Cancer. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, 16(3). <https://doi.org/10.1007/S40944-018-0221-X>
 161. Papanicolaou, G. N. (1942). A NEW PROCEDURE FOR STAINING VAGINAL SMEARS. *Science* (New York, N.Y.), 95(2469), 438–439. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.95.2469.438>
 162. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2), 74–108. <https://doi.org/10.3322/CANJCLIN.55.2.74>
 163. Patel, C., Brotherton, J. M. L., Pillsbury, A., Jayasinghe, S., Donovan, B., Macartney, K., & Marshall, H. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*, 23(41), 1700737. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737>
 164. Perehudoff, K., Vermandere, H., Williams, A., Bautista-Arredondo, S., De Paepe, E.,

- Dias, S., Gama, A., Keygnaert, I., Longatto-Filho, A., Ortiz, J., Padalko, E., Reis, R. M., Vanderheijden, N., Vega, B., Verberckmoes, B., & Degomme, O. (2020). Universal cervical cancer control through a right to health lens: refocusing national policy and programmes on underserved women. *BMC International Health and Human Rights*, 20(1), 21. <https://doi.org/10.1186/S12914-020-00237-9>
165. Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., Huh, W. K., Kim, J. J., Moscicki, A. B., Nayar, R., Saraiya, M., Sawaya, G. F., Wentzensen, N., & Schiffman, M. (2020). 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(2), 102–131. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>
 166. Pesic, A., Krings, A., Hempel, M., Preyer, R., Chatzistamatiou, K., Agorastos, T., & Kaufmann, A. M. (2019). CIN2+ detection of the HPV DNA Array genotyping assay in comparison with the Cobas 4800 HPV test and cytology. *Virology Journal*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12985-019-1197-6/TABLES/3>
 167. Peto, P. J., Gilham, P. C., Fletcher, O., & Matthews, F. E. (2004). The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*, 364(9430), 249–256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16674-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16674-9)
 168. Petrillo, M., Dessole, M., Tinacci, E., Saderi, L., Muresu, N., Capobianco, G., Cossu, A., Dessole, S., Sotgiu, G., & Piana, A. (2020). Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/VACCINES8010045>
 169. Plummer, M., Herrero, R., Franceschi, S., Meijer, C. J. L. M., Snijders, P., Bosch, F. X., De Sanjosé, S., & Muñoz, N. (2003). Smoking and cervical cancer: Pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes and Control*, 14(9), 805–814. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.00000003811.98261.3E/METRICS>
 170. Poljak, M., Seme, K., Maver, P. J., Kocjan, B. J., Cuschieri, K. S., Rogovskaya, S. I., Arbyn, M., & Syrjänen, S. (2013). Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*, 31 Suppl 7(S7).

<https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2013.03.029>

171. Polman, N. J., Snijders, P. J. F., Kenter, G. G., Berkhof, J., & Meijer, C. J. L. M. (2019). HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. In Preventive Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.021>
172. Quinn, M., Babb, P., Jones, J., & Allen, E. (1999). Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 318(7188), 904. <https://doi.org/10.1136/BMJ.318.7188.904>
173. Ramachandran, D., & Dörk, T. (2021). Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers*, 13(20). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13205137>
174. Rebolj, M., Mathews, C. S., Pesola, F., Cuschieri, K., Denton, K., Kitchener, H., Appleyard, T. L., Cruickshank, M., Ellis, K., Evans, C., Frew, V., Giles, T., Gray, A., Holbrook, M., Hunt, K., Levine, T., McBride, E., Mesher, D., Palmer, T., ... Waller, J. (2022). Age-specific outcomes from the first round of HPV screening in unvaccinated women: Observational study from the English cervical screening pilot. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(8), 1278–1288. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17058>
175. Reid, J. L., Wright, T. C., Stoler, M. H., Cuzick, J., Castle, P. E., Dockter, J., Getman, D., & Giachetti, C. (2015). Human Papillomavirus Oncogenic mRNA Testing for Cervical Cancer Screening: Baseline and Longitudinal Results From the CLEAR Study. *American Journal of Clinical Pathology*, 144(3), 473–483. <https://doi.org/10.1309/AJCPHVD7MIP3FYVV>
176. Rijkaart, D. C., Berkhof, J., Rozendaal, L., van Kemenade, F. J., Bulkman, N. W. J., Heideman, D. A. M., Kenter, G. G., Cuzick, J., Snijders, P. J. F., & Meijer, C. J. L. M. (2012). Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 13(1), 78–88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70296-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70296-0)
177. Rodríguez, A. C., Schiffman, M., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Castle,

- P. E., Solomon, D., & Burk, R. (2008). Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(7), 513–517. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJN044>
178. Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., Cuzick, J., Zappa, M., Carozzi, F., Confortini, M., Dalla Palma, P., Zorzi, M., ... Naucler, P. (2014a). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
 179. Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., Cuzick, J., Zappa, M., Carozzi, F., Confortini, M., Dalla Palma, P., Zorzi, M., ... Naucler, P. (2014b). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
 180. Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., Cuzick, J., Zappa, M., Carozzi, F., Confortini, M., Dalla Palma, P., Zorzi, M., ... Naucler, P. (2014c). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
 181. Ronco, G., Giorgi-Rossi, P., Carozzi, F., Confortini, M., Palma, P. D., Del Mistro, A., Ghiringhello, B., Girlando, S., Gillio-Tos, A., De Marco, L., Naldoni, C., Pierotti, P., Rizzolo, R., Schincaglia, P., Zorzi, M., Zappa, M., Segnan, N., & Cuzick, J. (2010). Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 11(3), 249–257. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70360-2)
 182. Rositch, A. F., Koshiol, J., Hudgens, M. G., Razzaghi, H., Backes, D. M., Pimenta, J.

- M., Franco, E. L., Poole, C., & Smith, J. S. (2013). Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, *133*(6), 1271–1285. <https://doi.org/10.1002/IJC.27828>
183. Ryzhov, A., Corbex, M., Piñeros, M., Barchuk, A., Andreasyan, D., Djanklich, S., Ghervas, V., Gretsova, O., Kaidarova, D., Kazanjan, K., Mardanli, F., Michailovich, Y., Ten, E., Yaumenenka, A., Bray, F., & Znaor, A. (2021). Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, *22*(3), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30674-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30674-4)
 184. Sankaranarayanan, R. (2014). Screening for cancer in low- and middle-income countries. In *Annals of Global Health*. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.014>
 185. Sankaranarayanan, R., Nene, B. M., Shastri, S. S., Jayant, K., Muwonge, R., Budukh, A. M., Hingmire, S., Malvi, S. G., Thorat, R., Kothari, A., Chinoy, R., Kelkar, R., Kane, S., Desai, S., Keskar, V. R., Rajeshwarkar, R., Panse, N., & Dinshaw, K. A. (2009). HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *New England Journal of Medicine*, *360*(14), 1385–1394. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808516>
 186. Sankaranarayanan, R., Thara, S., Sharma, A., Roy, C., Shastri, S., Mahé, C., Muwonge, R., & Fontanière, B. (2004). Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *Journal of Medical Screening*, *11*(2), 77–84. <https://doi.org/10.1258/096914104774061056>
 187. Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J., Garcia, F. A. R., Moriarty, A. T., Waxman, A. G., Wilbur, D. C., Wentzensen, N., Downs, L. S., Spitzer, M., Moscicki, A., Franco, E. L., Stoler, M. H., Schiffman, M., Castle, P. E., & Myers, E. R. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *62*(3), 147–172. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21139>
 188. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., & Wacholder, S. (2007).

- Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet (London, England)*, 370(9590), 890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0)
189. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., De Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B. J., Stanley, M. A., & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.86>
 190. Schiffman, M., Glass, A. G., Wentzensen, N., Rush, B. B., Castle, P. E., Scott, D. R., Buckland, J., Sherman, M. E., Rydzak, G., Kirk, P., Lorincz, A. T., Wacholder, S., & Burk, R. D. (2011). A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(7), 1398–1409. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0206>
 191. Schiffman, M., & Wentzensen, N. (2010). From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 116(1), 177–185. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E3181E4629F>
 192. Schiffman, M., & Wentzensen, N. (2013). Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(4), 553–560. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1406>
 193. Shi, J. F., Canfell, K., Lew, J. Bin, Zhao, F. H., Legood, R., Ning, Y., Simonella, L., Ma, L., Kang, Y. J., Zhang, Y. Z., Smith, M. A., Chen, J. F., Feng, X. X., & Qiao, Y. L. (2011). Evaluation of primary HPV-DNA testing in relation to visual inspection methods for cervical cancer screening in rural China: an epidemiologic and cost-effectiveness modelling study. *BMC Cancer*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-239>
 194. Singh, A., Arthur, B., & Agarwal, V. (2011). LEEP verses cryotherapy in CIN. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. <https://doi.org/10.1007/s13224-011-0048-1>

195. SL, B., LS, G., AR, G., & AT, G. (2020). Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews*, 8(1). <https://doi.org/10.1016/J.SXMR.2019.09.005>
196. Smelov, V., Elfström, K. M., Johansson, A. L. V., Eklund, C., Naucner, P., Arnheim-Dahlström, L., & Dillner, J. (2015). Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *International Journal of Cancer*, 136(5), 1171–1180. <https://doi.org/10.1002/IJC.29085>
197. Smith, J. H. F. (2011). Cytology, liquid-based cytology and automation. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(5), 585–596. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2011.04.006>
198. Smith, J. S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R., & Clifford, G. M. (2007). Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 121(3), 621–632. <https://doi.org/10.1002/IJC.22527>
199. Snijders, P. J. F., Verhoef, V. M. J., Arbyn, M., Ogilvie, G., Minozzi, S., Banzi, R., Van Kemenade, F. J., Heideman, D. A. M., & Meijer, C. J. L. M. (2013). High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*, 132(10), 2223–2236. <https://doi.org/10.1002/IJC.27790>
200. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T., & Young, N. (2002a). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287(16), 2114–2119. <https://doi.org/10.1001/JAMA.287.16.2114>
201. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T., & Young, N. (2002b). The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>
202. Sroczynski, G., Schnell-Inderst, P., Mühlberger, N., Lang, K., Aidsburger, P., Wasem, J., Mittendorf, T., Engel, J., Hillemanns, P., Petry, K. U., Krämer, A., &

- Siebert, U. (2011). Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 47(11), 1633–1646. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2011.03.006>
203. St. Laurent, J., Luckett, R., & Feldman, S. (2018). HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Current Problems in Cancer*, 42(5), 493–506. <https://doi.org/10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2018.06.004>
 204. Stanczuk, G. A., Baxter, G. J., Currie, H., Forson, W., Lawrence, J. R., Cuschieri, K., Wilson, A., Patterson, L., Govan, L., Black, J., Palmer, T., & Arbyn, M. (2017). Defining Optimal Triage Strategies for hrHPV Screen-Positive Women-An Evaluation of HPV 16/18 Genotyping, Cytology, and p16/Ki-67 Cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 26(11), 1629–1635. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0534>
 205. Stuart, G. C. E., Kitchener, H., Bacon, M., DuBois, A., Friedlander, M., Ledermann, J., Marth, C., Thigpen, T., & Trimble, E. (2011). 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21(4), 750–755. <https://doi.org/10.1097/IGC.0B013E31821B2568>
 206. Sultana, F., English, D. R., Simpson, J. A., Drennan, K. T., Mullins, R., Brotherton, J. M. L., Wrede, C. D., Heley, S., Saville, M., & Gertig, D. M. (2016). Home-based HPV self-sampling improves participation by never-screened and under-screened women: Results from a large randomized trial (iPap) in Australia. *International Journal of Cancer*, 139(2), 281–290. <https://doi.org/10.1002/IJC.30031>
 207. Sultana, F., Mullins, R., English, D. R., Simpson, J. A., Drennan, K. T., Heley, S., Wrede, C. D., Brotherton, J. M. L., Saville, M., & Gertig, D. M. (2015). Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer*, 15(1), 849. <https://doi.org/10.1186/S12885-015-1804-X>
 208. Tainio, K., Athanasiou, A., Tikkinen, K. A. O., Aaltonen, R., Cárdenas, J., Hernández,

- Glazer-Livson, S., Jakobsson, M., Joronen, K., Kiviharju, M., Louvanto, K., Oksjoki, S., Tähtinen, R., Virtanen, S., Nieminen, P., Kyrgiou, M., & Kalliala, I. (2018). Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal*, *360*, 499. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K499>
209. Teixeira, J. C., Vale, D. B., Discacciati, M. G., Campos, C. S., Bragança, J. F., & Zeferino, L. C. (2023). Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, *45*(1), 21–30. <https://doi.org/10.1055/S-0043-1763493>
 210. Tifaoui, N., Maudelonde, T., Combecal, J., Vallo, R., Doutre, S., Didelot, M. N., Nagot, N., Segondy, M., & Boule, N. (2018). High-risk HPV detection and associated cervical lesions in a population of French menopausal women. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *108*, 12–18. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2018.08.010>
 211. Vaccarella, S., Franceschi, S., Engholm, G., Lönnberg, S., Khan, S., & Bray, F. (2014). 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *British Journal of Cancer*, *111*(5), 965. <https://doi.org/10.1038/BJC.2014.362>
 212. Vale, D. B., Silva, M. T., Discacciati, M. G., Polegatto, I., Teixeira, J. C., & Zeferino, L. C. (2021). Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. *PloS One*, *16*(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0251688>
 213. Verdoodt, F., Jentschke, M., Hillemanns, P., Racey, C. S., Snijders, P. J. F., & Arbyn, M. (2015a). Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *51*(16), 2375–2385. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2015.07.006>
 214. Verdoodt, F., Jentschke, M., Hillemanns, P., Racey, C. S., Snijders, P. J. F., & Arbyn, M. (2015b). Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer

- screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*, 51(16), 2375–2385. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2015.07.006>
215. von Karsa, L., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., Patnick, J., Ronco, G., Segnan, N., Suonio, E., Törnberg, S., & Anttila, A. (2015a). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*, 1, 22. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2015.06.006>
 216. von Karsa, L., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., Patnick, J., Ronco, G., Segnan, N., Suonio, E., Törnberg, S., & Anttila, A. (2015b). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*, 1, 22. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2015.06.006>
 217. Walboomers, J. M. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 189(1), 12–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
 218. Watson-Jones, D., Chagalucha, J., Whitworth, H., Pinto, L., Mutani, P., Indangasi, J., Kemp, T., Hashim, R., Kamala, B., Wiggins, R., Songoro, T., Connor, N., Mbwangi, G., Pavon, M. A., Lowe, B., Mmbando, D., Kapiga, S., Mayaud, P., de SanJosé, S., ... Baisley, K. (2022). Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Global Health*, 10(10), e1473. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00309-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00309-6)
 219. Wheeler, C. M., Skinner, S. R., Del Rosario-Raymundo, M. R., Garland, S. M., Chatterjee, A., Lazcano-Ponce, E., Salmerón, J., McNeil, S., Stapleton, J. T., Bouchard, C., Martens, M. G., Money, D. M., Quek, S. C., Romanowski, B., Vallejos, C. S., ter Harmsel, B., Prilepskaya, V., Fong, K. L., Kitchener, H., ... Struyf, F. (2016). Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-

- adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(10). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30120-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30120-7)
220. WHO. (2014). Comprehensive Cervical Cancer Control. *Geneva*, 366–378.
 221. *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*. (2021). 97.
 222. *WHO Immunization Data portal - All Data*. (n.d.). Retrieved February 3, 2025, from <https://immunizationdata.who.int/global?topic=&location=>
 223. Wilson, J. M. G., & Jungner, G. (n.d.). *PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE*.
 224. Wissing, M. D., Louvanto, K., Comète, E., Burchell, A. N., El-Zein, M., Rodrigues, A., Tellier, P. P., Coutlée, F., & Franco, E. L. (2019). Human Papillomavirus Viral Load and Transmission in Young, Recently Formed Heterosexual Couples. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(7), 1152–1161. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIZ238>
 225. Woodman, C. B. J., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., Yates, M., Rollason, T. P., & Young, L. S. (2001). Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*, 357(9271), 1831–1836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04956-4)
 226. Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Apple, R., Derion, T., & Wright, T. L. (2012). The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 46.e1-46.e11. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2011.07.024>
 227. Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., & Wright, T. L. (2015a). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 189–197. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2014.11.076>
 228. Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., & Wright, T. L.

- (2015b). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
229. Wright, T. C., Stoler, M. H., Sharma, A., Zhang, G., Behrens, C., Wright, T. L., Ferenczy, A., Body, B. A., Butcher, A., Eisenhut, C., Rao, A., Young, S., Ackerman, R., Anders, R., Andruczyk, E., Aqua, K., Black, R., Blank, S., Bressman, P., ... Yassear, S. (2011). Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *American Journal of Clinical Pathology*, *136*(4), 578–586. <https://doi.org/10.1309/AJCPTUS5EXAS6DKZ>
 230. Wu, Q., Zhao, X., Fu, Y., Wang, X., Zhang, X., Tian, X., Cheng, B., Lu, B., Yu, X., Lan, S., Lu, W., Ma, D., Cheng, X., & Xie, X. (2017). A cross-sectional study on HPV testing with type 16/18 genotyping for cervical cancer screening in 11,064 Chinese women. *Cancer Medicine*, *6*(5), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/CAM4.1060>
 231. Zhang, S., & Batur, P. (2019). Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *86*(3), 173–178. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86A.18018>
 232. Zhao, C., Li, Z., Nayar, R., Levi, A. W., Winkler, B. A., Moriarty, A. T., Barkan, G. A., Rao, J., Miller, F., Fan, F., Zhou, Z., Si, Q., Fischer, A. H., Sturgis, C. D., Jing, X., Marshall, C. B., Witt, B. L., Birdsong, G. G., & Crothers, B. A. (2015). Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *139*(2), 184–188. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2014-0028-OA>
 233. Zhao, X., Wu, Q., Wang, X., Fu, Y., Zhang, X., Tian, X., Cheng, B., Lu, B., Yu, X., Lan, S., Lu, W., Ma, D., Cheng, X., & Xie, X. (2018). The performance of human papillomavirus DNA detection with type 16/18 genotyping by hybrid capture in primary test of cervical cancer screening: a cross-sectional study in 10,669 Chinese women. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *24*(12), 1322–1327. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2018.02.027>

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. **Eter Kiguradze**, Tamar Skhirtladze, Nikoloz Chkhartishvili, Tamuna Gogoladze, Nino Chikhladze, Tamar Alibegashvili; **Comparison of cervical cancer screening models based on Pap and HPV tests in Tbilisi, Georgia**; Central European Journal of Public Health 2024, 32(3):166-172 | DOI: 10.21101/cejph.a8014
2. **Eter Kiguradze**, Tamar Skhirtladze, Nikoloz Chkhartishvili, Tamuna Gogoladze, Nino Chikhladze, Tamar Alibegashvili; **Age-specific prevalence of Human Papillomavirus type 16/18 infections, abnormal cytology and cervical intraepithelial neoplasia among screened women in Tbilisi**; Translational and Clinical Medicine 2023, Vol 8, No 2: 47-51; <https://tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/issue/view/20>
3. **Eter Kiguradze**, Tamuna Gogoladze, Tamar Alibegashvili; **Primary HPV testing as an alternative strategy for cervical cancer screening**; Journal of Experimental and Clinical Medicine 2023, (3). <https://doi.org/10.52340/jecm>