

Presejalne politike in prvi rezultati v državah, ki so presejanje s HPV že vpeljale

Mateja Lasič, Špela Smrkolj

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

Povzetek

V številnih državah z organiziranim populacijskim presejanjem za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu posodabljaajo presejalne politike. Spremembe presejalnih programov sledijo priporočilom Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu ter globalni strategiji Svetovne zdravstvene organizacije. Ključno novost predstavlja uvedba HPV-testa kot presejalnega testa, pri čemer med državami obstajajo razlike glede dolžine intervala presejanja ter starostne skupine, v okviru katere izvajajo presejanje s HPV-testom. Te razlike so posledica lokalnih razmer, zmožnosti in predhodnih izkušenj presejalnih programov v posameznih državah, zlasti pomemben dejavnik pri odločanju pa predstavlja precepljenost populacije proti HPV. Prvi rezultati držav, ki so presejanje s HPV-testom že uvedle, potrjujejo ključne in že predvidene prednosti takšnega presejanja ter sočasno opozarjajo na izzive, s katerimi so se soočali ob prehodu na nov presejalni sistem.

Ključne besede: Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, sprememba presejalne politike, presejalni HPV-test, rezultati držav s HPV presejanjem

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) predstavlja posebnost med malignomi, saj je prvi rak, pri katerem lahko govorimo o eliminaciji bolezni (1). K temu sta pripomogli dve ključni dejstvi:

- obsežno znanje o njegovem sicer nezadostnem, vendar pa nujnem kancerogenu - človeškem papilomavirusu (*angl. Human Papilomvirus* - HPV) (2, 3) ter
- sodobni ukrepi preventivnega zdravstvenega varstva - učinkovito in varno cepljenje, organizirano in kakovostno presejanje ter minimalno invazivne metode zdravljenja predrakavih sprememb (4).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je v letu 2020 pozvala vse države sveta h globalni eliminaciji RMV, pri čemer naj bi bil zadan cilj incidenca RMV 4/100.000 žensk, ki naj bi jo dosegli z implementacijo t.i. strategije 90-70-90 (5). Strategijo SZO so jasno podprla tudi evropska strokovna združenja in organizacije, pri čemer naj bi do leta 2030 vse evropske države dosegli (1):

- vsaj 90-% precepljenost proti HPV deklic do 15. leta starosti (in tudi precepljenost dečkov, če je to stroškovno učinkovito);

- vsaj 70-% pregledanost žensk v ciljni starostni skupini (z možnostjo samoodzema HPV testa pri neodživnicah) v organiziranih presejalnih programih;
- ustrezno obravnavo in zdravljenje več kot 90 % žensk s pozitivnim presejalnim testom.

Eliminacijo RMV sta v Evropi do leta 2018 dosegli Malta in Švica, Slovenija je bila po starostno standardizirani incidenčni stopnji RMV glede na svetovni standard med evropskimi državami na 12. mestu (1). Drugo in tretje merilo strategije 90-70-90 po podatkih Državnega presejalnega programa ZORA v Sloveniji že dosegamo, precepljenost pa je vsa leta cepljenja manj kot 60-odstotna (6).

Dopolnjene **Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu** iz leta 2015 predvidevajo in priporočajo sledeče (7):

- uporabo samo enega presejalnega testa;
- uporabo HPV-testa kot presejalnega testa v organiziranih populacijskih programih s pričetkom v starosti 35 let in več (vendar ne pred 30. letom) in zgornjo mejo 60 ali 65 let;
- izven starostnih meja za presejanje s HPV-testom se kot presejalni test svetuje citologija;

- presejalni interval pri HPV presejalnem testu naj bo vsaj 5 let, glede na starost in anamnezo lahko tudi do 10 let;
- v primeru pozitivnega HPV presejalnega testa se kot triažni test svetuje citologija;
- glede na izvid triažnega testa s citologijo se ženske napoti na kontrolno testiranje ali kolposkopijo; kontrolno testiranje naj se ne opravi prej kot po 6–12 mesecih;
- v primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa in negativne triaže s citologijo ponuja algoritem tri možnosti: ponovitev HPV-testa, ponovitev citologije ali ponovitev HPV-testa s citološko triažo.

V številnih evropskih državah z organiziranim populacijskim presejanjem posodablja presejalne politike z uvajanjem HPV presejalnega testa (8), saj je nabor študij in metaanaliz pokazal, da ima HPV presejalni test večjo občutljivost za odkrivanje CIN2+ lezij kot presejanje s citologijo (7–9), kar dopušča daljši presejalni interval (8). Prednost HPV presejalnega testa je tudi večja negativna napovedna vrednost, objektivnost HPV-testa z zelo nizko intra- in interobzervacijsko variabilnostjo ter možnost samoodzema brisa (8).

Pomanjkljivost HPV-testa v primerjavi s citologijo je od starosti odvisna manjša specifičnost, saj HPV-test zazna tudi prehodne okužbe s HPV, ki nimajo kancerogenega potenciala (8). To pomeni, da lahko pri HPV presejalnem testu pričakujemo več pozitivnih rezultatov kot v primeru presejanja s citologijo, zlasti pri ženskah, mlajših od 30 let, ko je HPV okužba najpogostejša. Posledica uvedbe HPV presejalnega testa bi tako lahko bilo večje število pozitivnih presejalnih testov s posledično večjim številom kontrolnih brisov in kolposkopskih obravnav, zlasti pri ženskah, mlajših od 35 let. Da bi zmanjšali število napotitev na kolposkopijo, je potrebno pozitivne presejalne teste ustrezno triažirati (8). Izkazalo se je, da je pozitivna napovedna vrednost kolposkopije podobna kot pri presejanju s citologijo, če kot triažni test pri HPV pozitivnih ženskah uporabimo citologijo (7). Kot triažno metodo je možno uporabiti tudi HPV genotipizacijo (delno ali razširjeno), imunohistokemično barvanje na p16 in teste metilacije določenih genov (človeških ali virusnih) (8).

Odločitve glede sprememb presejalne politike (v kateri starostni skupini žensk bomo uporabljali HPV-test kot presejalni test, kakšen bo časovni interval presejanja in kako bomo obravnavali pozitivne rezultate HPV presejalnega testa) morajo temeljiti na

stopnji precepljenosti proti HPV in posledične prevale HPV v populaciji (7, 8).

Implementacija HPV presejalnega testa in prvi rezultati nove presejalne politike

Kljub vsem sodobnim ukrepom ter možnostim preprečevanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu (MV) se starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV med evropskimi državami močno razlikuje. V letu 2018 je po podatkih mednarodne agencije za raziskovanje raka (*International Agency for Research of Cancer*) (1) razpon starostno standardizirane incidenčne stopnje RMV glede na svetovni standard v evropskih državah znašal od 3.5 do 25/100.000 žensk, pri čemer je bila v državah severne, južne in zahodne Evrope incidenčna stopnja RMV nižja od 10/100.000 žensk, v državah centralno-vzhodne Evrope pa v povprečju 16/100.000 žensk. Takšne razlike v incidenci RMV evropskih držav so odraz raznolikosti organizacije in financiranja zdravstvenih sistemov v posameznih državah, ter raznolikosti strategij, ukrepov in dostopnosti na vseh treh ravneh preventivnega zdravstvenega varstva (strategije ozaveščanja; strategije cepljenja proti HPV – oportunistično cepljenje ali cepljenje kot del nacionalnega programa cepljenja; organizacije presejalnega programa - oportunistično presejanje ali organizirani populacijski programi presejanja; strategije zdravljenja predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb) (1, 8).

Cilje Svetovne zdravstvene organizacije in priporočila Evropskih smernic evropske države implementirajo z različnimi pristopi, katerih izbor temelji na lokalnih razmerah in zmožnostih ter predhodnih izkušnjah. V nadaljevanju so predstavljeni različni modeli nekaterih evropskih držav in Avstralije, ki so že implementirale ali so v procesu implementacije presejanja s HPV-testom (značilnosti so povzete v Tabeli 1).

1. Nizozemska

Nizozemska je ena izmed prvih držav, ki je implementirala presejanje s HPV-testom.

Organizirano populacijsko presejanje za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV s citološkim brisom MV je bilo na Nizozemskem vzpostavljeno že leta 1970. Od leta 2017 pa se kot presejalni test v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test (10–14). V presejalni program so vabljene ženske v starostnem obdobju 30–60 let (oz. 65 let, če je bil zadnji HPV-test pozitiven), možen je samoodzem HPV brisa. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa

Tabela 1: Priporočila Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015 (7) in značilnosti presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb MV v različnih državah.

	EVROPSKE SMERNICE	NIZOZEMSKA	DANSKA	VELIKA BRITANIJA	AVSTRALIJA
		Organizirano	Organizirano	Organizirano	Organizirano
LETO VZPOSTAVITVE PRESEJANEGA PROGRAMA	2008, posodobljene 2015	1970	2006	1998	1991
LETO UVEDBE HPV PRSEJANJA		2017	2019	2018–2020	2017
PRESEJALNI TEST	Kot presejalni test se svetuje HPV test	HPV-test	23-29 let citologija 30-59 let HPV test / citologija 60-64 let HPV test	HPV-test	HP-test
STAROSTNA SKUPINA PRESEJANJA	35 (30) – 60/65 let	30–60 let	23-64 let	25–64 let	25–74 let
INTERVAL PRESEJANJA	5–10 let	5 let (pred 40. letom) 10 let (po 40. letu)	3 leta (citologija) 5 let (HPV)	3 leta (25–49 let) 5 let (50–60 let)	5 let
TRIAŽNI TEST	citologija	citologija	HPV-test ali citologija (dvojna triaža)	citologija	citologija
SAMOODVZEM BRISA		možen	možen	možen	možen
LETO UVEDBE CEPLJENJA PROTI HPV		2010	2009	2008	2007

je interval presejanja 5 let (do 40. leta starosti) in 10 let (po 40. letu starosti). V primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa se kot triažni test uporablja citologija. V primeru pozitivnega triažnega testa (torej izvid APC-N in več) sledi napotitev na kolposkopijo (15, 16). Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2010.

Prvi rezultati nove presejalne politike s HPV presejalnim testom so za leta 2017–2020 pokazali, da se je število neposrednih napotitev na kolposkopijo zaradi večje senzitivnosti HPV-testa pričakovano povečalo (iz 0,9 % na 3 % v letu 2017 in 2,9 % v letu 2020), vendar so s HPV presejalnim testom odkrili več CIN2+ lezij (iz 1 % na 1,3 % v letu 2017 in 1,2 % v letu 2020) (17, 18). Število napotitev na kolposkopijo se je povečalo predvsem na račun lezij CIN1 ali manj (18). Na podlagi mikrosimulacijskega modela so predvideli, da bi se število napotitev na kolposkopijo lahko zmanjšalo s posodobitvijo algoritma in sicer z uvedbo delne genotipizacije na prisotnost genotipov HPV 16

in 18, pri čemer bi v primeru citološkega triažnega izvida APC-VS/PIL-VS/AŽC/AIS (ne glede na genotip HPV) ali APC-N/PIL-NS (prisoten HPV 16/18) sledila neposredna napotitev na kolposkopijo, v primeru negativnega citološkega triažnega izvida ali izvida APC-N/PIL-NS (vendar drugi genotipi, ne-HPV 16/18) pa citološka kontrola (19). Ne glede na povečano število kolposkopskih obravnav se je presejanje s HPV-testom izkazalo za stroškovno učinkovitejši model (20).

2. Danska

Danska je vzpostavila organizirano populacijsko presejanje za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV s citološkim brisom MV v letu 2006 (11–13). V presejalni program so vabljeni ženske v starostnem obdobju 23–64 let, možen je tudi samoodvzem HPV brisa. Z implementacijo HPV-testa kot presejalnega testa so pričeli v letu 2019, od januarja 2021 pa poteka nacionalna fazna implementacija nove prese-

jalne politike s kompleksnejšim algoritmom presejanja, kjer je vrsta presejalnega testa odvisna od starostnega obdobja in sicer v starostni skupini 23–29 let je presejalni test citologija; v skupini 30–59 let je presejalni test pri polovici žensk HPV-test in pri drugi polovici žensk citologija (razporeditev v eno ali drugo skupino temelji na podlagi lihega oz. sodega števila datuma rojstva); v starostni skupini 60–64 let pa je presejalni test HPV-test. V starostni skupini 60–64 let je triažni test vedno citologija; v primeru da je presejalni test citologija (ne glede na starostno skupino), je triažni test vedno HPV-test; v skupini 30–59 let, pri katerih je presejalni test HPV test, je triaža dvojna: triaža s citologijo in imunocitologijo ali triaža s citologijo in delno genotipizacijo (določitev prisotnosti HPV 16/18) ali triaža s citologijo in razširjeno genotipizacijo (vrsta dvojne triaže se razlikuje glede na regijo). V primeru negativnega presejalnega izvida HPV-testa je presejalni interval 5 let, v primeru negativnega presejalnega izvida s citologijo pa je interval presejanja 3 leta (do 50. leta starosti) oz. 5 let (v starosti 50–59 let) (21, 22). Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2009.

Prvi rezultati študij implementacije presejanja s HPV-testom na Danskem so pokazali, da je napotitev na kolposkopijo bila ponovno pričakovano pogostejša pri ženskah presejanih s HPV-testom (3,8 %) kot v skupini, presejani s citologijo (2,1 %), ravno tako pa so odkrili več CIN3+ lezij v primeru presejanja s HPV-testom (1% v primeru presejanja s HPV-testom in 0,7 % v primeru presejanja s citologijo) (23). Najnovejši rezultati fazne nacionalne implementacije za leto 2021 so bili predstavljeni na mednarodni multidisciplinarni HPV konferenci EUROGIN aprila 2022 v Dusseldorfu (21), kjer so ponovno poročali o večji napotitvi na kolposkopijo ali kontrolni bris (9,5 % napotitev v primeru presejanja s HPV testom napram 3,2 % v primeru presejanja s citologijo, pri čemer je bil večji delež napotitev predvsem na račun precej večjega števila kontrolnih brisov (in ne na račun večjega števila kolposkopij, kot so pokazali rezultati na Nizozemskem). Pri presejanju s HPV-testom so ponovno odkrili več CIN2+ lezij ob sočasno manj primerov CIN1 in nižjih stopenj lezij. Izpostavili so tudi, da je število neuporabnih brisov pri presejanju s HPV-testom bilo precej manjše kot pri presejanju s citologijo (0,06 % napram 0,34 %) ter čas do izvida pri presejanju s HPV-testom krajši (22).

3. Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske

Združeno kraljestvo je pričelo z organiziranim popu-

lacijskim presejanjem v letu 1988 (10–13, 24). Implementacija nove presejalne politike s HPV presejalnim testom se je pričela v letih 2018–2020 (v Walesu leta 2018; nato v Angliji, na Škotskem in v Severni Irski v letih 2019–2020). V presejalni program so vabljeni ženske v starostnem obdobju 25–64 let, možen je tudi samoodvzem brisa za test HPV. Kot presejalni test se v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa je interval presejanja 3 leta (v starostni skupini 25–49 let) in 5 let (v starostni skupini 50–64 let). V primeru pozitivnega HPV presejalnega testa se kot triažni test uporablja citologija. V primeru kateregakoli nenormalnega izvida citologije ob pozitivnem HPV presejalnem testu, se žensko napoti na kolposkopijo, v primeru negativne citologije pa se čez 12 mesecev ponovi HPV-test. Če je HPV-test trikrat zapored pozitiven, se odvzame bris za citologijo in žensko napoti na kolposkopijo. Če se na katerikoli predhodni stopnji HPV-test negativizira, se žensko vrne nazaj v presejanje. Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2008 (25, 26).

Že pred pričetkom nacionalne implementacije presejanja s HPV-testom je bila v letu 2013 zasnovana večja pilotna študija, ki je ravno tako potrdila večjo senzitivnost testa HPV v primerjavi s presejanjem s citologijo (s presejanjem s HPV-testom je bilo zaznanih 50 % več CIN2+ lezij, 40 % več CIN3+ lezij in 30 % več primerov RMV). Delež neposrednih napotitev na kolposkopijo je bil 7 %, pri čemer menijo, da je ta delež začasen in se bo med ostalimi znižal tudi na račun vstopanja dobro precepljenih kohort deklet v program presejanja (27).

4. Avstralija

Avstralija je pričela z organiziranim populacijskim presejanjem za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV leta 1991 (24, 28–30). Od leta 2017 se kot presejalni test v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test z delno genotipizacijo. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa je interval presejanja 5 let (oz. 3 leta pri imunsko oslABLjenih osebah oz. kadarkoli pri simptomatskih ženskah). V primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa se kot triažni test uporablja citologija. V presejalni program so vabljeni ženske v starostnem obdobju 25–74 let, možen je samoodvzem brisa za test HPV. Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2007.

Avstralija je ena izmed prvih držav, ki je pričela s presejanjem s HPV-testom in potrdila, da je presejanje s

HPV-testom za preprečevanje RMV bolj učinkovito kot presejanje s citologijo. Najnovejša nacionalna opazovalna raziskava, objavljena v februarju 2022 (31), je pokazala, da je bil RMV pri okužbi s HPV 16/18 prisoten v 0,98 % (456 od 46 330 žensk), od tega je bilo pri 0,32 % žensk (89 od 28 003 žensk) takšnih, ki je imelo prisotno okužbo s HPV 16/18 in negativen citološki izvid. Torej ženske s prisotno okužbo z genotipom HPV 16/18 predstavljajo (ne glede na izvid citološkega brisa) skupino z visokim tveganjem za razvoj ali že prisoten RMV in je potrebno takšne ženske napotiti takoj na kolposkopijo. Na drugi strani ženske, ki imajo prisotno okužbo s HPV, ki niso genotip 16 ali 18, predstavljajo skupino z vmesnim tveganjem in takšne ženske lahko ponovno testiramo čez 12 mesecev (krajši interval ni potreben). Sam delež neposrednih napotitev na kolposkopijo znaša 3,5 %, kar je manj kot v drugih državah, saj je precepljenost proti HPV v Avstraliji izjemno visoka. Posledica zelo visoke precepljenosti je tudi ta, da je lahko pričetek presejanja pod 30. letom starosti in da se tudi v skupini, mlajši od 30 let, kot presejalni test uporablja HPV-test. Čeprav so prednosti HPV presejalnega testa znanstveno potrjene, so avstralski strokovnjaki vseeno ugotavljali, da so ženske in zdravstveni delavci zaskrbljeni, ker se je interval med presejalnimi testi podaljšal in začetek presejanja zamaknil. Strokovnjaki zato poudarjajo, da je potrebna zgodnja in izdatna komunikacija z zdravstvenimi delavci in javnostjo ter vladnimi in nevladnimi organizacijami (32).

Zaključek

Zgodnji rezultati držav, ki so implementirale presejanje s HPV-testom, potrjujejo pričakovane koristi HPV presejalnega testa (predvsem pomembna korist je večja detekcija CIN2+ lezij) ter pričakovane izzive oz. posledice uvedbe HPV presejalnega testa (izziv strategije triaže pozitivnih HPV presejalnih testov, večjega števila kolposkopskih obravnav in kontrolnih pregledov, časovni interval kontrolnih pregledov). Države s prvimi izsledki ravno tako opozarjajo na pomen zgodnje komunikacije in izobraževanja tako zdravstvenih delavcev kot splošne javnosti.

Ključni dejavnik pri odločanju predstavlja precepljenost proti HPV, saj lahko v primeru visoke precepljenosti uporabljamo presejanje s HPV testom v vseh starostnih skupinah, v daljših presejalnih intervalih ter zajamemo populacijo v večjem starostnem obdobju.

Literatura

1. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277–84.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260–5.
3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/1–10.
4. Ivanuš U, Jerman T, Florjančič M. Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik prispevkov: 11. izobraževalni dan programa ZORA; 2021 Nov 17; Virtualni kongres - Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021. p. 8–21.
5. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.who.int/%20publications/i/item/9789240014107>.
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Okužbe s HPV in cepljenje mladostnic in mladostnikov. Ljubljana: NIJZ; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/predstavitev_za_starse_2021_2022.pdf.
7. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015 Jun 30;1:22–31.
8. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020;123(4):510–517.
9. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al.; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524–32.
10. Liverani CA, Di Giuseppe J, Giannella L, Delli Carpini G, Ciavattini A. Cervical Cancer Screening Guidelines in the Postvaccination Era: Review of the Literature. *J Oncol*. 2020;2020:8887672.
11. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):579–583.

12. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level. *Cancer Med.* 2019;8(5):2524–34.
13. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses.* 2018;10(12):729.
14. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. Cervical Cancer Screening Programme. Netherlands: RIVM; 2011 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme>.
15. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. Framework for the Execution of Cervical Cancer Screening. Netherlands: RIVM; 2021 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.rivm.nl/documenten/framework-for-execution-of-cervical-cancer-population-screening>.
16. Holtzer-Goor, KM at al. Primary hrHPV population screening for cervical cancer in the Netherlands. Netherlands: The newsletter on HPV; [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.hpvworld.com/articles/primary-hrhpv-population-screening-for-cervical-cancer-in-the-netherlands/>.
17. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. National Monitoring of the Cervical Cancer Screening Programme in the Netherlands. Netherlands comprehensive cancer organisation; 2020 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://iknl.nl/getmedia/743751ef-1913-40a1-832d-38d1ad94015f/National-monitoring-of%20cervical-cancer-screening-in-the-Netherlands-2020.pdf>.
18. Van Dijk, S. Experiences with organized national HPV-primary screening since 2017 in The Netherlands. EUROGIN – International multidisciplinary HPV Congress, Dusseldorf, April 2022.
19. Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, Harrijvan LM, Naber SK, de Kok IMCM. Reducing unnecessary referrals for colposcopy in hrHPV-positive women within the Dutch cervical cancer screening programme: A modelling study. *Gynecol Oncol.* 2021;160(3):713–720.
20. Jansen E, Naber SK, Aitken CA, de Koning HJ, van Ballegooijen M, de Kok I. Cost-effectiveness of HPV-based cervical screening based on first year results in the Netherlands: a modelling study. *BJOG.* 2021;128(3):573–582.
21. Afdeling for Folkeundersøgelser. Cervical cancer screening. [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.kraeftscreening.rm.dk/english/cervical-cancer/>.
22. Bonde, J. National Danish Steering Group for Cervical Cancer Screening NSLS. Large scale data comparing current cytology to HPV screening combining cytology and extended HPV genotyping triage. EUROGIN – International multidisciplinary HPV Congress, Dusseldorf, April 2022.
23. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørn-skov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:203–213.
24. Wang W, Arcà E, Sinha A, Hartl K, Houwing N, Kothari S. Cervical cancer screening guidelines and screening practices in 11 countries: A systematic literature review. *Prev Med Rep.* 2022;28:101813.
25. NHS cervical screening (CSP) programme. United Kingdom: NHS; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.gov.uk/health-and-social-care/population-screening-programmes-cervical>.
26. Cervical screening care pathway. United Kingdom: Public Health England; 2021 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-care-pathway/cervical-screening-care-pathway#flowchart-part-1-sample-taking-and-hpv-testing-and-cytology-triage>.
27. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ.* 2019;364:l240.
28. Australian Government. National Cervical Screening Program. Australian Government: Department of Health and Aged Care; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.health.gov.au/our-work/national-cervical-screening-program>.
29. Cancer Council Australia. Cervical Cancer Screening. Australia: Cancer Council; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/?title=Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
30. Australian Government.. Important changes to the National Cervical Screening Program's Clinical Guidelines pathway for women at intermediate risk. Australian Government: Department of Health and Aged Care; 2021 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.health.gov.au/news/important-changes-to-the-national-cervical-screening-programs-clinical-guidelines-pathway-for-women-at-intermediate-risk>.
31. Smith MA, Sherrah M, Sultana F, Castle PE, Arbyn M, Gertig D, et al. National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study. *BMJ.* 2022 Mar 30;376:e068582.
32. Smith M, Hammond I, Saville M. Lessons from the renewal of the National Cervical Screening Program in Australia. *Public Health Res Pract.* 2019;29(2):e2921914.