



Точность теста на вирус папилломы человека при самостоятельном взятии образца и при взятии образца врачом: мета-анализ

Marc Arbyn, Freija Verdoodt, Peter J F Snijders, Viola M J Verhoef, Eero Suonio, Lena Dillner, Silvia Minozzi, Cristina Bellisario, Rita Banzi, Fang-Hui Zhao, Peter Hillemanns, Ahti Anttila

Краткий обзор

Общая информация Скрининг на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) более эффективен для снижения частоты рака шейки матки, чем скрининг с применением Пап-теста (исследование мазков по Папаниколау). Кроме того, тест на ВПЧ может проводиться на влагалищном мазке, взятом женщиной самостоятельно, что дает возможность повысить охват скринингом. Однако клиническая точность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельных образцах, точно не установлена. Мы оценили, является ли тест на ВПЧ на самостоятельно взятых образцах эквивалентным тесту на ВПЧ, проведенному на образцах, взятых врачом.

Методы Мы отобрали соответствующие исследования посредством поиска в базах данных PubMed, Embase и CENTRAL. Исследования рассматривались, если они удовлетворяли всем изложенным ниже критериям включения: образец клеток с шейки матки был взят женщиной самостоятельно, после чего образец брал врач; тест на ВПЧ высокого онкогенного риска проводили на самостоятельно взятом образце (изучаемый тест), а затем тест на ВПЧ или цитологическую оценку проводили на образце, взятом врачом (тесты сравнения); наличие или отсутствие внутриэпителиальной неоплазии шейки матки степени 2 (CIN2) или хуже было подтверждено кольпоскопией и биопсией у всех включенных в исследование женщин или у женщин с одним или более положительным результатом теста. Данные по абсолютной точности выявления CIN2 или хуже, или CIN степени 3 (CIN3) или хуже для изучаемого теста и теста сравнения, а также относительной точности изучаемого теста относительно теста сравнения объединяли с использованием двухфакторных нормальных моделей и моделей со случайными эффектами.

Результаты Мы включили данные 36 исследований, в которые было набрано в общей сложности 154 556 женщин. Абсолютная точность зависела от клинических условий. При скрининге тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, выявлял в среднем 76 % (95 % ДИ 69–82) CIN2 или хуже и 84 % (72–92) CIN3 или хуже. Совокупная абсолютная специфичность в отношении исключения CIN2 или хуже составляла 86 % (83–89) и 87 % (84–90) в отношении исключения CIN3 или хуже. Разброс в относительной точности теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в сравнении с тестами, проведенными на образцах, взятых врачом, был низким во всех клинических ситуациях, что позволило объединить данные по относительной точности из всех исследований. Совокупная чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, была ниже, чем чувствительность теста, проведенного на образцах, взятых врачом (отношение 0,88 [95 % ДИ 0,85–0,91] для CIN2 или хуже и 0,89 [0,83–0,96] для CIN3 или хуже). Совокупная специфичность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, была ниже, чем чувствительность теста, проведенного на образцах, взятых врачом (отношение 0,96 [95 % ДИ 0,95–0,97] для CIN2 или хуже и 0,96 [0,93–0,99] для CIN3 или хуже). Тесты на ВПЧ посредством методов, основанных на амплификации сигнала, были менее чувствительными и менее специфичными в случае самостоятельно взятых образцов, чем в случае образцов, взятых врачом. В противоположность этому, некоторые из тестов на ВПЧ на основе ПЦР демонстрировали сходную чувствительность в случае самостоятельно взятых образцов и образцов, взятых врачом.

Интерпретация При скрининге, использующем методы на основе сигнальной амплификации, следует рекомендовать взятие образцов врачом. Однако самостоятельное взятие образцов для тестов на ВПЧ может быть предложено в качестве дополнительной стратегии, направленной на охват скринингом женщин, не принимающих участие в программах регулярного скрининга. Некоторые основанные на ПЦР тесты на ВПЧ могут быть использованы для стандартного скрининга после всесторонних пилотных исследований с оценкой реализуемости, материально-технического обеспечения, готовности женщин участвовать в этом и расходов.

Финансирование Седьмая рамочная программа Европейской Комиссии, Бельгийский фонд по борьбе с раком, Международное агентство исследований рака и Немецкая программа рекомендаций в области онкологии.

Введение

Учитывая явную этиологическую связь между персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и развитием рака шейки матки, были разработаны методы выявления последовательности нуклеиновой кислоты вируса.^{1,2} Мета-анализы обеспечили клинические данные, которые привели к признанным на сегодня рекомендациям по использованию тестов на ВПЧ для отбора женщин с сомнительной цитологической картиной шейки матки и для предсказания рецидивов после лечения предраковых изменений шейки матки.^{3–6} Данные рандомизированных исследований неизменно демонстрируют, что у женщин с предшествующим отрицательным результатом теста на ВПЧ ниже риск развития внутриэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) степени 3 и инвазивного рака шейки матки по сравнению с женщинами с предшествующим нормальным результатом Пап-теста.⁷ Эти новые данные лежат в основе рекомендации изменить тактику вторичной профилактики рака шейки матки и

Lancet Oncol 2014; 15: 172–83
Published Online
January 14, 2014
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70570-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70570-9)
See [Comment](#) page 128

Unit of Cancer Epidemiology, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

(M Arbyn DrTMH, F Verdoodt PhD); Department of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands

(Prof P J F Snijders PhD, V M J Verhoef MD);

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (E Suonio MD);

Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

(L Dillner PhD); Unit of Cancer Epidemiology, Department of

Oncology, Piedmont Centre for Cancer Prevention, S Giovanni

University Hospital, Turin, Italy

(S Minozzi MD, C Bellisario MSc);

IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy (R Banzi PhD);

Department of Cancer Epidemiology, Cancer Institute and Hospital, Chinese

Academy of Medical Sciences, Beijing, China (Prof F-H Zhao PhD);

Department of Gynaecology and Obstetrics, Hannover Medical School, Hannover,

Germany (Prof P Hillemanns PhD); and

Finnish Cancer Registry, Helsinki, Finland (A Anttila PhD)

Correspondence to: Dr Marc Arbyn, Unit of Cancer Epidemiology, Scientific Institute

of Public Health, J Wytmsmanstreet

14, B1050 Brussels, Belgium

marc.arbyn@wiv-isp.be

использовать тест на ВПЧ как основной тест при скрининге, либо вместо Pap-теста, либо в сочетании с ним.^{8,9} Кроме того, тест на ВПЧ может быть проведен на образце, взятом женщиной самостоятельно, что может дать возможность охватить скринингом тех женщин, которые не желают проходить гинекологический осмотр.^{10,11}

В предыдущих систематических обзорах были обобщены характеристики тестов на ВПЧ, проведенных на самостоятельно взятых образцах, но этим обзорам уже 6–8 лет, и они включали в себя в основном небольшие исследования, там оценивались только вирусологические результаты, либо не сравнивалась точность выявления CIN высоких степеней при использовании самостоятельно взятых и взятых врачом образцов.^{12–14} Обзор привлек внимание к необходимости комплексного, обновленного мета-анализа, учитывающего большое количество новых данных из крупных исследований, в которых использовался целый ряд тестов и устройств для взятия образцов.¹⁰

В данном мета-анализе мы оценили клиническую точность тестов на ВПЧ, проведенных на взятых самостоятельно образцах, в отношении выявления имеющейся CIN высокой степени или рака. Кроме того, мы сравнили точность теста на ВПЧ в случае самостоятельно взятых образцов с точностью теста на ВПЧ и цитологического исследования в случае образцов, взятых врачом. Мы не оценивали подготовку самостоятельно взятых образцов для цитологического исследования, поскольку ранее было показано, что чувствительность в выявлении CIN высоких степеней в этом случае мала.^{10,15,16}

Мы сосредоточились на первичном скрининге рака шейки матки, поскольку самостоятельное взятие образцов чаще всего используется именно в этих условиях, и потому что абсолютная точность теста должна отличаться у женщин, за которыми ведется наблюдение в связи с ранее выявленными отклонениями. Однако относительная точность теста на ВПЧ, проведенного на образце, взятом самой женщиной, по сравнению с образцом, взятым медицинским работником, может быть сходной в разных условиях. Оценка относительной точности позволила нам включить больше исследований, включить рандомизированные исследования и увеличить статистическую мощность для оценки гетерогенности, связанной, в частности, с влиянием устройств для взятия образцов и разных тестов на ВПЧ. Нашей целью было выяснить, является ли тест на ВПЧ, проведенный на взятом самостоятельно образце, столь же качественным, как тест, проведенный на образце, взятом врачом, у женщины, участвующей в программе скрининга рака шейки матки.

Методы

Стратегия поиска и критерии отбора

Мы провели поиск в базах данных PubMed, Embase и CENTRAL в отношении подходящих исследований (см. приложение, где приведен перечень клинических вопросов и ключевых слов для поиска). Мы провели поиск среди статей, опубликованных в период с 1 января 1990 г. и 3 июня 2013 г. Мы использовали также базу данных Scopus для изучения цитирования предшествующих систематических обзоров по тестам на ВПЧ, проведенным на самостоятельно взятых образцах,^{10,12–14} и списки литературы отобранных статей. Кроме того, мы провели поиск неопубликованных отчетов в сборниках кратких резюме трех последних международных конференций Общества по изучению вируса папилломы человека (Монреаль, 3–8 июля 2010 г.; Берлин, 17–22 сентября 2011 г.; Сан-Хуан, 30 ноября – 6 декабря 2012 г.). Мы не использовали каких-либо ограничений по языкам публикации.

Исследования подходили для включения, если они удовлетворяли следующим критериям: образец из влагалища брала сама женщина (самостоятельно взятый образец), после чего образец брал врач (образец, взятый врачом), или же в одной группе рандомизированного исследования образцы брали самостоятельно, а в другой их брал врач; тест на ДНК или РНК ВПЧ высокого риска проводили на обоих образцах, или образец, взятый врачом, изучали под микроскопом на наличие цитологических изменений эпителия; наличие или отсутствие внутриэпителиальной неоплазии шейки матки степени 2 (CIN2) или хуже было подтверждено кольпоскопией и биопсией у всех включенных в исследование женщин или у женщин с по крайней мере одним положительным результатом теста. Исследования с цитологическим последующим наблюдением женщин с отрицательными результатами кольпоскопии при исходной оценке учитывались как удовлетворяющие третьему критерию отбора, но были отобраны для анализов чувствительности.

Мы связались с авторами, чтобы получить данные по точности отдельно для результата CIN2 или хуже в тех случаях, когда приводились только данные по результату CIN степени 3 (CIN3) или хуже.

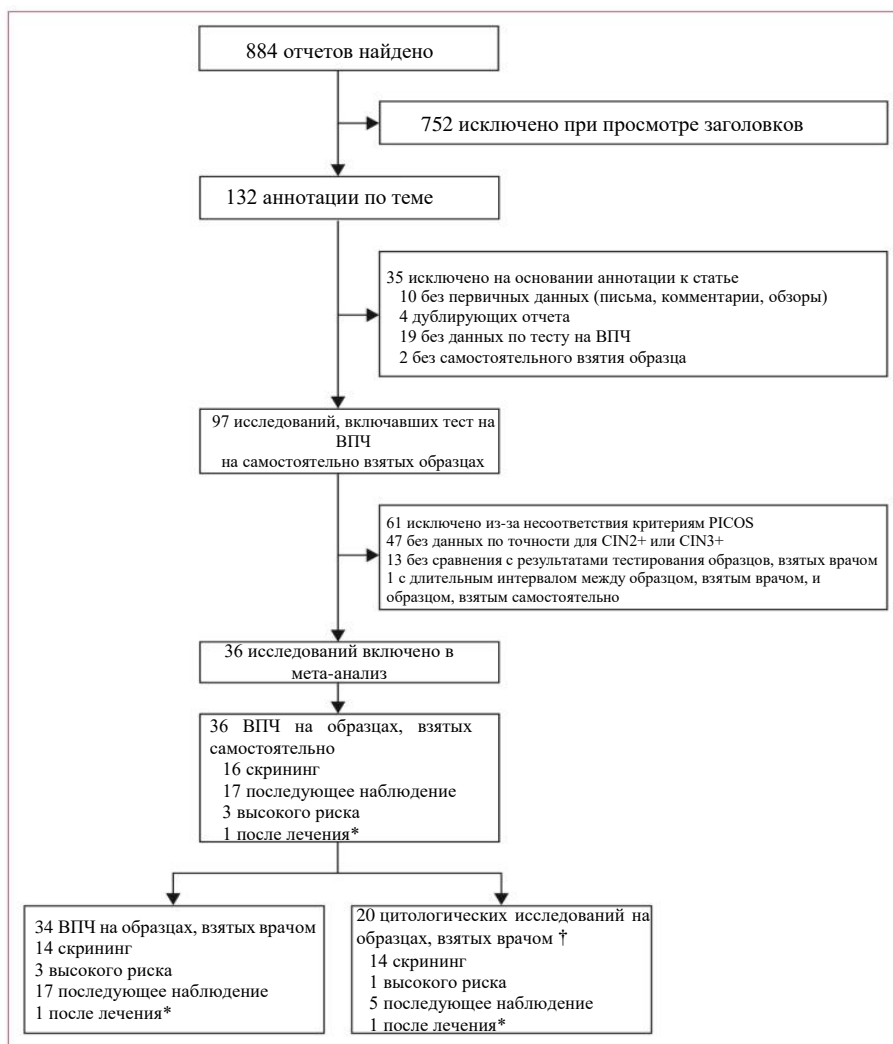


Рисунок 1: Схема проведения анализа

CIN2 или хуже – внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 2 или хуже. CIN3 или хуже – внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 3 или хуже. ВПЧ – вирус папилломы человека. PICOS – Популяция/Исследуемый метод/Метод сравнения/Исход/Исследование. *Одно исследование⁴⁸ включало женщин, за которыми велось последующее наблюдение, и женщин, за которыми наблюдали после лечения. † 18 из 20 исследований включали как цитологическое исследование, так и тест на ВПЧ на образцах, взятых врачом, а два исследования^{47, 50} включали только цитологическое исследование на образцах, взятых врачом.

Клинические вопросы и извлечение данных

Мы ставили своей целью ответ на два вопроса. Первый вопрос – определить абсолютную точность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятом образце (изучаемый тест), и точность цитологического исследования или теста на ВПЧ, проведенного на образце клеток с шейки матки, взятом врачом (тесты сравнения). Второй вопрос – определить относительную точность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятом образце, по сравнению с тестами сравнения, проведенными на образце, взятом врачом. Точность определяли для исходов CIN2 или хуже либо CIN3 или хуже. Мы проанализировали следующие группы: те, кто проходил рутинный скрининг на рак шейки матки, женщины высокой степени риска и те, кого направляли на кольпоскопию вследствие положительных результатов скрининга в прошлом. Мы разработали протокол в соответствии с рекомендациями PRISMA для отчетов о мета-анализах.

	Отбор пациентов		Изучаемый тест и тест сравнения		Референсный тест			Порядок и время проведения						Вопросы, связанные с применимостью: риск систематической ошибки		
	P1	P2	T1	T2	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Отбор пациентов	Изучаемый тест и тест сравнения	Референсный тест
Morrison et al, 1992 ³⁰	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Умеренный	Умеренный	Низкий
Hillemanns et al, 1999 ³¹	U	U	U	U	Y	U	Y	U	Y	U	Y	U	N	Умеренный	Умеренный	Низкий
Sellors et al, 2000 ³²	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Wright et al, 2000 ³³	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Belinson et al, 2001 ³⁴	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Lorenzato et al, 2002 ³⁵	Y	Y	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Низкий	Низкий	Низкий
Nobbenhuis et al, 2002 ¹⁶	Y	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Умеренный	Низкий
Garcia et al, 2003 ¹⁵	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Низкий	Низкий	Низкий
Salmeron et al, 2003 ³⁶	U	U	Y	U	Y	N	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Умеренный	Низкий	Умеренный
Brink, 2006 ³⁷	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Daponte et al, 2006 ³⁸	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	Y	Y	U	N	N	Низкий	Умеренный	Низкий
Giranielli et al, 2006 ³⁹	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Умеренный	Умеренный	Низкий
Holanda et al, 2006 ⁴⁰	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Seo et al, 2006 ⁴¹	U	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Szarewski et al, 2007 ⁴²	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Qiao et al, 2008 ⁴³	Y*	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Bhatla et al, 2009 ⁴⁴	Y	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Balasubra et al, 2010 ⁴⁵	Y	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Низкий
Gustavsson et al, 2011 ⁴⁶	U	U	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Умеренный	Умеренный	Низкий
Lazcano-P, 2011 ⁴⁷	Y	U	Y	U	Y	U	Y	U	N	Y	Y	N	N	Низкий	Низкий	Низкий
Taylor et al, 2011 ⁴⁸	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Низкий	Низкий	Низкий
Twu et al, 2011 ⁴⁹	U	U	Y	U	Y	U	Y	U	N	Y	N	Y	Y	Умеренный	Низкий	Низкий
Wikstrom et al, 2011 ⁵⁰	Y	U	Y	U	Y	U	Y	N	N	Y	Y	N	N	Низкий	Низкий	Низкий
Belinson et al, 2012 ⁵¹	U	U	Y	U	Y	U	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Умеренный	Низкий	Низкий
Dijkstra et al, 2012 ⁵²	U	U	U	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Longatto-F et al, 2012 ⁵³	Y	U	Y	Y	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	U	U	Низкий	Низкий	Умеренный
van Baars et al, 2012 ⁵⁴	U	U	U	U	N†	U	U	Y	N	U	Y	N	N	Умеренный	Умеренный	Высокий
Zhao et al, 2012 ^{‡55}	Y	Y	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Низкий	Низкий	Низкий
Darlin et al, 2013 ⁵⁶	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Умеренный	Умеренный	Низкий
Geraets et al, 2013 ⁵⁷	Y	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Низкий	Умеренный	Низкий
Guan et al, 2013 ⁵⁸	N	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Высокий	Умеренный	Низкий
Jentschke et al, 2013a ⁶⁰	U	U	U	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	N	N	Умеренный	Умеренный	Низкий
Jentschke et al, 2013b ⁵⁹	U	U	Y	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	N	N	Умеренный	Низкий	Низкий
Nieves et al, 2013	Y	Y	U	Y	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Низкий	Низкий	Умеренный

Пункты по списку QUADAS¹⁹: P1 — приемлемый метод включения в исследование, P2 — не было неоправданных исключений из исследования, T1 — заранее определенный пороговый показатель для теста, T2 — результаты изучаемого теста и теста сравнения соотносятся друг с другом, и результаты обоих тестов соотносятся с референсным тестом, R1 — приемлемый референсный тест, R2 — результаты референсного теста соотносятся с изучаемым тестом и тестом сравнения, R3 — не было систематической ошибки, связанной с включением в исследование, F1 — приемлемый интервал между контрольными тестами и референсным тестом, F2 — не было частичной верификации, F3 — не было дифференциальной верификации, F4 — случаи прекращения участия в исследовании объяснены, F5 — для тестов приводились не подлежащие интерпретации результаты, F6 — для референсного теста приводились не подлежащие интерпретации результаты. Каждая характеристика качества исследования оценивается следующим образом: Y — выполнено, U — неясно и N — не выполнено. *Участниц набирали из случайно выбранных местных коммун. † Лишь у 44/134 женщин результаты были подтверждены гистологически, у остальных их подтверждали цитологически. ‡ В данный мета-анализ включены только данные для SPOCCS III-1, III-2 и III-3; совокупные данные приводятся также у Belinson et al.⁶⁴

Таблица 1: Оценка качества всех включенных исследований

Пригодность исследований для включения независимо оценивали по крайней мере два исследователя, а затем количество истинных и ложных положительных и отрицательных результатов для каждой комбинации типа взятия образцов, теста и результата теста было извлечено для всех исследований, в которых имелась полная верификация результатов теста относительно эталонного стандарта. Для рандомизированных исследований, сравнивавших самостоятельно взятые образцы и образцы, взятые врачом, в которых верификация ограничивалась пациентками с положительным результатом одного теста, мы извлекали только количество истинных положительных ответов у прошедших скрининг. Данные этих исследований использовались только в совокупном анализе относительной чувствительности. Информация об участниках исследования, месте проведения, тестах, устройствах для взятия образцов, и верификации посредством эталонных стандартов была кодирована и сведена в единую таблицу (в приложении). Мы оценили качество отобранных исследований с помощью контрольного списка QUADAS-2.¹⁹ Для определения положительного результата теста на ВПЧ мы приняли пороговый результат, предложенный производителем, а для цитологических исследований использовали два пороговых результата: атипичные клетки неясного значения (ASC-US) или хуже и внутриэпителиальное изменение плоскоклеточного эпителия низкой степени (LSIL) или хуже.

Вид теста	Количество исследований (количество комбинаций тестовых устройств для взятия образцов)		Чувствительность (%; 95 % ДИ)		Специфичность (%; 95 % ДИ)		
	CIN2 или хуже	CIN3 или хуже	CIN2 или хуже	CIN3 или хуже	CIN2 или хуже	CIN3 или хуже	
Первичный скрининг							
Самостоятельное взятие образцов							
ВПЧ	Как определено производителем	14 (16)	6 (8)	76 % (69–82)	84 % (72–92)	86 % (83–89)	87 % (84–90)
Образец, взятый врачом							
ВПЧ	Как определено производителем	14 (16)	6 (8)	91 % (87–94)	95 % (91–97)	88 % (85–91)	89 % (87–92)
Цитология	ASC-US или хуже	12	6	83 % (75–89)	91 % (85–95)	91 % (87–94)	89 % (86–91)
	LSIL или хуже	8	5	71 % (66–76)	78 % (72–85)*	97 % (97–98)	97 % (96–97)*
Скрининг в группе высокого риска							
Самостоятельное взятие образцов							
ВПЧ	Как определено производителем	3 (4)	1	75 % (58–87)	42 % (27–57)†	86 % (77–92)	81 % (76–87)†
Образец, взятый врачом							
ВПЧ	Как определено производителем	3 (4)	1	88 % (78–93)	80 % (67–93)†	88 % (81–93)	82 % (77–88)†
Цитология	ASC-US или хуже	1	0	77 % (64–91)†	–	87 % (84–90)†	–
	LSIL или хуже	1	0	70 % (55–85)†	–	95 % (93–97)†	–
Последующее наблюдение							
Самостоятельное взятие образцов							
ВПЧ	Как определено производителем	17 (19)	5 (7)	84 % (78–89)	85 % (76–91)	56 % (49–63)	45 % (36–54)
Образец, взятый врачом							
ВПЧ	Как определено производителем	17 (19)	5 (7)	91 % (86–94)	96 % (92–100)*	58 % (48–67)	46 % (35–57)*
Цитология	ASC-US или хуже	5	0	85 % (77–91)	–	69 % (57–80)	–
ASC-US — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения. CIN2 — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 2. CIN3 — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 3. ВПЧ — анализ, выявляющий типы вируса папилломы человека высокого риска. LSIL — внутриэпителиальное изменение плоскоклеточного эпителия низкой степени. *Данные по чувствительности и специфичности объединяли по отдельности вследствие отсутствия согласия между результатами анализа в двухфакторной нормальной модели. † Объединения данных для мета-анализа не проводили из-за наличия только одного исследования.							

Таблица 2: Абсолютная чувствительность и специфичность теста на вирус папилломы человека, проведенного на самостоятельно взятых образцах, и теста на вирус папилломы человека и цитологического исследования, проведенных на образцах, взятых врачом, в зависимости от клинических условий и степени внутриэпителиальной неоплазии шейки матки.

Статистический анализ

Совокупную абсолютную чувствительность и специфичность тестов оценивали совместно посредством процедуры «metandi» в программном обеспечении STATA, основанной на двухфакторной нормальной модели логит-преобразования данных по чувствительности и специфичности, учитывая внутреннюю корреляцию между истинно положительными и ложноположительными результатами и вариабельность между исследованиями.^{21, 22} Мы рассчитали относительную чувствительность и специфичность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, по сравнению с цитологическим исследованием или тестом на ВПЧ, проведенными на образцах, взятых врачом, используя макрос программы SAS «metadas» для мета-анализа исследований по диагностической точности, который позволяет включать в анализ тип теста в качестве ковариаты, что делает возможным сравнение тестов.^{18, 23} Мы применили эту модель также к оценке влияния характеристик исследований на абсолютную точность теста. Мы оценили гетерогенность показателей относительной чувствительности и специфичности (тесты на взятых самостоятельно образцах в сравнении с образцами, взятыми врачом), в частности влияние теста на ВПЧ и устройства для взятия образцов, отдельно с подгруппой мета-анализов и анализов чувствительности.^{24, 25} Мы выявили важные исследования, повторяя мета-анализ и последовательно исключая из него каждое исследование.²⁶ Мы использовали воронкообразную диаграмму размера выборки и сопутствующий критерий регрессии для оценки систематической ошибки, связанной с публикацией, или эффектов малых исследований в мета-анализах абсолютной точности.²⁷ Чтобы проверить небольшие связанные с методом взятия образцов эффекты в отношении чувствительности и специфичности теста на ВПЧ в случае самостоятельно взятых образцов в сравнении с образцами, взятыми врачом, мы оценили степень асимметрии посредством воронкообразных диаграмм визуально, после чего провели статистическую оценку посредством линейной регрессии статистического вклада и его дисперсии.^{28, 29}

Статистические критерии были двусторонними; статистическую значимость определяли как значения величины p менее 0,05. Для статистических анализов мы использовали STATA (версия 10.1) и SAS (версия 9.3).

Роль источника финансирования

Спонсор исследования не играл роли в разработке его дизайна, сборе данных, их анализе и интерпретации или в составлении отчета. Координатор статьи имел полный доступ ко всем данным исследования и принимал окончательное решение о представлении статьи к публикации.

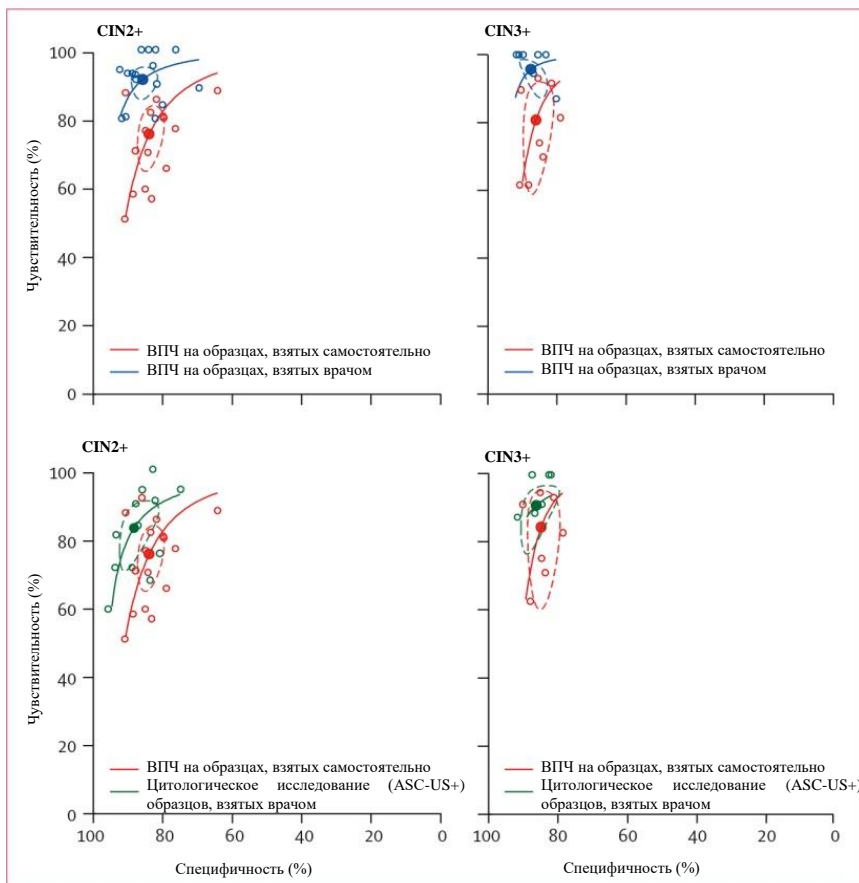


Рисунок 2: Точность первичного скрининга рака шейки матки в зависимости от метода взятия образцов и степени внутриэпителиальной неоплазии шейки матки

Незакрашенные кружки представляют собой индивидуальные исследования, сплошная линия — совокупная ROC-кривая, закрашенные кружки обозначают совокупные оценки точности, окруженные эллипсом, представляющим 95 % доверительный интервал (пунктирная линия). CIN2+ — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 2 или хуже. CIN3+ — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 3 или хуже. ВПЧ — вирус папилломы человека. ASC-US+ — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения или хуже.

	Количество исследований	Относительная чувствительность (95 % ДИ)	Относительная специфичность (95 % ДИ)
ВПЧ на самостоятельно взятых образцах в сравнении с цитологическим исследованием (ASC-US или хуже) на образцах, взятых врачом			
Результат CIN2 или хуже	19	0,9 (0,91–0,99)*	0,92 (0,90–0,94)*
Результат CIN3 или хуже	6	0,99 (0,94–1,06)	0,98 (0,97–0,99)*
ВПЧ на самостоятельно взятых образцах в сравнении с цитологическим исследованием (LSIL или хуже) на образцах, взятых врачом			
Результат CIN2 или хуже	11	1,14 (1,07–1,21)*	0,88 (0,86–0,90)*
Результат CIN3 или хуже	6	1,19 (1,09–1,29)*	0,90 (0,87–0,94)*
ВПЧ на самостоятельно взятых образцах в сравнении с ВПЧ на образцах, взятых врачом			
Результат CIN2 или хуже	34	0,88 (0,85–0,91)*	0,96 (0,95–0,97)*
Результат CIN3 или хуже	12	0,89 (0,83–0,96)*	0,96 (0,93–0,99)*
ASC-US — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения. CIN2 — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 2. CIN3 — внутриэпителиальная неоплазия шейки матки степени 3. ВПЧ — анализ, выявляющий типы вируса папилломы человека высокого риска.			
*Статистически значимо ($p < 0, 05$).			
Таблица 3: Совокупная относительная чувствительность и специфичность теста на вирус папилломы человека, проведенного на самостоятельно взятых образцах, и цитологического исследования или теста на вирус папилломы человека, проведенных на образцах, взятых врачом, в зависимости от степени внутриэпителиальной неоплазии шейки матки			

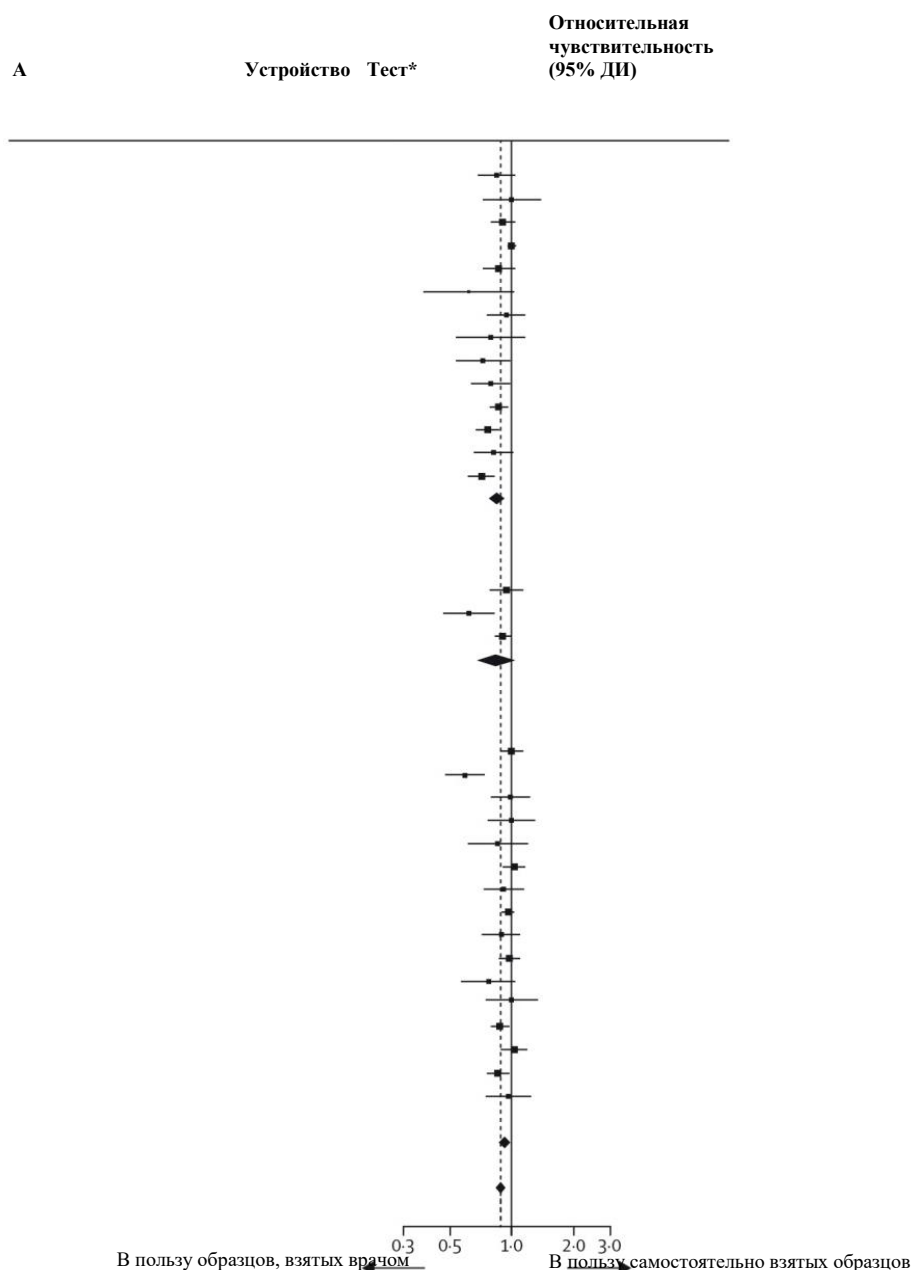
Результаты

Мы нашли 884 статьи, из которых в 34 оценивали клиническую точность теста на ДНК или РНК ВПЧ на самостоятельно взятых образцах (рисунок 1, приложение).^{15, 16, 30–61} Поскольку в одной статье описывали три разных исследования,⁵⁵ в мета-анализе были использованы данные 36 исследований, включавших в общей сложности 154 556 женщин. Во всех отобранных исследованиях, кроме двух,^{47, 50} тестом сравнения был тест на ВПЧ, проводившийся на образцах, взятых врачом, а в 20 статьях на взятых врачом образцах проводилось цитологическое исследование.^{15, 16, 32–34, 36, 37, 39, 42–44, 47, 48, 50, 51, 53, 55, 61} Мы запросили и получили не приводившиеся в статьях данные по точности для порога заболевания CIN2 или хуже из трех исследований.^{51, 55, 61} В 16 исследованиях (14 статей) речь шла о первичном скрининге здоровых в целом женщин,^{33, 34, 36, 39, 40, 42, 43, 47, 50, 51, 53, 55, 58, 61} а три исследования были посвящены скринингу популяций высокого риска.^{35, 44, 45} В 17 работах в исследование включали женщин, направленных на кольпоскопию.^{15, 16, 30–32, 37, 38, 41, 46, 48, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 60} В одно исследование набирали женщины, за которыми ведется наблюдение, и женщин, которым проводили лечение, направленное на борьбу с предраковым изменением шейки матки.⁴⁸ В приложении можно найти общий обзор дизайна, популяций и характеристик исследования,

и обзор методов теста на ВПЧ и использовавшихся устройств для взятия образцов, которые разделены на пять категорий (щеточка, лаваж, шпатель, мазок и тампон).

Методологическое качество 36 включенных исследований было в целом от умеренного до хорошего; средние показатели для отрицательных результатов оценки по 13 пунктам списка QUADAS составляли от 0 % до 31 % (4/13), для неоднозначных результатов от 0 % до 58 % (7/13) и для положительных результатов от 17 % (2/13) до 100 % (таблица 1). Риск систематической ошибки в отношении включения пациенток был низким в 19 (53 %), умеренным в 16 (44 %) и высоким в одном (3 %) из 36 исследований. Отчетность и выполнение тестов (описание порогового значения или соответствие изучаемого теста тесту сравнения и эталонному тесту) были на надлежащем уровне в 26 (72 %) исследованиях и неопределенными в 10 (28 %) исследованиях, но риск систематической ошибки нигде не оценивался как высокий. Качество верификации по эталонному стандарту (приемлемая достоверность, соответствие к изучаемым тестам, избегание включения результатов теста в окончательное заключение об исходе) было хорошим в 32 (89 %), умеренным в трех (8 %) и возможно проблематичным в одном (3 %) из 36 исследований. Интервал между самостоятельным взятием образца, взятием образца врачом и верификацией посредством эталонного стандарта был невелик (6 месяцев или менее) в 25 (69 %), не сообщался в девяти (25 %), и был длительным в двух (6 %) исследованиях. Частичной верификации избегали в 28 (78 %) исследованиях, но она явно присутствовала в восьми (22 %) исследованиях, в то время как дифференциальная верификация присутствовала лишь в одном исследовании.⁵⁴ Случаи прекращения участия пациенток в исследовании были достаточно полно объяснены в 25 (69 %) исследованиях, а в девяти (25 %) — нет. В большинстве исследований недостаточно полно сообщалось о не поддающихся интерпретации результатах (в 20 [56 %] исследованиях для оценивавшихся тестов и в 22 [61 %] исследованиях для эталонного стандарта).

В таблице 2 приведены совокупные показатели для абсолютной чувствительности и специфичности тестов на ДНК ВПЧ, проведенных на самостоятельно взятых и взятых врачом образцах, и цитологического исследования с пороговым значением ASC-US или хуже либо LSIL или хуже, проведенного на образцах, взятых врачом, в отношении выявления имеющейся CIN2 или хуже либо CIN3 или хуже для каждого сочетания условий по отдельности. Вследствие выраженного и статистически значимого разброса для разных клинических условий ($p < 0,0001$; данные не приведены) мы не проводили расчета значений совокупной точности в целом.



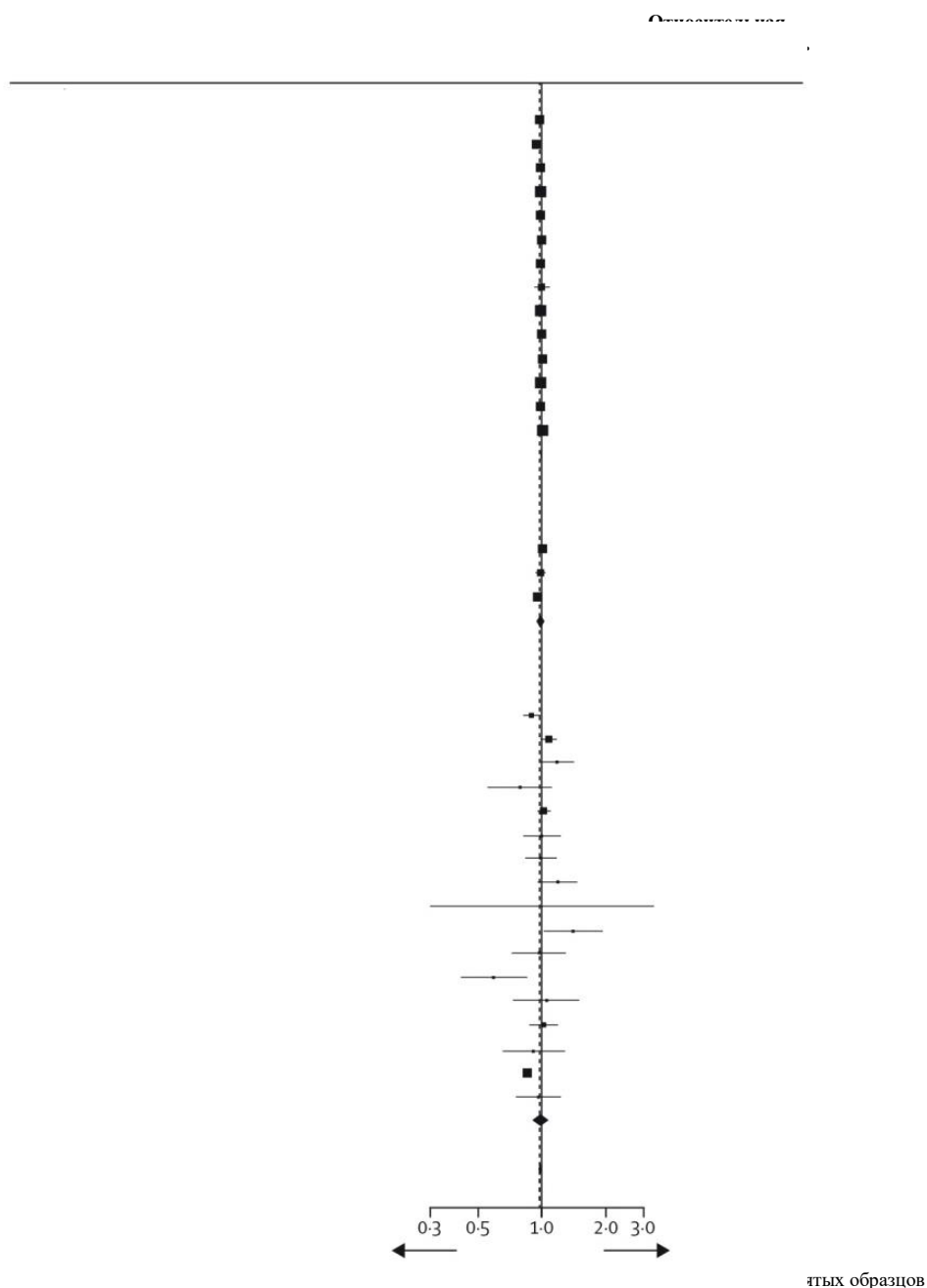


Рисунок 3: Относительная чувствительность (А) и специфичность (В) теста на вирус папилломы человека, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в сравнении с образцами, взятыми врачом, в зависимости от клинических условий для результата CIN2 или хуже

*Полные названия тестов приведены в приложении.

При первичном скрининге чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, составляла от 51 %⁶¹ до 93 %⁵¹ для CIN2 или хуже и от 63 %⁶¹ до 94 %⁵¹ для CIN3 или хуже. Совокупные показатели чувствительности составляли 76 % (95 % ДИ 69–82) для CIN2 или хуже и 84 % (72–92) для CIN3 или хуже (рисунок 2, таблица 2). Специфичность исключения CIN2 или хуже составляла от 67 %⁴⁰ до 93 %.⁵⁵ Тесты на ВПЧ, проведенные на образцах, взятых врачом, демонстрировали высокие совокупные показатели чувствительности как для CIN2 или хуже, так и для CIN3 или хуже, а совокупная чувствительность исключения CIN2 или хуже составляла 88 % (85–91). Чувствительность цитологического исследования с пороговым результатом ASC-US или хуже на образцах, взятых врачом, была промежуточной между чувствительностью теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых и на взятых врачом образцах (таблица 2). Цитологическое исследование с пороговым результатом LSIL или хуже демонстрировало наиболее низкую совокупную чувствительность (для CIN2 или хуже), но наибольшую совокупную специфичность (исключения CIN2 или хуже; таблица 2).

Оценки точности для CIN2 или хуже в случае теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых и взятых врачом образцах, объединенные для четырех исследований, включавших женщин из группы высокого риска, были сходными с результатами, полученными для первичного скрининга (таблица 2). Однако точность цитологического исследования и теста на ВПЧ в отношении CIN3 или хуже отличалась от совокупных оценок для первичного скрининга, но данные в группе высокого риска основывались на результатах лишь одного исследования.

Совокупные показатели чувствительности для CIN2 или хуже из исследований последующего наблюдения существенно не отличались от показателей, полученных для первичного скрининга. Тест на ВПЧ для образцов, полученных самостоятельно, показал более высокую общую оценку (84%, [78-89]), но различие не было значительным ($p=0,23$).

	Количество исследований (количество комбинаций тестовых устройств для взятия образцов)	Относительная чувствительность	Относительная специфичность
Тест			
HC2	18	0,85 (0,81–0,90)*	0,96 (0,93–0,98)*
ПЦР GP5+/6+	5	0,95 (0,89–1,01)	1,11 (0,95–1,29)
CareHPV (при ОЕЛ > 0,5)	1	0,90 (0,79–1,04)	0,98 (0,95–1,00)
CareHPV (при ОЕЛ > 1)	1	0,86 (0,73–1,03)	1,00 (0,98–1,02)
PCR-SPF10	2	0,96 (0,89–1,02)	1,10 (0,85–1,41)
Abbott тест на врВПЧ, ПЦР в реальном времени	1	1,00 (0,75–1,34)	1,07 (0,65–1,78)
Cervista	1	0,76 (0,70–0,83)*	0,95 (0,94–0,96)*
APTIMA	1	0,64 (0,46–0,90)*	0,99 (0,98–1,01)
DNAchip	1	1,03 (0,89–1,19)	0,88 (0,55–1,42)
модифицированная ПЦР на GP5+/6+ со считыванием			
Luminex	1	0,96 (0,75–1,24)	0,94 (0,67–1,33)
Linear Array	1	0,79 (0,54–1,16)	1,00 (0,89–1,12)
MALDI-TOF	1	1,00 (0,95–1,05)	0,98 (0,97–0,99)*
Другие не GP5+/6+ ПЦР	7	0,82 (0,66–1,01)	1,02 (0,97–1,07)
Устройство для самостоятельного взятия образцов			
Щеточка	18 (24)	0,89 (0,83–0,94)*	0,98 (0,97–0,99)*
Лаваж	5 (6)	0,94 (0,85–1,03)	0,95 (0,68–1,34)
Мазок	10	0,86 (0,80–0,92)*	0,95 (0,90–1,01)
Тампон	1	0,71 (0,62–0,83)*	1,01 (1,00–1,02)*
Статус страны по уровню доходов			
Страны с низкими и средними доходами	19 (23)	0,85 (0,79–0,91)*	0,97 (0,95–0,99)*
Страны с высокими доходами	14 (17)	0,94 (0,90–0,97)*	0,99 (0,93–1,06)
ОЕЛ = относительные единицы люминесценции. *Статистически значимо отличается от общего значения (1 исключено из 95 % ДИ).			
Таблица 4: Мета-анализ по подгруппам показателей относительной чувствительности и специфичности теста на вирус папилломы человека (сравнение самостоятельно взятых образцов и образцов, взятых врачом) для внутриэпителлиальной неоплазии шейки матки степени 2 или хуже, в зависимости от ковариат			

Однако совокупная специфичность последующего наблюдения была существенно и статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем специфичность для скрининга (таблица 2).

В таблице 3 приведены совокупные показатели относительной точности для теста на ВПЧ, проведенного на образцах, взятых самостоятельно, в сравнении с результатами тестов сравнения на образцах, взятых врачом. Из исследований, в которых приводились результаты множественных тестов, мы включали комбинацию, которая давала наиболее высокую относительную чувствительность для CIN2 или хуже в мета-анализе при условии, что для данного исследования тест на ВПЧ был одним и тем же для самостоятельно взятых образцов и для образцов, взятых врачом. Разброс данных по относительной чувствительности и специфичности теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в сравнении с образцами, взятыми врачом, в отношении выявления CIN2 или хуже, для всех включенных исследований, разбитых на группы по клиническим условиям, приведен на рисунке 3. Мы обнаружили значительную гетерогенность во всех исследованиях ($p < 0,001$ для всех исследований). Однако мы не обнаружили статистически значимой гетерогенности для относительной чувствительности в зависимости от клинических условий ($p = 0,345$; данные не приведены). Разброс в показателях относительной специфичности был также небольшим, но статистически значимым ($p = 0,001$; данные не приведены) вследствие большого числа исследований. Из-за ограниченного разброса показателей относительной точности для разных клинических условий мы провели объединение данных для мета-анализа для всех клинических условий в совокупности.

Тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был менее чувствителен и менее специфичен, чем цитологическое исследование с ASC-US или хуже в качестве порогового результата, проведенное на образцах, взятых врачом, в отношении выявления CIN2 или хуже (таблица 3, приложение). Однако в отношении выявления CIN3 или хуже тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был столь же чувствителен, как цитологическое исследование с ASC-US или хуже в качестве порогового результата, проведенное на образцах, взятых врачом (таблица 3, приложение).

Тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был более чувствителен, но менее специфичен, чем цитологическое исследование с LSIL или хуже в качестве порогового результата, в отношении выявления CIN2 или хуже и CIN3 или хуже (таблица 3, приложение).

Тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был в среднем менее чувствителен, чем тест на ВПЧ, проведенный на образцах, взятых врачом, как для CIN2 или хуже (отношение 0,88), так и для CIN3 или хуже (отношение 0,89; таблица 3, приложение). Кроме того, для образцов, взятых самостоятельно, специфичность теста на ВПЧ исключения CIN2 или хуже была ниже, чем для образцов, взятых врачом (таблица 3, рисунок 3).

Разброс в абсолютных показателях чувствительности и специфичности теста на ВПЧ выявления CIN2 или хуже, проведенного на образцах, взятых самостоятельно, при первичном скрининге, в зависимости от ковариат исследования, приведен в приложении. Мы обнаружили, что при выявлении ВПЧ в самостоятельно взятых образцах посредством ПЦР с детекцией MALDI-TOF чувствительность была статистически значимо выше, чем при использовании набора Hybrid Capture 2 (HC2) (отношение чувствительности HC2 для самостоятельно взятых образцов/чувствительности MALDI-TOF для самостоятельно взятых образцов в отношении CIN2 или хуже 1,25 [95 % ДИ 1,12–1,39]). Набор APTIMA продемонстрировал статистически значимо более высокую специфичность, чем набор HC2 (отношение 1,04 [1,02–1,07]). Дизайн исследования или качество представления результатов не влияли на клиническую точность, за исключением одного пункта в списке QUADAS: в случаях, когда интервал между тестами не был четко указан, чувствительность была статистически значимо ниже, чем когда он был указан. Мы не обнаружили влияния производителей наборов для тестирования или устройств для взятия образцов на показатели точности.

Тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был значительно менее чувствителен и также менее специфичен, чем такой же тест на образцах, взятых врачом, в отношении выявления CIN2 или хуже при использовании наборов HC2 или Cervista (таблица 4). Набор APTIMA был менее чувствителен, но не менее специфичен при проведении теста на образцах, взятых самостоятельно, при сравнении с образцами, взятыми врачом. Чувствительность для обоих типов образцов была сходной в случае наборов GP5+/6+ ПЦР, SPF10 ПЦР, набора Abbott для определения врВПЧ посредством ПЦР в реальном времени, набора DNAchip, модифицированной ПЦР на GP5+/6+ со считыванием Luminex или набора MALDI-TOF. Тесты на ВПЧ были менее специфичными в случае самостоятельно взятых образцов, чем в случае образцов, взятых врачом, при использовании наборов HC2, Cervista или MALDI-TOF. Анализы независимых

переменных для устройства для взятия образца, типа референсного теста или полноты верификации, продемонстрировали более низкую чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, по сравнению с такими же тестами на образцах, взятых врачом (таблица 4). Этот результат может объясняться использованием в большинстве исследований набора HC2 или других менее чувствительных тестов на ВПЧ (см. таблицу 5 относительно данных по устройству для взятия образцов; данные по другим ковариатам не приведены).

В таблице 5 приведены показатели относительной чувствительности и специфичности для тестов, валидированных клинически для первичного скрининга рака шейки матки с использованием соскоба с шейки матки, взятого врачом.^{7, 62} При использовании набора HC2 самостоятельное взятие образцов посредством устройства любого типа приводило к более низкой чувствительности теста со статистически значимыми различиями для щеточек, мазков и тампонов. При использовании GP5+/6+ ПЦР чувствительность теста для самостоятельно взятых щеточкой или устройством для лаважа образцов была сходной с данными для образцов, взятых врачом с помощью щеточки (таблица 5). Кроме того, в единственном имеющемся исследовании,⁵⁹ где применяли набор Abbott RT HPV PCR (производное теста GP5+/6+ ПЦР), не было найдено различий между результатами теста, проведенного на самостоятельно взятых и взятых врачом образцах.

Не удалось выявить различий в относительной чувствительности для стран с разным экономическим статусом (страны с высоким доходом в сравнении со странами с низким и средним доходом). Однако относительная специфичность была статистически значимо ниже общего значения в странах со средним или низким доходом, но не в единственном исследовании скрининга, проведенном в стране с высоким доходом (таблица 4).⁴²

Воронкообразная диаграмма размера выборки и сопутствующий критерий регрессии не выявили статистически значимых эффектов малых исследований в отношении абсолютной точности тестов на ВПЧ, проведенных на самостоятельно взятых образцах, или любых тестов сравнения, проведенных на образцах, взятых врачом (приложение).

Мы не обнаружили статистически значимой асимметрии в относительной специфичности теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, по сравнению с тестами сравнения (p всегда $> 0,10$; приложение). Однако мы выявили статистически значимый эффект малых исследований для относительной чувствительности теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, по сравнению с тестом на ВПЧ (в отношении CIN2 или хуже и CIN3 или хуже) или цитологическим исследованием с ASC-US как пороговым результатом (для CIN3 или хуже), проведенными на образцах, взятых врачом (приложение).

Обсуждение

Наши результаты говорят о том, что скрининг посредством теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, способен выявлять в среднем 76 % случаев CIN2 или хуже и 84 % случаев CIN3 или хуже. Совокупная специфичность исключения CIN2 или хуже оценивалась как 86 %. Поскольку абсолютная точность зависела от клинических условий, данные показатели учитывают только исследования первичного скрининга. Однако разброс в относительной чувствительности и специфичности теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в сравнении с тестами, проведенными на образцах, взятых врачом, был низким для всех клинических ситуаций. Столь низкий разброс позволил нам объединить данные исследований по скринингу, обследованию групп высокого риска и последующему наблюдению в мета-анализах относительной точности. Совокупная чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, была статистически значимо ниже, чем чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на образцах, взятых врачом. Кроме того, тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был также на 4 % менее специфичен в исключении CIN2 или хуже. В сравнении с цитологическим исследованием образца клеток с шейки матки, взятого медицинским работником, с использованием ASC-US в качестве порогового результата, тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был немного менее чувствителен и явно менее специфичен по сравнению с тестом, проведенным на образцах, взятых врачом. Однако если в случае порогового положительного результата цитологического исследования принимали LSIL, тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был на 14 % чувствительнее к выявлению CIN2 или хуже и на 19% чувствительнее к выявлению CIN3 или хуже, однако на 12 % менее специфичен в исключении CIN2 или хуже.

	Количество исследований	Относительная чувствительность	Относительная специфичность
HC2			
Щеточка ^{31, 39, 40, 44, 55, 61}	8	0,89 (0,81–0,98) †	0,97 (0,96–0,99) †
Лаваж ^{59, 60}	1	0,81 (0,65–1,01)	0,68 (0,35–1,33)
Мазок ^{31-34, 36, 42, 45, 48}	7	0,81 (0,86–0,90) †	0,95 (0,89–1,01)
Тампон ⁵³	1	0,71 (0,61–0,83) †	1,01 (1,00–1,01) †
GP5+/6+ ПЦР			
Щеточка ^{52, 54, 57}	3	0,95 (0,86–1,04)	1,08 (0,93–1,15)
Лаваж ^{16, 37}	1	0,95 (0,85–1,06)	1,13 (0,74–1,05)
Abbott тест на врВПЧ, ПЦР в реальном времени			
Лаваж ⁵⁹	1	1,00 (0,75–1,34)	1,07 (0,65–1,78)
*Ограничено тремя тестами, клинически валидированными для первичного скрининга рака шейки матки с использованием образцов, взятых врачом. ⁷			
† Статистически значимо отличается от общего значения (95 % ДИ исключает 1).			
Таблица 5: Мета-анализы по подгруппам показателей относительной чувствительности и специфичности теста* на вирус папилломы человека (сравнение самостоятельно взятых образцов и образцов, взятых врачом) для внутриэпителлиальной неоплазии шейки матки степени 2 или хуже, в зависимости от устройства для взятия образца			

Мы не обнаружили явного влияния устройства для взятия образца на относительную чувствительность теста на ВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в сравнении с тестом, проведенным на образцах, взятых врачом. Поскольку включенные в мета-анализ исследования не сравнивали разные устройства для взятия образцов, и вследствие вариабельности дизайна и условий исследований мы не можем сделать надежных выводов относительно влияния устройства для самостоятельного взятия образцов на показатели точности. Однако наши результаты выявили явные эффекты, связанные с тестом на ВПЧ. Чувствительность тестов на ВПЧ в случае самостоятельно взятых образцов была ниже, чем в случае образцов, взятых врачом, при использовании наборов HC2, АРТИМА или Cervista. Для набора HC2 эта более низкая чувствительность наблюдалась в случае всех устройств для взятия образцов, и это дало возможность объединить данные 18 исследований, в то время как результаты для наборов Cervista и АРТИМА в каждом случае основывались на результатах лишь одного исследования. Кроме того, мы обнаружили более низкую специфичность наборов HC2 и Cervista, но не набора АРТИМА, в случае самостоятельно взятых образцов. ПЦР с праймерами GP5+/6+ (в пяти исследованиях^{16, 37, 52, 54, 57}) и набор Abbott (ПЦР в реальном времени на врВПЧ), применявшийся в одном исследовании,⁵⁹ продемонстрировали сходную

чувствительность и специфичность для образцов, взятых самостоятельно, и взятых врачом. Набор MALDI-TOF использовали только в одном исследовании,⁵¹ но оно включало более 8000 женщин, участвующих в программе скрининга рака шейки матки, среди которых была 141 женщина с CIN3 или хуже и 233 женщины с CIN2 или хуже. В этом крупном исследовании можно было оценить не меньшую эффективность набора MALDI-TOF при использовании самостоятельно взятых образцов в сравнении с тем же набором при использовании образцов, взятых врачом, с высокой прецизионностью: относительная чувствительность, равная 1,00, для CIN2 или хуже и 1,01 для CIN3 или хуже, с нижней границей 95 % ДИ более 0,90 (p для не меньшей эффективности $< 0,0001$). Набор MALDI-TOF при тестировании самостоятельно взятых образцов демонстрировал небольшое, но статистически значимое снижение специфичности (отношение 0,98). Ряд других тестов на ВПЧ на основе ПЦР также демонстрировал чувствительность, которая не была статистически значимо ниже для взятых самостоятельно образцов, но прецизионность эквивалентности была низкой (общее значение входило в 95 % ДИ, но нижняя граница $< 0,90$).

В целом тесты на ВПЧ, проведенные на самостоятельно взятых образцах, обладали равной чувствительностью с цитологическим исследованием, использующим ASC-US в качестве порогового результата для выявления CIN3 или хуже, но меньшей чувствительностью в случае CIN2 или хуже. Однако эта более низкая совокупная чувствительность к CIN2 или хуже была связана с данными одного исследования с очень низкой чувствительностью ПЦР с амплификацией GPMY09/11 (49 %) в отношении самостоятельно взятых эндоцервикальной щеточкой образцов для кольпоскопии в трех клиниках (США, Перу и Мексика).¹⁵ Исключение этих выпадающих значений дало показатель относительной чувствительности, равный 0,99 (95 % ДИ 0,96–1,03), и показатель относительной специфичности, равный 0,97 (0,94–1,00). Если положительный результат цитологического исследования взятых врачом образцов определяли как LSIL или хуже, тест на ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, был более чувствителен к CIN2 или хуже и CIN3 или хуже. Однако на этот результат влияло выпадающее значение высокой относительной чувствительности, полученное для крупного рандомизированного исследования по месту жительства,⁴⁷ проведенного в Мексике, где сравнивали набор HC2 при проведении теста на самостоятельном взятии конической щеточкой образцов и стандартный Pap-тест, проведенный медицинским работником (относительная чувствительность 3,41 для CIN2 или хуже и 3,20 для CIN3 или хуже).

Хотя мы часто оценивали дизайн и качество исследований как не оптимальные или недостаточно хорошо документированные, результаты оценки по списку QUADAS не объясняли гетерогенность в показателях абсолютной или относительной точности (см. приложение).

В мета-анализах, оценивавших характеристики теста, объединенными показателями являются чувствительность и специфичность, а не прогностическая ценность, на которые сильно влияет распространенность заболевания.⁶³ Однако для данного региона или страны показатели прогностической точности более информативны по сравнению с чувствительностью и специфичностью, для клинической практики и для процесса принятия решений. Поэтому мы использовали совокупные показатели абсолютной точности для тестов в отношении трех ситуаций при скрининге с низкой (0,25 %), средней (0,5 %) и высокой (2 %; наблюдается в некоторых странах с высоким доходом) распространенностью CIN3 или хуже для расчета вероятности заболевания после теста (приложение); при этом расчете мы рассматриваем риск ниже 1 % после отрицательного результата теста как обнадеживающий показатель, а риск выше 10 % после положительного результата теста указывает на целесообразность направления на кольпоскопию.

Отрицательный результат скринингового теста всегда означал низкий риск (< 1 %) наличия CIN3 или хуже после теста, но будущий риск на протяжении периода, равного 5 лет, превышал 1 % после отрицательного результата HC2 теста, проведенного на самостоятельно взятом образце, и после отрицательного результата цитологического исследования, проведенного на образце, взятом врачом, в популяциях высокого риска. Предсказательная ценность положительного результата при поперечном анализе результатов тестов, проведенных на самостоятельно взятых и взятых врачом образцах, обычно была ниже 10 % в популяциях низкого и среднего риска, что указывает на необходимость проведения контрольного теста перед направлением на кольпоскопию для диагностического обследования или лечения. В популяциях высокого риска вероятность CIN3 или хуже после теста была выше 10 % при использовании цитологического исследования или теста на wrВПЧ на самостоятельно взятых образцах, а также для набора MALDI-TOF, но не для HC2, при использовании самостоятельно взятого образца.

В отношении биологического правдоподобия наших результатов более низкая клиническая чувствительность тестов на ВПЧ в случае наборов HC2, Cervista или ARTIMA при использовании самостоятельно взятых образцов может объясняться более низким количеством ДНК wrВПЧ из вирусных частиц, присутствующих во влагалище, которое ниже порога определения соответствующих анализов, но выявляется более чувствительными методами, основанными на ПЦР.^{51, 64} Кроме того, более низкая специфичность наборов HC2, Cervista и MALDI-TOF может быть отчасти связана с повышенным количеством во влагалище перекрестно реагирующих типов ВПЧ низкого риска, но также и с присутствием во влагалище частиц wrВПЧ высокого риска, которые не вызывают CIN2 или хуже.⁶⁴

В наш мета-анализ было включено 36 исследований, охватывавших в общей сложности более 150 000 женщин, что потенциально позволяет получить робастные оценки при использовании рекомендуемых Кохрановским сотрудничеством статистических процедур. Однако лишь 14 исследований проходили в типичной обстановке скрининга, когда представляет интерес самостоятельное взятие образцов. Тем не менее, относительная точность при сравнении тестов, выполненных на самостоятельно взятых и на взятых врачом образцах, не зависела существенно от клинической ситуации, что оправдывало объединение всех исследований и позволяло проанализировать влияние различных источников гетерогенности. Однако оценка влияния ковариат была ограничена скудостью данных по приводимым совокупным данным, и данные в некоторых категориях основывались лишь на нескольких или даже на одном исследовании.

Наш мета-анализ оценил точность тестов, но не оценивал влияние самостоятельного взятия образцов на частоту рака (или предраковых изменений) шейки матки в популяции. Однако если тест на ВПЧ, проведенный на образце, взятом самой женщиной, проводится методом, который одинаково точен для самостоятельно взятых и взятых врачом образцов, вероятно, что это также приведет к снижению частоты рака шейки матки, как уже показано в рандомизированных исследованиях, в которых образцы брались врачами.⁷ Использование несовершенного «золотого стандарта», основанного на кольпоскопии и биопсии под контролем кольпоскопии, могло привести к систематической ошибке. Тем не менее, наш основной вывод о том, что тест ВПЧ, проведенный на самостоятельно взятых образцах, обладал меньшей чувствительностью, чем такой же тест, проведенный на образцах, взятых врачом, был справедлив для всех типов эталонного тестирования, включая взятие биопсии шейки матки у случайно выбранных женщин.

Наши результаты привлекают внимание к необходимости проведения хорошо спланированных исследований по оценке точности комбинации теста на ВПЧ и устройства для самостоятельного взятия образцов. Клиника кольпоскопии, куда поступают как взятые самостоятельно, так и взятые врачом образцы, с последующей проверкой посредством кольпоскопии и биопсии, представляет собой надежный дизайн, при котором можно оценить абсолютную чувствительность, а также относительную чувствительность и специфичность, без систематической ошибки на достаточно небольшой выборке, и который будет также соответствовать условиям первичного скрининга. Абсолютная специфичность при оценке в клинике кольпоскопии при первичном скрининге не имеет значения. Популяционные исследования скрининга могут помочь изучить вопросы охвата скринингом, соблюдения в дальнейшем женщинами графика контрольных обследований и положительной ценности предсказательного результата для CIN высоких степеней, но могут не давать возможности оценить абсолютную специфичность. Однако приблизительную абсолютную специфичность можно оценить без какой-либо систематической ошибки и без необходимости повторно проводить исследования у женщин с отрицательными результатами

скрининга.⁶⁵ Особое внимание должно уделяться оценке тестов на ВПЧ, проведенных на самостоятельно взятых образцах в странах с низким и средним доходом, в которых не имеется инфраструктуры для проведения цитопатологических исследований, и в которых распространен рак шейки матки — в таких странах самостоятельное взятие образцов позволит добиться хорошего охвата скринингом. Необходимы также продольные исследования последующего наблюдения. Эксперты и специалисты по методологии должны разработать хорошо спланированные протоколы дальнейших исследований и определить минимальные пороговые значения точности, которые должны достигаться, чтобы данная комбинация теста и устройства для самостоятельного образца были приемлемы для скрининга, как это сделано для скрининга на образцах, взятых врачом.⁶²

Результаты рандомизированных исследований, опубликованные за последние 6 лет, показали, что скрининг посредством теста на ВПЧ с последующим контрольным цитологическим исследованием больше снижает частоту рака шейки матки, чем скрининг на основе цитологического исследования.^{7, 66} Поскольку контрольное цитологическое исследование провести на самостоятельно взятых образцах нельзя, необходимо разработать соответствующий молекулярный контрольный тест для женщин с инфекцией ВПЧ. Гиперметилирование некоторых вирусных генов или генов человека, участвующих в канцерогенезе, продемонстрировало перспективные профили точности и может быть применимо к исследованиям самостоятельно взятых образцов, однако требует дальнейшей валидации.^{67, 68}

В программе скрининга, где используется тест на ВПЧ, основанный на сигнальной амплификации или детекции РНК, следует предпочитать образцы, взятые медицинским работником, а не самой женщиной, учитывая более высокую клиническую чувствительность и специфичность в случае взятых врачом образцов. В программе скрининга, основанной на цитологическом исследовании или на тесте на ВПЧ, проведение теста на ВПЧ на самостоятельно взятых образцах может быть предложено в качестве дополнительной стратегии, направленной на охват скринингом женщин, не принимающих участие в программах регулярного скрининга. Проведение теста на ВПЧ с использованием самостоятельно взятых образцов может рассматриваться также для регионов, где нет высокопрофессиональных цитопатологических лабораторий, и где при самостоятельном взятии образцов можно достичь хорошего охвата скринингом. Перед тем как решать, вводить ли стратегии, предусматривающие использование самостоятельно взятых образцов, следует гарантировать своевременную доставку образцов и надежную связь с женщинами, у которых результат теста положительный и которых следует направить для дальнейшего обследования и/или лечения. В будущем некоторые тесты на ВПЧ, основанные на амплификации вирусной ДНК, при использовании самостоятельно взятых образцов могут достичь той же точности, что и при использовании образцов, взятых врачом. Такие тесты могут быть предпочтительными, если они валидированы, доступны, недороги и практичны. Однако перед тем как переходить к скринингу, основанному на тесте на ВПЧ, проводимом на самостоятельно взятых образцами, необходимо хорошо спланированное пилотное исследование для оценки реализуемости, клинической точности предложенного теста и устройства для взятия образцов, а также расходов, материально-технического обеспечения и готовности женщин участвовать в этом.

Вклад авторов

МА, PJFS, F-HZ и АА разработали дизайн исследования, сформулировали клинические вопросы и идентифицировали компоненты критериев PICOS. SM, CB, RB, FV и МА провели поиск в литературе. МА разработал форму для извлечения данных. МА, ES, PS, VMJV, LD и FV провели извлечение данных. МА и FV выполнили статистические анализы. МА написал текст статьи. FV, PS, VMJV, ES, LD, SM, CB, RB, F-HZ, PH и АА критически переработали последующие версии статьи.

Конфликт интересов

PJFS получал гонорары за выступления от компаний «Рош» (Roche), «Эбботт» (Abbott), «Киаген» (Qiagen) и «Джен-Проб» (Gen-Probe), а также является держателем акций компании «Селф-скрин» (Self-screen). PH получал исследовательские гранты или гонорары за лекции от компаний «Эбботт», «Холоджик» (Hologic) и «Рош». МА, FV, VMJV, ES, LD, SM, CB, RB, F-HZ и АА заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Благодарности

Данное исследование финансировалось седьмой Рамочной программой диагностических исследований Европейской Комиссии (проект PRENDICT [номер гранта 242061] и проект CoheaNg [603019], координация Медицинского центра Университета VU, Амстердам, Нидерланды), Бельгийским фондом по борьбе с раком (Брюссель, Бельгия), Международным агентством исследований рака (IARC, Лион, Франция) и Немецкой программой рекомендаций в области онкологии (Ганновер, Германия). Мы благодарим J. L. Belinson и F.-H. Zhao за предоставление дополнительных данных и V. Liausson за файлы высокого качества в формате eps для рисунков 2 и 3.

References

- 1 Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, and the WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 204.
- 2 IARC Monograph Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90: Human Papillomaviruses. Lyon: IARC Press, 2007.
- 3 Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; **24** (suppl 3): S3, 78–89.
- 4 European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
- 5 Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, and the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 340–45.
- 6 Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008; **19**: 342–54.
- 7 Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; **30** (suppl 5): F88–999.
- 8 Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al, and the ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. 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 Cancer J Clin* 2012; **62**: 147–72.
- 9 Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer* 2012; **131**: 1969–82.
- 10 Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, et al. 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. *Int J Cancer* 2013; **132**: 2223–36.
- 11 Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2013; **104**: e159–66.
- 12 Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2005; **81**: 207–12.
- 13 Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramèr MR, Franco EL, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007; **105**: 530–35.
- 14 Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, et al, and the HPV Self-collection Guidelines Panel. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; **29**: 817–28.
- 15 Garcia F, Barker B, Santos C, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003; **102**: 266–72.
- 16 Nobbenuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 435–39.

- 17 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; **151**: 264–69.
- 18 Diagnostic Test Accuracy Working Group. Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews 2011. <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews> (accessed Dec 1, 2013).
- 19 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al, and the QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 529–36.
- 20 Solomon D, Davey D, Kurman R, et al, and the Forum Group Members, and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; **287**: 2114–19.
- 21 Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007; **8**: 239–51.
- 22 Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J* 2009; **9**: 211–29.
- 23 Takwoingi Y. Diagnostic Test Accuracy Working Group. METADAS: A SAS macro for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. <http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/MetaDAS%20Quick%20Reference%20v1.3%20May%202012.pdf> (accessed Dec 1, 2013).
- 24 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–88.
- 25 Harris R, Bradburn M, Deeks J, et al. Meta-an: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008; **8**: 3–26.
- 26 Tobias A. Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *Stata Tech Bull* 1998; **8**: 108–10.
- 27 Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005; **58**: 882–93.
- 28 Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med* 2006; **25**: 3443–57.
- 29 Harbord RM, Harris RJ, Sterne JAC. Updated tests for small-study effects in meta-analyses. *Stata J* 2009; **9**: 197–210.
- 30 Morrison EAB, Goldberg GL, Hagan RJ, Kadish AS, Burk RD. Self-administered home cervicovaginal lavage: a novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**: 104–07.
- 31 Hillemanns P, Kimmig R, Hüttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; **354**: 1970.
- 32 Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; **163**: 513–18.
- 33 Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; **283**: 81–86.
- 34 Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; **83**: 439–44.
- 35 Lorenzato FR, Singer A, Ho L, et al. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **186**: 962–68.
- 36 Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control* 2003; **14**: 505–12.
- 37 Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 2518–23.
- 38 Daponte A, Pournaras S, Mademtzis I, et al. Evaluation of HPV 16 PCR detection in self- compared with clinician-collected samples in women referred for colposcopy. *Gynecol Oncol* 2006; **103**: 463–66.
- 39 Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, et al. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; **15**: 504–10.
- 40 Holanda F Jr, Castelo A, Veras TM, de Almeida FM, Lins MZ, Dorez GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **95**: 179–84.
- 41 Seo SS, Song YS, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP. Good correlation of HPV DNA test between self-collected vaginal and clinician-collected cervical samples by the oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol* 2006; **102**: 67–73.
- 42 Szarewski A, Cadman L, Mallett S, et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; **14**: 34–42.
- 43 Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008; **9**: 929–36.
- 44 Bhatla N, Dar L, Patro AR, et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol* 2009; **33**: 446–50.
- 45 Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J Low Genit Tract Dis* 2010; **14**: 185–95.
- 46 Gustavsson I, Sanner K, Lindell M, et al. Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. *J Clin Virol* 2011; **51**: 255–58.
- 47 Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011; **378**: 1868–73.
- 48 Taylor S, Wang C, Wright TC, Denny L, Kuhn L. A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat. *Int J Cancer* 2011; **129**: 879–86.
- 49 Twu NF, Yen MS, Lau HY, Chen YJ, Yu BK, Lin CY. Type-specific human papillomavirus DNA testing with the genotyping array: a comparison of cervical and vaginal sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **156**: 96–100.
- 50 Wikström I, Lindell M, Sanner K, Wilander E. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer* 2011; **105**: 337–39.
- 51 Belinson JL, Du H, Yang B, et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer* 2012; **130**: 1855–60.
- 52 Dijkstra MG, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: high concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *J Clin Virol* 2012; **54**: 147–51.
- 53 Longatto-Filho A, Naud P, Derchain SF, et al. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Arch* 2012; **460**: 577–85.
- 54 van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW, et al. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol* 2012; **50**: 3937–43.
- 55 Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst* 2012; **104**: 178–88.
- 56 Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol* 2013; **56**: 52–56.
- 57 Geraets DT, van Baars R, Alonso I, et al. Clinical evaluation of high-risk HPV detection on self-samples using the indicating FTA-elute solid-carrier cartridge. *J Clin Virol* 2013; **57**: 125–29.
- 58 Guan Y, Gravitt PE, Howard R, et al. Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and clinician-collected specimens. *J Virol Methods* 2013; **189**: 167–71.

- 59 Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *J Virol Methods* 2013; **193**: 131–34.
- 60 Jentschke M, Lange V, Soergel P, Hillemanns P. Enzyme-linked immunosorbent assay for p16(INK4a) – a new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; **92**: 160–64.
- 61 Nieves L, Enerson CL, Belinson S, et al. Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2013; **23**: 513–18.
- 62 Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; **124**: 516–20.
- 63 Diagnostic Test Accuracy Working Group. Handbook for diagnostic test accuracy reviews. Birmingham: Cochrane Collaboration, DTA Working Group, 2013. <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews> (accessed Jan 2, 2014).
- 64 Belinson JL, Hu S, Niyazi M, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus in endocervical, upper and lower vaginal, perineal and vaginal self-collected specimens: implications for vaginal self-collection. *Int J Cancer* 2010; **127**: 1151–57.
- 65 Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 2009; **125**: 2489–96.
- 66 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 249–57.
- 67 Snellenberg S, De Strooper LM, Hesselink AT, et al. Development of a multiplex methylation-specific PCR as candidate triage test for women with an HPV-positive cervical scrape. *BMC Cancer* 2012; **12**: 551.
- 68 Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 genomes and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *J Natl Cancer Inst* 2012; **104**: 1738–49.