

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Perbandingan HPV DNA Test Hybrid Capture dan Pap Smear untuk Diagnosis Dini Karsinoma Serviks

Bagus W. Wibawa, Resti H. Lestari, Dimas S. Prasetyo*

Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
KSM Mikrobiologi Klinik RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*Penulis korespondensi: dimas.seto01@ui.ac.id
Diterima 28 November 2023; Disetujui 25 Juli 2024
<https://doi.org/10.23886/ejki.12.643.187>

Abstrak

Kanker serviks adalah kanker paling sering terjadi keempat pada perempuan di seluruh dunia. Standar baku yang biasa dipakai untuk diagnosis dini adalah pap smear. Sensitivitas yang rendah, tingkat negatif palsu yang tinggi, dan variabilitas interobserver menjadi kendala dari pap smear. Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan HPV DNA (hybrid capture) sebagai metode alternatif diagnosis dini karsinoma serviks. Laporan kasus berdasarkan bukti ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan akurasi pemeriksaan HPV DNA (hybrid capture) dengan pemeriksaan pap smear untuk diagnosis dini karsinoma serviks. Telusur kepustakaan dilakukan dengan pencarian di PubMed, Embase, Cochrane, dan Scopus menggunakan kata kunci "Cervical Carcinoma Diagnostic", "Cancer Early Detection", "Early Diagnosis of Cancer", "Carcinoma Cervix", "Ca Cervix", "Cervical Neoplasm", "Cervix Neoplasm", "HPV DNA Test", "Human Papillomavirus DNA Test", "Hybrid Capture", "Pap Smear", "Papanicolaou Test", "Papanicolaou Smear". Didapatkan dua studi dengan level of evidence 4 yang kemudian ditinjau secara kritis. Studi menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang menjanjikan, terutama dengan hasil diperoleh dengan cepat. Akan tetapi rendahnya level of evidence, menyebabkan untuk mendiagnosis cervical carcinoma dengan HPV DNA test belum dapat digunakan sebagai modalitas diagnosis rutin. Penelitian selanjutnya dengan penyeragaman jenis pemeriksaan (HPV DNA (hybrid capture) dan pap smear) perlu dilakukan untuk menentukan uji diagnostik dini yang lebih baik. **Kata kunci:** kanker serviks, pap smear, HPV DNA test.

Comparison of HPV DNA Test Hybrid Capture and Pap Smear for Early Diagnosis of Cervical Carcinoma

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. The standard standard commonly used for early diagnosis is the pap smear. Low sensitivity, high false negative rate, and interobserver variability are the obstacles of pap smears. HPV DNA (hybrid capture) examination has been developed as an alternative method for early diagnosis of cervical carcinoma. This evidence-based case report aims to compare the accuracy of HPV DNA (hybrid capture) examination with pap smear examination for early diagnosis of cervical carcinoma. Literature searches were carried out by searching PubMed, Embase, Cochrane, and Scopus using the keywords "Cervical Carcinoma Diagnostic", "Cancer Early Detection", "Early Diagnosis of Cancer", "Carcinoma Cervix", "Ca Cervix", "Cervical Neoplasm", "Cervix Neoplasm", "HPV DNA Test", "Human Papillomavirus DNA Test", "Hybrid Capture", "Pap Smear", "Papanicolaou Test", "Papanicolaou Smear". There were two studies with a level of evidence of 4, which were then reviewed critically. The study showed promising sensitivity and specificity values, especially with the results obtained quickly. However, the low level of evidence means that diagnosing cervical carcinoma with an HPV DNA test cannot yet be used as a routine diagnostic modality. Further research with uniformity of examination types (HPV DNA (hybrid capture) and pap smear) needs to be carried out to determine a better early diagnostic test. **Keywords:** cervical cancer, pap smear, HPV DNA test.

Pendahuluan

Kanker serviks adalah kanker paling sering terjadi keempat pada perempuan di seluruh dunia, dengan perkiraan 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian pada tahun 2020. Sebagian besar kanker serviks (>95%) disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV).¹ Kanker serviks memiliki prognosis baik dengan tingkat kesembuhan mencapai hampir 100% jika didiagnosis secara dini. Prosedur sitopatologi yang dikenal sebagai *pap smear*, yang merupakan tes yang paling banyak digunakan, relatif murah untuk dilakukan, dan efektif dalam mendeteksi lesi prakanker. Dibandingkan dengan diagnosis molekuler, *pap smear* masih merupakan metode skrining yang digunakan di negara-negara berpenghasilan rendah. Bahkan di negara-negara berpenghasilan tinggi, implementasi program yang terstruktur dengan baik menggunakan *pap smear* telah mengurangi insiden kanker serviks dan tingkat kematian hingga 65% dalam 40 tahun terakhir. Tes sitologi (*pap smear*) telah menjadi metode skrining kanker serviks utama selama lebih dari setengah abad, tetapi semakin lama, tes untuk jenis HPV yang bersifat karsinogenik atau berisiko tinggi menjadi metode skrining yang lebih disukai.^{2,3} Meskipun *pap smear* telah digunakan secara global untuk mendeteksi kanker serviks, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan yang menyertai, dimana pemeriksaan ini membutuhkan banyak tenaga kerja, sehingga dibutuhkan strategi yang dapat memberikan hasil yang lebih akurat dengan tingkat negatif palsu, positif palsu.⁴ *Pap smear* juga memiliki keterbatasan sensitivitas yang rendah. Tes HPV risiko tinggi (bila digunakan sebagai skrining primer atau untuk tes refleksi setelah hasil sitologi non-negatif) meningkatkan manajemen pasien dengan memberikan penilaian risiko yang lebih akurat untuk kanker serviks atau prekursorinya. Tes HPV risiko tinggi pertama yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) adalah tes DNA HPV risiko tinggi *Hybrid Capture 2* (HC2) (Qiagen, Mississauga, Ontario, Kanada), yang mendeteksi HPV melalui hibridisasi probe RNA spesifik genotipe untuk mendenaturasi DNA virus.⁵ Tujuan penulisan ini untuk mengetahui apakah tes HPV DNA *Hybrid capture* dapat digunakan untuk deteksi dini kanker serviks dibandingkan *pap smear*.

Skenario Klinis

Seorang perempuan datang ke laboratorium swasta untuk melakukan pemeriksaan sebelum

menikah. Pasien mengaku telah melakukan hubungan seksual sebelumnya. Pasien tidak ada keluhan dan tidak ada komorbid lain. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan keadaan umum baik, gizi cukup. Suhu 36,2°C, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 92 kali/menit regular. Pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Pasien datang berkonsultasi tentang pemeriksaan yang terbaik dan akurat untuk dilakukan pasien tersebut dapat mengetahui secara dini diagnosis kanker serviks.

Rumusan Masalah

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, disusun pertanyaan klinis berdasarkan PICO. *Population* (P): Perempuan sehat yang memiliki riwayat sudah melakukan hubungan seksual; *Intervention* (I): HPV DNA (*hybrid capture*); *Comparison* (C): sitologi *pap smear*; *Outcome* (O): diagnosis dini kanker serviks.

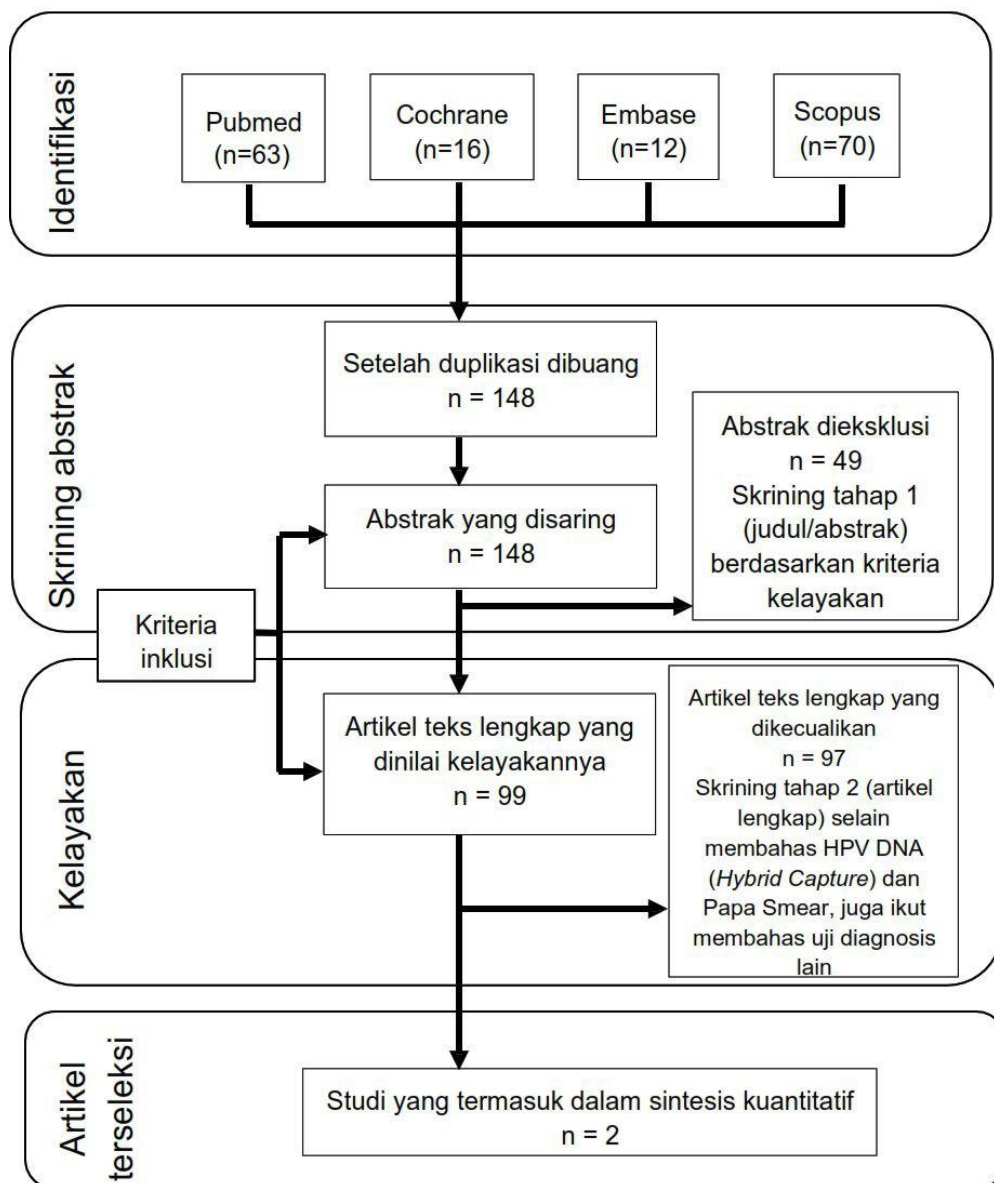
Pertanyaan klinis: Pada perempuan sehat yang memiliki riwayat sudah melakukan hubungan seksual, apakah hasil pemeriksaan kepanjangannya *human papillomavirus deoxyribonucleic acid* (HPV DNA) (*hybrid capture*) dapat digunakan sebagai penegakan diagnosis dini untuk kanker serviks dibandingkan dengan pemeriksaan sitologi *pap smear*?

Strategi dan Hasil Pencarian

Dilakukan pencarian di PubMed, Embase, Cochrane, dan Scopus sejak tanggal 18-20 Maret 2022 menggunakan kata kunci "*Cervical Carcinoma Diagnostic*", "*Carcinoma Cervix*", "*Ca Cervix*" "*HPV DNA Test*", "*Conventional Cytology Test*" (Tabel 1). Hasil pencarian di evaluasi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Studi yang terseleksi kemudian dievaluasi kembali (Gambar 1). Hasil akhir dari seleksi kemudian ditinjau secara kritis berdasarkan *validity* dan *applicability* menggunakan *worksheet* studi diagnostik yang diterbitkan oleh The Centre for Evidence-based Medicine, University of Oxford. Kriteria inklusi adalah jurnal termasuk uji diagnostik, menggunakan metode meta-analisis/*systematic review/randomized controlled trial/cross-sectional*, subjek penelitian dengan kriteria perempuan sehat, belum terdiagnosis kanker serviks dengan riwayat sudah menikah atau sudah melakukan hubungan seksual, tidak ada keluhan, dan tidak ada komorbid. Kriteria eksklusi meliputi studi analisis diagnosis kanker serviks menggunakan pemeriksaan selain *pap smear* dan HPV DNA. Jurnal disajikan dalam bahasa selain bahasa Inggris dan Indonesia.

Tabel 1. Strategi Pencarian, Sumber yang Digunakan, dan Hasil Pencarian

Database	Strategi Pencarian	Hasil
PubMed	((((((cervix cancer[MeSH Terms]) OR (cervix cancer[Title/ Abstract])) OR (Cervical Neoplas*, Uterine[Title/ Abstract])) OR (Cervix Neoplas*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancers [Title/Abstract])) OR (Cancer, Cervix[Title/Abstract]) AND (((((HPV DNA Test[MeSH Terms]) OR (HPV DNA Test[Title/Abstract])) OR (DNA Test, HPV[Title/Abstract])) OR (Tests, HPV DNA[Title/Abstract])) OR (Human Papillomavirus DNA Test[Title/Abstract])) AND (((((Pap Smear[MeSH Terms]) OR (Pap Smear[Title/Abstract])) OR (Smear, Pap[Title/Abstract])) OR (Test, Papanicolaou[Title/Abstract])) OR (Papanicolaou Smear[Title/Abstract])) OR (Smear, Papanicolaou[Title/ Abstract])) AND (((((Cancer Early Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Cancer Early Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Early Diagnosis of Cancer[Title/Abstract])) OR (Test, Cancer Screening[Title/Abstract])) OR (Cancer Screening Tes*[Title/Abstract])) OR (Cancer Early Detection[Title/Abstract]))	63
Cochrane	((cervix cancer):ti,ab,kw OR (Uterine Cervical Neoplasms):ti,ab,kw OR (HPV DNA):ti,ab,kw OR (HPV DNA Tes*):ti,ab,kw AND (Tes*, HPV DNA):ti,ab,kw AND ((Pap Smear):ti,ab,kw OR (Pap Test):ti,ab,kw OR (Papanicolaou smear):ti,ab,kw) AND ((Early Detection of Cancer):ti,ab,kw OR (Early Diagnosis of Cancer):ti,ab,kw OR (Cancer Early Detection):ti,ab,kw))	16
Embase	((uterine cervix cancer) AND (human papillomavirus DNA test) AND (Papanicolaou test) AND (early diagnosis))	12
Scopus	TITLE-ABS-KEY(Cervical Cancer) OR TITLE-ABS-KEY(Cervix Cancer) OR TITLE-ABS-KEY(Cervix Neoplasm) OR TITLE-ABS-KEY(Cervical Neoplasm) AND TITLE-ABS-KEY(HPV DNA Probes) OR TITLE-ABS-KEY(Human Papilloma Virus DNA Probes) OR TITLE-ABS-KEY(hybrid capture) AND TITLE-ABS-KEY(Pap Test) OR TITLE-ABS-KEY(Pap Smear) OR TITLE-ABS-KEY(Test, Papanicolaou) OR TITLE-ABS-KEY(Papanicolaou Smear) AND TITLE-ABS-KEY(Early Diagnostic)	70



Gambar 1. Diagram Alur Metode Seleksi Studi

Hasil

Hasil awal pencarian diperoleh sebanyak 63 dari PubMed, 16 dari Cochrane, 12 dari Embase, dan 70 dari Scopus. Hasil seleksi akhir diperoleh dua studi dengan *level of evidence* 4 karena menggunakan metode cross-sectional dengan populasi kasus sehat yang belum terdiagnosa kanker serviks untuk diuji dengan tes HPV DNA (*hybrid capture*) yang kemudian ditinjau secara kritis. Penelitian Castle et al⁶ melakukan uji potong lintang dengan populasi perempuan di berbagai negara dengan hasil HPV DNA test dapat digunakan sebagai diagnosis dini

kanker serviks. Penelitian Ferreccio et al⁷ melakukan uji potong lintang dengan populasi perempuan berusia 25-64 tahun yang tinggal secara lokal dan tidak termasuk perempuan yang sedang hamil, histerektomi atau perawan, hasil dari penelitian tersebut adalah sensitifitas, spesifisitas, *negative predictive value* (NPV), *positive predictive value* (PPV) (Tabel 2).

Berdasarkan hasil telaah kritis, kedua penelitian tersebut secara umum memiliki validitas yang baik. Dalam penerapannya kedua penelitian tersebut dapat disesuaikan dengan situasi praktek sehari-hari (Tabel 3).

Tabel 2. Artikel Terpilih

Parameter	Castle et al ⁶	Ferreccio et al ⁷
Desain Studi	Uji potong lintang	Uji potong lintang
Populasi	Perempuan di beberapa negara	Perempuan berusia 25-64 tahun yang tinggal secara lokal, dan tidak termasuk Perempuan yang sedang hamil, histerektomi atau perawan
Intervensi	Tes DNA HPV	Tes DNA HPV
Pembanding	<i>Pap smear</i>	<i>Pap smear</i>
Luaran	Diagnosis dini kanker serviks	Sensitifitas, spesifisitas, NPV, PPV
LoE	4	4

NPV: *positive predictive value*; PPV: *negative predictive value*; LoE: *level of evidence*

Tabel 3. Hasil Telaah Kritis: *Validity* (Validitas) dan *Applicability* (Penerapan)

Telaah Kritis	Castle et al ⁶	Ferreccio et al ⁷
Validitas		
Apakah tes diagnostik dievaluasi dalam spektrum pasien yang representatif (seperti pasien yang akan digunakan dalam praktik)?	+	+
Apakah standar referensi diterapkan terlepas dari hasil tes indeks?	+	+
Apakah ada perbandingan yang independen dan buta (<i>blind</i>), antara tes indeks dan standar diagnosis referensi ('baku') yang sesuai?	Tidak jelas	Tidak jelas
Penerapan		
Kemampuan reproduksi tes dan interpretasi dalam situasi saya?	+	+
Apakah hasilnya berlaku untuk kombinasi pasien yang saya lihat?	+	+
Apakah hasilnya akan mengubah tatalaksana saya?	+	+
Apakah konsekuensi dari tes ini akan membantu pasien Anda?	+	+
Dampak pada hasil yang penting bagi pasien?	+	+

Diskusi

Pada studi yang dilakukan Castle et al⁶ menggunakan data dari beberapa negara dan benua, tes HPV dapat memberikan hasil yang lebih objektif dan dapat diimplementasikan secara efektif dalam sumber daya tinggi dan berpotensi pada sumber

daya yang lebih rendah. Tes HPV dapat digunakan sebagai skrining pertama untuk menyingkirkan penyakit di sebagian besar populasi sehat, diikuti dengan tes yang lebih spesifik (jika diinginkan).⁶

Pada studi yang dilakukan oleh Ferreccio et al⁷ didapatkan tes HPV DNA secara signifikan

mendeteksi lebih banyak lesi *cervical intraepithelial neoplasia* derajat tinggi (CIN2) daripada tes *Pap smear*. Sensitivitas dan spesifisitas yang dikoreksi bias untuk mendeteksi lesi CIN2 adalah 92,7% (95% CI 84,4-96,8) dan 92,0% (95% CI 91,4-92,6) untuk HPV, serta 22,1% (95% CI 16,4-29,2) dan 98,9% (95% CI 98,7-99,0) untuk *pap smear*. NPV yang dikoreksi untuk deteksi lesi CIN2 adalah 99,8% (95% CI 99,5-99,9) untuk HPV dan 97,8% (95% CI 97,1-98,3) untuk *pap smear*. PPV relatif HPV/pap yang tidak dikoreksi untuk CIN2 adalah 0,44. Tes HPV menunjukkan sensitivitas yang jauh lebih tinggi daripada tes *pap smear* untuk mendiagnosis dini lesi prakanker dan kanker serviks dan dapat dengan mudah diimplementasikan ke dalam program pencegahan kanker serviks yang sudah ada. Namun, penelitian lebih lanjut tentang tes triase untuk perempuan positif HPV diperlukan untuk mengatasi spesifisitasnya yang lebih rendah. Karena akurasi tes *pap smear* sangat bergantung pada pelatihan dan keahlian penyedia serta infrastruktur tempat kerja, sensitivitasnya sangat bervariasi di seluruh dunia, dengan tingkat serendah 20% dilaporkan di Jerman, 26% di Peru, 55% di Kanada, 57% di Afrika dan India, 63% di Kosta Rika, hingga 77% di Inggris Raya.⁷

Populasi sampel dari studi-studi yang disertakan juga tidak semuanya seragam, namun penulis tetap menyertakannya dalam proses seleksi karena metode pemeriksaan yang digunakan dan populasi sampel merupakan populasi yang belum terdiagnosis kanker serviks. Sementara itu, kedua studi memenuhi syarat *applicability* dikarenakan Indonesia sudah memiliki fasilitas dan tenaga ahli untuk menggunakan tes *polymerase chain reaction* (PCR) untuk HPV DNA sebagai modalitas analisa. Masih sulitnya penegakkan diagnosis dini untuk kanker serviks juga menjadi faktor penyebab lambatnya klinisi dalam memberikan terapi dan tidak memperoleh cukup data mengenai tipe kanker serviks yang sedang menginfeksi pasien.

Terdapat beberapa penelitian terhadap HPV DNA, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Tsikouras et al.⁸ Menurut Tsikouras et al.⁸ saat ini terdapat dua jenis tes diagnostik untuk skrining kanker serviks: Tes Papanicolaou (*pap smear*) dan tes HPV. Tes yang pertama mendeteksi secara dini lesi sel prakanker dan kanker agar dapat diobati secara efektif dan tes yang kedua mendeteksi infeksi tipe HPV yang dapat menyebabkan kanker. Deteksi molekuler DNA atau RNA HPV saat ini merupakan standar emas untuk identifikasi HPV. Tiga kategori tes molekuler tersedia untuk mendeteksi

infeksi HPV dalam jaringan dan sampel sel yang terkelupas, yang semuanya didasarkan pada deteksi DNA HPV dan mencakup tes hibridisasi nonamplifikasi, hibridisasi transfer selatan (STH), hibridisasi dot blot (DB) dan hibridisasi in situ (ISH), tes hibridisasi yang diperkuat dengan sinyal seperti tes penangkapan hibrida. Saat ini, tiga tes berbasis DNA dan satu tes berbasis RNA telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) untuk skrining kanker serviks rutin. Di antaranya adalah tes *Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA* (HC2; Qiagen, Hilden, Jerman), tes *Cervista HPV HR* (CER; Hologic, Madison, WI), tes *Cobas® HPV* (Roche, Pleasanton, AS) dan tes *Aptima® HPV* berbasis RNA (Hologic, San Diego, CA). Tes HC2, untuk mendeteksi secara kolektif setidaknya 13 tipe HPV karsinogenik.⁸

Ratman et al.⁹ melakukan penelitian untuk menilai kinerja klinis *Proofer* untuk mendeteksi CIN 2+ dibandingkan dengan HC2. *Proofer* menunjukkan sensitivitas 78,1% untuk mendeteksi CIN 2+ dibandingkan dengan sensitivitas 95,8% untuk HC2 (P <0,05). Spesifisitasnya adalah 75,5% untuk *Proofer* dibandingkan dengan 39,6% untuk HC2 (P <0,05).⁹ Peyton et al.¹⁰ melakukan deteksi HPV hanya sedikit lebih besar dengan *hybrid capture 2* (HC2) dibandingkan dengan *hybrid capture tube* (HCT) (8,7 berbanding 7,2% positif) dan perbedaannya tidak signifikan secara statistik.¹⁰ Penelitian oleh Tewari et al.¹¹ membandingkan HPV cobas dengan HC2. Sensitivitas dan spesifisitas untuk mendeteksi neoplasia intraepitel serviks tingkat 3 atau lebih buruk adalah 87,5% (interval kepercayaan 95% [CI], 71,9-95,2%) dan 55,5% (95% CI, 52,1-58,9%) untuk cobas dan 85,3% (95% CI, 69,9-93,6%) dan 54,7% (95% CI, 51,4-57,9%) untuk HC2.¹¹

Menurut pedoman skrining *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), perempuan dengan tes HPV positif dan sitologi negatif harus mengulangi tes bersama dalam 12 bulan atau ditawarkan tes spesifik genotipe HPV segera untuk HPV 16 saja atau HPV 16 dan 18. Jika tes bersama diulang dalam 12 bulan, perempuan dengan tes ulang yang positif harus ditawarkan untuk melakukan kolposkopi. Sedangkan perempuan dengan hasil tes kedua tes negatif harus melakukan tes ulang dalam 12 bulan.⁸

Kesimpulan

Metode diagnosis menggunakan PCR dengan HPV DNA sudah mulai banyak dikembangkan dan meskipun studi menunjukkan nilai sensitivitas dan

spesifisitas yang menjanjikan, rendahnya *level of evidence* menyebabkan untuk mendiagnosis kanker serviks dengan HPV DNA belum dapat digunakan sebagai modalitas diagnosis rutin. Meskipun telah dilakukan beberapa studi sebelumnya di beberapa negara berbeda mengenai uji diagnostik dini terhadap kanker serviks, namun belum didapatkan hasil sesuai untuk menjadikan HPV DNA (*hybrid capture*) sebagai alat uji diagnostik dini.

Daftar Pustaka

1. WHO. Cervical cancer. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=Key%20facts,%2Dincome%20countries%20>. Accessed 22march2022.
2. Demarco M, Carter-Pokras O, Hyun N, Castle PE, He X, Dallal CM, et al. Validation of a human papillomavirus (HPV) DNA cervical screening test that provides expanded hpv typing. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01910-17. doi: 10.1128/JCM.01910-17.
3. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015;123:271-81. doi: 10.1002/cncy.21521.
4. Rezende MT, Silva R, Bernardo FO, Tobias AHG, Oliveira PHC, Machado TM, et al. Cric searchable image database as a public platform for conventional pap smear cytology data. *Sci Data*. 2021;8:151. doi: 10.1038/s41597-021-00933-8.
5. Wong AA, Fuller JPabbaraju K, Wong S, Zahariadis G. Comparison of the Hybrid Capture 2 and COBAS 4800 tests for detection of high-risk *Human Papillomavirus* in specimens collected in preservcyt medium. *J Clin Microbiol*. 2012;50:25-9. doi: 10.1128/JCM.05400-11.
6. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012;30:F117--22. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.071.
7. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer*. 2013;132:916-23. doi: 10.1002/ijc.27662.
8. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21:320-5. PMID: 27273940.
9. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al. Clinical performance of the PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the Hybrid Capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2779-85. doi: 10.1128/JCM.00382-10.
10. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, et al. Comparison of PCR- and hybrid capture-based *Human Papillomavirus* detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol*. 1998 ;36:3248-54. doi: 10.1128/JCM.36.11.3248-3254.1998. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1999;37:478.
11. Tewari D, Novak-Weekley S, Hong C, Aslam S, Behrens CM. Performance of the cobas HPV test for the triage of atypical squamous cells of undetermined significance cytology in cervical specimens collected in SurePath. *Am J Clin Pathol*. 2017;148:450-7. doi: 10.1093/ajcp/axq091.