

2013

# Comité Nacional de Cáncer de la Mujer

## Posicionamiento del Subgrupo de Expertos

Utilización de las pruebas de biología molecular en  
la detección temprana de cáncer cérvico-uterino



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



## Introducción

A nivel mundial, se estiman cerca de 528,000 casos y 266,000 defunciones anuales por cáncer cérvico uterino, de las cuales, el 85% ocurren en países en vías de desarrollo. Por ello, se considera que este padecimiento afecta principalmente a las mujeres con mayores niveles de marginación, con un efecto negativo para sus familias y sus comunidades (1).

En México la mortalidad por Cáncer Cérvico Uterino ha mantenido una tendencia descendente los últimos años, al pasar de 25.3 defunciones por 100 mil mujeres de 25 años y más en 1990 a 11.8 en el año 2012, lo que representa un descenso del 53.4% (2). Sin embargo, esta disminución no ha sido homogénea en todo el país; de manera similar al comportamiento mundial, en México la mayor mortalidad se concentra en áreas geográficas con menor índice de desarrollo humano (1). Por ello, uno de los mayores retos para el país es contribuir al principio de equidad en salud como lo propone la Organización Panamericana de la Salud (OPS), al fortalecer e integrar las acciones de promoción de la salud prevención y control de enfermedades, con énfasis en la detección y atención temprana del cáncer cérvico uterino (3).

El cáncer cérvico uterino es un problema de salud prioritario, no únicamente por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad prevenible en la mayoría de los casos mediante la vacunación contra el virus de papiloma humano y el tamizaje de las mujeres asintomáticas, para detectar y tratar las lesiones precursoras de cáncer cérvical antes de que progresen a enfermedad invasora. Numerosos estudios indican que una sola prueba de tamizaje realizada entre los 30 y 40 años de edad reduce el riesgo de padecer esta enfermedad entre un 25 y un 36%. (4)

En muchos países se han implementado programas de tamizaje para detectar las lesiones precancerosas y tratarlas de forma precoz, estos programas parten generalmente de un método de tamizaje citológico que precisa varias consultas, desde la realización de la citología cervical, seguida de colposcopia y biopsia en los casos en que esté indicada. Sin embargo este tipo de programas requieren un alto grado de organización y gestión, la captación activa de las mujeres en edad de riesgo, la garantía de la calidad del diagnóstico y el tratamiento, así como un riguroso seguimiento de la atención prestada. Desafortunadamente en los países en desarrollo, estos servicios de tamizaje y tratamiento por lo general no están disponibles o no son accesibles. En aquellos lugares donde están presentes, los programas pueden resultar ineficaces, debido a problemas de capacitación, control de calidad o logística. (5,6)

Los programas nacionales exitosos, cuentan con elementos vinculados que permiten un abordaje integral para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer cérvico uterino. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones destacadas (7), un abordaje eficaz e integral de la prevención del cáncer cérvico uterino debe:

- educar a las mujeres, los prestadores de servicios de salud y las comunidades sobre cáncer cérvico uterino, su causa, y su prevención
- prevenir la infección por virus depapiloma humano (VPH) mediante la vacunación

- garantizar el acceso de las mujeres a las pruebas de tamizaje para detectar cambios precancerosos, así como al tratamiento temprano antes que aparezca un cáncer invasivo;
- fomentar planes nacionales bien estructurados y coordinados que consideren la movilización de los recursos humanos y financieros necesarios, para continuar los esfuerzos de prevención;
- fortalecer los sistemas de información sanitaria esenciales para monitorizar el desempeño e impacto de los programas.

Actualmente se sabe que la infección por tipos oncogénicos o de alto riesgo del virus del papiloma humano es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del cáncer cérvico uterino. Este conocimiento ha llevado a una etapa en la que nuevas tecnologías de prevención primaria con vacunación, tamizaje y tratamiento temprano, pueden reducir significativamente la incidencia y mortalidad por esta causa (4).

Existen más de 50 tipos de virus de VPH que infectan el aparato genital, son 15 (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) los que se consideran como oncogénicos o de alto riesgo para el desarrollo del cáncer cérvico uterino. Diferentes estudios internacionales sugieren que ocho tipos (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58), causan cerca del 95 por ciento del cáncer cérvico uterino que ocurre en el mundo. De éstos, el tipo 16 es el de mayor prevalencia, ya que se asocia al 50-60% de los casos, y el tipo 18 al 12%. En los diferentes países y regiones varían los tipos de VPH de alto riesgo que tienen mayor prevalencia, en México los de mayor frecuencia reportados en asociación con cáncer cérvico uterino son el 16 y el 18 (8,9).

Sin embargo, la gran mayoría de las mujeres infectadas por el VPH nunca desarrolla cáncer (8,9), lo cual sugiere la existencia de otros factores adicionales que influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad, tales como, la alimentación deficiente en folatos y antioxidantes, tabaquismo, inicio temprano de vida sexual, número de parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual recurrentes, nunca haberse practicado un estudio de detección; algunos de estos factores de riesgo se presentan con mayor frecuencia en las mujeres que habitan las zonas más desprotegidas del país.

### **Estrategias de prevención y control de cáncer cérvico uterino**

Las vacunas profilácticas representan una estrategia preventiva, en el caso de las niñas que aún no han iniciado su actividad sexual y no han estado expuestas al virus. Sin embargo, la detección y el tratamiento oportuno de las lesiones precancerosas, siguen siendo la mejor opción para millones de mujeres que ya están infectadas por serotipos oncogénicos de VPH, ya que la vacuna no es terapéutica, es decir; no es efectiva cuando la infección está presente. La investigación realizada por la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical (ACCP) ha mostrado que en la mayoría de las situaciones, el tamizar a mujeres entre los 30 y 40 años al menos una vez en la vida, constituye la estrategia más costo-efectiva y con mayor impacto en salud. (4,10)

Un programa de prevención y control del cáncer cérvico uterino que incluya el tamizaje, el tratamiento de las lesiones precancerosas y la vacunación contra el VPH, podría reducir las muertes causadas por cáncer cérvico uterino en los países en desarrollo, de manera análoga a lo que se ha observado en los países industrializados.(11,12)

La citología cervical también denominada prueba de Papanicolaou, ha sido el estudio de referencia para la detección del cáncer cérvico uterino en todo el mundo. Esta estrategia se ha usado eficazmente en entornos de ingresos altos y ha demostrado su efectividad tanto en su variante convencional o base líquida para la detección temprana de cáncer cérvico uterino (13).

### **Consideraciones sobre las pruebas biomoleculares para la detección de Virus de Papiloma Humano**

El reconocimiento de la infección cervical persistente por el VPH de alto riesgo, como el agente causal en la aparición del cáncer de cuello de útero, ha llevado al desarrollo de una serie de pruebas de detección de ADN o ARN de VPH. La detección del ADN del VPH de alto riesgo (HR) se considera de utilidad para tres aplicaciones (8):

1. Para evaluación en mujeres con resultado indeterminado o ligeramente anormal (ASCUS) en la citología
2. Como una prueba de seguimiento de las mujeres tratadas por neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN)
3. Como prueba de detección primaria única o en combinación con la citología cervical para detectar lesiones precursoras.

La prueba de ADN del VPH es el examen de tamizaje con mayor sensibilidad para el tamizaje en cáncer cérvico uterino. La gran mayoría de los estudios han documentado una sensibilidad de entre 66 y 95% para detectar a las mujeres con lesiones precancerosas anormales (14). A diferencia del test de Papanicolaou y de la inspección visual con ácido acético, los resultados de ADN del VPH son procesados por una máquina y no son sensibles a diferencias de interpretación humana.

Las opciones de tratamiento para las mujeres con resultado positivo pueden ser variables, colposcopías, biopsias, tratamiento con crioterapia. En algunos casos, aunque la mujer no tenga una lesión visible, se realiza crioterapia en toda la zona de transformación cervical (donde es muy probable que aparezcan las lesiones), especialmente cuando es probable que la mujer no regrese para atención de seguimiento. (15)

### **Evaluación de la efectividad de las pruebas de biología molecular**

Los más recientes meta-análisis reportan que la prueba de detección del VPH es más sensible que la inspección visual o el Papanicolaou en la detección de lesiones precursoras, con una menor especificidad, particularmente en mujeres jóvenes con infecciones transitorias. (16)



La prueba ha demostrado ser efectiva a nivel poblacional, incluso en la reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en el marco de un programa de tamizaje (17). Se ha comprobado que la auto-toma vaginal, resulta aceptable para las mujeres en muchos entornos, puede realizarse en la casa o en un consultorio y no requiere del uso de espejo vaginal. (16, 17, 14, 18, 19, 20)

En el contexto latinoamericano, se han realizado diversos estudios que demuestran la superioridad del tamizaje a través de la detección de VPH-AR (21). En un estudio realizado en México en población del Instituto Mexicano del Seguro Social, la sensibilidad relativa para el Papanicolaou fue de 59.4% (95% CI: 49.2–68.9) y especificidad de 98.3% (95% CI: 98.0–98.6), mientras que la detección de VPH-AR por toma dirigida alcanzó 93.1% (95% CI: 85.8–96.9) con de 91.8% (95% CI: 91.2–92.4). (19,20). La conclusión de estas evaluaciones sugiere que los programas de tamizaje poblacional basados en detección de VPH-AR pueden mejorar la prevención y control del cáncer cervical en poblaciones donde el tamizaje con citología es inadecuado para la detección de lesiones precursoras. (22)

Con esta evidencia en el año 2008 la Secretaría de Salud instrumentó una prueba piloto en el estado de Morelos, en la cual se documentó la sensibilidad y la especificidad para la detección de NIC2+ de 40% (95%IC: 38.5-41.4) y 97% (95%IC: 96.5-97.5) para la citología y de 93.3% (95%IC: 92.5-94.0) y 89.2% (95%IC: 88.3-90.1) para la prueba de VPH, respectivamente, confirmando una vez más el patrón ya observado mundialmente (23).

En el estudio MARCH (acrónimo en inglés para Evaluación Mexicana de Tamizaje usando la prueba de VPH en muestras vaginales en comparación con la citología de rutina) se aleatorizaron 22,866 mujeres de 25-65 años, residentes en su mayoría de zonas rurales en México, a dos estrategias de tamizaje: a) brazo 1 (n=9202): auto-toma en casa de muestra vaginal para prueba de VPH (HC2), y, b) brazo 2 (n=13 664): citología de rutina en centros de salud. Las mujeres positivas a cualquiera de las dos pruebas fueron referidas a colposcopia. Al final del estudio, la prueba de VPH identificó 114.6/10,000 (93.2-136.0) NIC2+, casi tres veces más lesiones que la citología convencional que sólo identificó 38.95/10,000 (26.4-51.5). Este resultado ratifica la alta sensibilidad de la prueba de VPH, esta vez en muestras vaginales con el potencial de reducir una visita al servicio de salud, y por ende, el número de mujeres perdidas de vista y no tratadas oportunamente (22, 23,24).

La relación de costo efectividad, de las pruebas de biología molecular ha sido evaluada en diversos contextos. Respecto a su uso para la detección primaria, se analizó el costo-efectividad de la estrategia como triage para citologías indeterminadas, así como en estrategia de tamizaje pareado con citología en mujeres mayores de 30 años. Ambas estrategias fueron más efectivas que las políticas actuales basadas en citología sola, en Inglaterra, Francia, Italia y Holanda el incremento en la razón de costo-efectividad para el esquema de detección de sólo VPH fue de menos de \$13,000 por año de vida ganado, mientras que en el esquema de tamizaje en combinación con citología osciló entre \$ 9,800 a \$ 75,900 por año de vida ganado, dependiendo del intervalo de cribado. (25). Este mismo hallazgo fue replicado en Estados Unidos comparando el uso de la detección de VPH-AR en mujeres vacunadas y no vacunadas (26) y también en México, mostrando que la detección con VPH-AR podría ser una alternativa costo-efectiva (27). Así mismo se ha concluido que la detección de VPH-AR es una estrategia económicamente viable

para el triage de las citologías con resultados de ASCUS (28). Sin embargo, la mayoría de las revisiones sistemáticas concluyen que pese a la evidencia en su utilidad, se necesita mayor evidencia antes de recomendar una introducción de la detección de VPH-AR como tamizaje primario en mujeres mayores de 30 años (29).

Aunque la detección de ADN de VPH por Captura de Híbridos (HC2) es la prueba que mayor número de estudios a nivel mundial tiene y es el parámetro de comparación para medir la efectividad de otras pruebas de DNA. Un meta análisis publicado en 2013 encontró que HC2 es menos sensible, pero más específica que PCR para ASCUS y Lesiones de bajo grado (LEIBG) (0.56 y 0.63 vs 0.70 y 0.45, respectivamente). Por otro lado, HC2 es más sensible y más específica que PCR para la detección de lesiones de alto grado (LEIAG) tanto en su uso diagnóstico como en el tamizaje (0.90 y 0.77 vs 0.85 y 0.62 respectivamente). (30)

En otra revisión, tres pruebas para detección de VPH\_ar (cobas® 4800, Abbott RT hrHPV PCR and Papillocheck®) fueron evaluadas clínicamente con el propósito de utilizarse en tamizaje primario, acorde a los criterios de equivalencia de Meijer CJLM et al. (16, 30, 31, 32, 33,34). Las tres pruebas cumplieron con los requisitos mínimos de sensibilidad y especificidad comparados con HC2. La reproducibilidad para cobas® 4800 y Abbott RT PCR ha sido ampliamente documentada, pero no para Papillocheck®. Otras pruebas cuentan con evidencia suficiente de confiabilidad, pero no han sido validadas aún con los criterios de Meijer CJLM et. al., éstas son: careHPV, Cevista y Aptima (16).

En México, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) evalúa actualmente, un proyecto piloto de detección con PCR para VPH-AR reportando a la fecha, resultados similares a la detección por HC2 en la Secretaría de Salud:

	ISSSTE <sup>1</sup>	SSa <sup>2</sup>
Prueba utilizada	PCR cobas® 4800	Digene HC2
Año de inicio	2010	2009
Positividad	9.9%	9.7%
Positividad de la citología posterior a VPH positivo	16.8%	14.3%

### Recomendación del grupo de expertos

- Le detección de cáncer cérvico uterino a través de pruebas de VPH-ar es una estrategia que cuenta con la evidencia científica que avala su uso en conjunto con la citología, y puede tener impacto en la mortalidad por esta causa, en el marco de un programa de detección que asegure el seguimiento y en su caso, tratamiento, de los casos positivos.
- Las pruebas de captura de híbridos (HC2) y PCR para VPH se consideran adecuadas para su uso junto con citología, en la detección de cáncer cérvico-uterino en mujeres mayores de 30 años para mejorar la efectividad de la citología en la detección temprana.

<sup>1</sup> Sistema de Registro en Línea de Cáncer en la Mujer ISSSTE/. 15 de mayo 2013

<sup>2</sup> Sistema de Información en Cáncer de la Mujer/.

- La instrumentación de esquemas de tamizaje con pruebas de detección de VPH-ar, debe considerar el proceso integral de seguimiento para los casos positivos a infección por VPH\_e incluir un estudio de triage previo a la colposcopia
- El uso de las pruebas de biología molecular como complemento de la citología en las instituciones públicas, debe evaluarse en el contexto de su infraestructura, organización y recursos, considerando el costo efectividad de la intervención.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 12/12/2013.
2. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2011. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html> [Consulta: 01 diciembre 2013].
3. Luciani S, Winkler J. Cervical Cancer prevention in Peru: Lessons learned from the TATI demonstration project. [Internet] Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2006. Available from: <http://screening.iarc.fr/doc/pcc-cc-tati-rpt.pdf> , accessed on 12/12/2013.
4. Alliance for Cervical Cancer Prevention. Palliative Care: Supporting Women with Advanced Cancer. [Internet] Seattle, WA: ACCP; 2003. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet. Available from: <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/27305> , accessed on 12/12/2013.
5. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivin M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. Cancer Detection and Prevention. 2003; 27(6):466-471.
6. Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. The New England Journal of Medicine.2006;354(1 1):1 110
7. Claeys P., Broutet N., Ullrich A. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. [Internet] Ginebra: World Health Organization.; 2006. Available from: <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/27305> , accessed on 12/12/2013.
8. Bosch FX, Lörincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-265.

9. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348: 518-527.
10. Sankaranarayanan R et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398-406.
11. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24(Suppl.3):178-186
12. Progreso en la prevención del Cáncer Cérvico Uterino: Informe de Cervical Cancer Action Coalition [Internet]. Cervical Cancer Action Coalition. c2012 [cited 2013 Dec 12] Available from: <http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/pubs.php>
13. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:687-97.
14. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 May;89 Suppl 2:S4-S12.
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27
16. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G. et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 2012 30(S):F88-F99
17. Denny L., Kuhn L., De Souza M., Pollack A., Dupree W., Wright T. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294 (17):2173-2181.
18. Sarian L, Derchain S, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. *Journal of Medical Screening*. 2005; 12(3): 142—149.
19. Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes and Control* 14: 505–512, 2003.
20. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lorincz A, Hernández M, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: Results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex* 2003;45 suppl 3:S388-S398.



21. Herreroa R., Ferreccio C., Salmerón J., Almonted M, Sánchez G., Lazcano-Ponce E. et. al. New Approaches to Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 26S;(2008):L49–L58
22. Lazcano-Ponce E, Lörincz AT, Salmerón J, Fernández I, Cruz A, Hernández P, et. al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* (2010) 21:1693–1700
23. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C., et. al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex* 2010;52:544-559.
24. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, 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
25. Kim K, Wright T, Goldie S. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus DNA Testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 97, No. 12, June 15, 2005
26. Goldhaber-Fiebert J, Stout N, Salomon J, Kuntz K, Goldie S. Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16,18 Vaccination *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 308 – 320
27. Flores Y, Bishai D, Lörincz A. HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico. *Cancer Causes Control* (2011) 22:261–272
28. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, Mandelblatt JS, Myers ER, Schiffman M, et. al. Cost-Effectiveness Analysis Based on the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jan 18;98(2):92-100.
29. Luu H, Dahlstrom K, Mullen P, VonVille H, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2013 June; 2(3): 367–390.
30. Meijer C, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, 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.
31. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer, NF, et al. Clinical validation of the cobas(R)4800 HPV Test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49:3983–5.

32. Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, Topal F, Pol RP, Meijer CJ, et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in populationbased cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010;48:797–801.
33. Carozzi FM, Burroni E, Bisanzi S, Puliti D, Confortini M, Giorgi Rossi P, et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test with that of Hybrid Capture 2 assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011;49:1446–51.
34. Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Ucakar V, Hillemanns P, Bokal EV, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011;49:1721–9.

