

**Sitologi Berbasis Konvensional dibandingkan dengan Cairan sebagai
Skrining Kanker Servik : Sebuah Sistematis Review**

Oki Mashera Ratman¹, Chandra Nurreza Fauzi², Nurlina Juniar³

^{1,2,3}RS. Citra Sari Husada Karawang

masheraratman@gmail.com¹, chandrafauzi0175@gmail.com²,

juniarn1686@gmail.com³

ABSTARCT

Worldwide, there are 2.784 million women aged 15 years and over who are at risk of cervical cancer, and about 527,624 new cases of cervical cancer are diagnosed each year. Cervical cancer ranks as the fourth leading cause of cancer in women worldwide, and is the second most common cancer in women between the ages of 15 and 44. Cervical cancer can have devastating effects with very high costs, socially, and economically, affecting women in their productive years. Screening with routine cytology, using Papanicolaou (Pap) staining, has a major impact on the incidence of cervical cancer in many countries. In developed countries, but not in any developing country although its use is widespread. The use of conventional cytology as the primary test method has been replaced by the use of liquid-based cytology in many countries that have organized cervical cancer screening programs, such as the United Kingdom, the Netherlands, and Denmark. The main advantages of using liquid-based cytology instead of primary conventional cytology are that it facilitates reflex testing (i.e., residual material can be tested for the presence of human papilloma virus if borderline/slightly dicariotic smears are present) and reduces the number of slides of unsatisfactory quality. This literature review study aims to further examine how conventional cytology compares to liquid-based cytology as a method used in conducting cervical cancer screening. The journal in this review literature uses 3 databases including Google Scholar, PubMed, and Science Direct using the keywords "liquid based cytology", "conventional cytology" and "cervical cancer screening". Literature searches are adjusted based on inclusion and exclusion criteria. The search results were obtained by 10 international journals. Results show that both conventional and liquid-based cytology are effective methods for cervical cancer screening. Although liquid-based cytology may have some advantages over conventional cytology, both methods have proven effective for detecting cervical pathologies.

Keywords : *cervical cancer screening, conventional cytology, fluid-based cytology.*

ABSTRAK

Di seluruh dunia, terdapat 2.784 juta wanita berusia 15 tahun ke atas yang berisiko terkena kanker serviks, dan sekitar 527.624 kasus kanker serviks baru didiagnosis setiap tahunnya. Kanker serviks menempati urutan keempat penyebab utama kanker pada wanita di seluruh dunia, dan merupakan kanker paling umum kedua pada wanita berusia antara 15 dan 44 tahun. Kanker serviks dapat menimbulkan dampak yang buruk dengan biaya yang sangat tinggi, sosial, dan ekonomi, yang mempengaruhi wanita di masa produktifnya. Skrining dengan sitologi rutin, menggunakan pewarnaan Papanicolaou (Pap), berdampak besar pada angka kejadian kanker serviks di banyak negara. di negara maju, namun tidak di negara berkembang mana pun meskipun penggunaannya tersebar luas. Penggunaan sitologi konvensional sebagai metode tes utama telah digantikan oleh penggunaan sitologi berbasis cairan di banyak negara yang memiliki program skrining kanker serviks yang terorganisir, seperti Inggris, Belanda, dan Denmark. Keuntungan utama penggunaan sitologi berbasis cairan sebagai pengganti sitologi konvensional primer adalah memfasilitasi pengujian refleksi (yaitu, bahan residu dapat diuji untuk mengetahui keberadaan virus papiloma manusia jika terdapat apusan

borderline/sedikit diskariotik) dan mengurangi jumlah slide dengan kualitas yang tidak memuaskan. Studi *literatur review* ini bertujuan untuk meneliti lebih jauh bagaimana sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks. Jurnal pada *literatur review* ini menggunakan 3 basis data meliputi Google Scholar, PubMed, dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci "liquid based cytology", "conventional cytology" dan "cervical cancer screening". Pencarian literatur disesuaikan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil pencarian didapatkan 10 jurnal internasional. Hasil menunjukkan bahwa baik sitologi konvensional maupun sitologi berbasis cairan merupakan metode yang efektif untuk skrining kanker serviks. Meskipun sitologi berbasis cairan mungkin memiliki beberapa keunggulan dibandingkan sitologi konvensional, kedua metode ini telah terbukti efektif untuk mendeteksi patologi serviks.

Kata kunci : skrining kanker servik, sitologi konvensional, sitologi berbasis cairan.

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah kanker paling umum pada wanita, penyebab utama kematian dan masalah kesehatan masyarakat yang penting di banyak negara berkembang.¹ Di seluruh dunia, terdapat 2.784 juta wanita berusia 15 tahun ke atas yang berisiko terkena kanker serviks, dan sekitar 527.624 kasus kanker serviks baru didiagnosis setiap tahunnya. Kanker serviks menempati urutan keempat penyebab utama kanker pada wanita di seluruh dunia, dan merupakan kanker paling umum kedua pada wanita berusia antara 15 dan 44 tahun.² Hampir 70% dari beban global kanker serviks berada di wilayah dengan tingkat perkembangan yang lebih rendah, dan lebih dari seperlima dari semua kasus baru didiagnosis di India. Kanker serviks juga merupakan penyebab paling umum kedua dari kematian akibat kanker ketika kedua jenis kelamin digabungkan.³

Kanker serviks dapat menimbulkan dampak yang buruk dengan biaya yang sangat tinggi, sosial, dan ekonomi, yang mempengaruhi wanita di masa produktifnya. Tetapi penyakit ini seharusnya tidak menjadi kutukan, bahkan di negara-negara miskin sekalipun. Alat skrining berteknologi rendah dan murah telah tersedia dan dapat secara signifikan mengurangi beban kematian akibat kanker serviks saat ini di negara-negara yang kurang berkembang.⁴

Infeksi human papillomavirus (HPV) yang ditularkan melalui hubungan seksual merupakan faktor risiko terpenting untuk cervical intraepithelial neoplasia (CIN) dan kanker serviks invasif.⁵ Di seluruh dunia, prevalensi (%) HPV 16 dan / atau HPV 18 di antara wanita dengan sitologi normal adalah 4,1%. Secara global, HPV tipe 16 dan 18 yang berisiko tinggi berkontribusi terhadap lebih dari 70% kasus kanker serviks.⁶

Skrining dengan sitologi rutin, menggunakan pewarnaan Papanicolaou (Pap), berdampak besar pada angka kejadian kanker serviks di banyak negara. di negara maju, namun tidak di negara berkembang mana pun meskipun penggunaannya tersebar luas.⁷ Selain itu, hasil negatif palsu dan positif palsu karena kesalahan pengambilan sampel dan skrining merupakan masalah yang diakui dengan baik.⁸

Pada skrining primer, tes DNA HPV menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi tetapi spesifisitas yang lebih rendah untuk mendeteksi CIN 2 atau lebih tinggi (CIN 2+) dibandingkan dengan sitologi konvensional.⁹ Sensitivitas yang tinggi dan nilai prediktif negatif yang tinggi dari tes DNA HPV untuk mendeteksi lesi serviks tingkat tinggi menunjukkan bahwa tes ini dapat digunakan untuk memperpanjang interval skrining. Namun, rendahnya spesifisitas tes DNA HPV saja akan menyebabkan peningkatan jumlah tes lanjutan dan rujukan kolposkopi, yang secara bersamaan akan meningkatkan efek samping skrining.¹⁰

Penggunaan sitologi konvensional sebagai metode tes utama telah digantikan oleh penggunaan sitologi berbasis cairan di banyak negara yang memiliki program skrining kanker serviks yang terorganisir, seperti Inggris, Belanda, dan Denmark.¹¹ Keuntungan utama penggunaan sitologi berbasis cairan sebagai pengganti sitologi konvensional primer adalah memfasilitasi pengujian refleksi (yaitu, bahan residu dapat diuji untuk mengetahui keberadaan virus papiloma manusia jika terdapat apusan borderline/sedikit diskariotik)¹² dan mengurangi jumlah slide dengan kualitas yang tidak memuaskan.¹³ Sensitivitas sitologi berbasis cairan dalam mendeteksi lesi cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II+ diyakini serupa dengan sitologi konvensional.¹⁴ Berdasarkan data tersebut, penulis merasa perlu meneliti lebih jauh bagaimana sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah metode Studi Literatur dengan jenis *Literature Review*. Strategi pencarian referensi atau literatur dilakukan melalui basis data Google Scholar, PubMed, dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci "liquid based cytology", "conventional cytology" dan "cervical cancer screening". Pencarian literatur disesuaikan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: 1) rentang waktu penerbitan jurnal dari tahun 2000-2020, 2) tema atau isi jurnal penelitian berkaitan tentang skrining kanker serviks dengan menggunakan sitologi berbasis konvensional atau berbasis cairan, 3) jenis jurnal yang digunakan merupakan jurnal penelitian, bukan studi literatur, 4) jurnal nasional maupun internasional, 5) jurnal merupakan jurnal full text. Adapun data eksklusi meliputi: 1) jurnal yang diterbitkan di bawah tahun 2000 dan di atas tahun 2020, 2) jurnal yang hanya memperlihatkan teks abstrak, 3) jurnal yang tidak membahas mengenai skrining kanker serviks dengan menggunakan sitologi berbasis konvensional atau berbasis cairan.

Pencarian jurnal menggunakan Google Scholar ditemukan sebanyak 24.600 jurnal, PubMed sebanyak 1.226 jurnal dan Science Direct sebanyak 8.448. Sehingga total keseluruhan sebanyak 34.274 jurnal. Kemudian dilakukan *screening* untuk mendapatkan jurnal berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil *screening* berjumlah 19 jurnal. Jurnal yang di analisa dan digunakan sebagai data pada penelitian ini sebanyak 10 jurnal, semuanya merupakan jurnal internasional.

HASIL DAN PEMBAHASAN

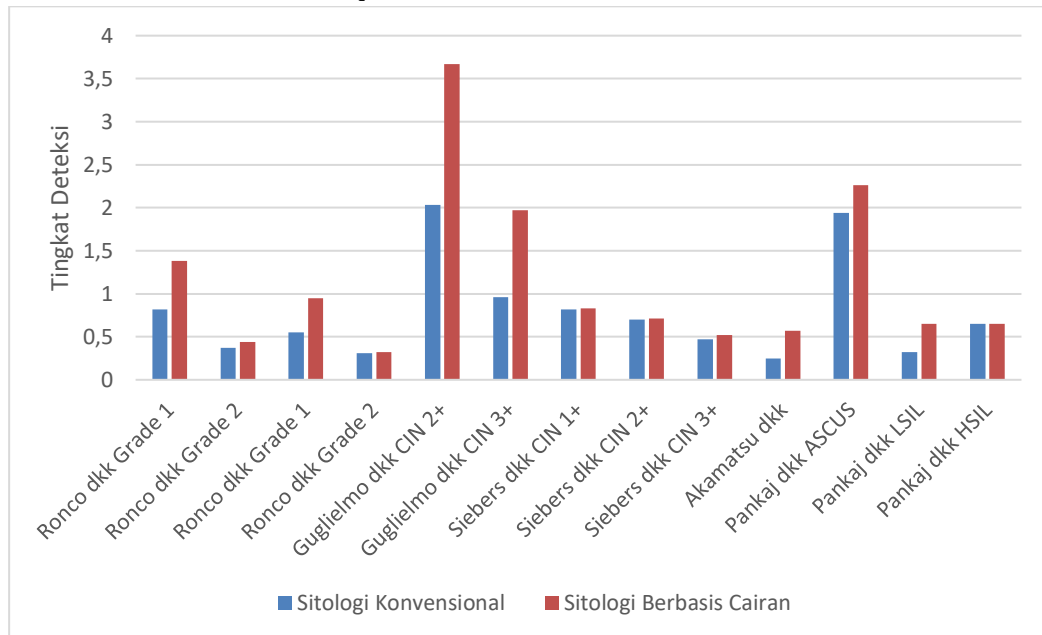
Hasil analisis terhadap 10 jurnal mengenai bagaimana sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks menunjukkan bahwa terdapat lima penelitian¹⁵⁻¹⁹ yang menampilkan hasil tingkat deteksi, dari kelima jurnal tersebut semuanya menunjukkan tingkat deteksi yang lebih tinggi pada kelompok sitologi berbasis cairan dibandingkan dengan kelompok sitologi berbasis konvensional (Tabel 1 dan Gambar 1).

Tabel 1. Hasil masing-masing jurnal mengenai sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks

No	Nama Peneliti	Kelompok Sitologi Konvensional				Kelompok Sitologi Berbasis Cairan			
		Tingkat Deteksi	Nilai Prediksi Positif	Sensitivitas	Spesifitas	Tingkat Deteksi	Nilai Prediksi Positif	Sensitivitas	Spesifitas
1.	Ronco dkk ¹⁵	Positif jika sitologi menunjukkan sel atipikal dengan signifikansi yang belum ditentukan atau lebih							
	Grade 1	0,82	27,84			1,38	23,41		
	Grade 2	0,37	12,7			0,44	7,4		
		Positif jika sitologi menunjukkan lesi intraepitel tingkat rendah atau lebih							
	Grade 1	0,55	38,80			0,95	36,76		
	Grade 2	0,31	22,08			0,32	12,72		
2.	Ferreccio dkk ²⁰								
	CPS		37,93	26,21	98,68				
	ASCUS						11,69	69,66	83,71
	LSIL						13,07	64,70	86,69
3.	Guglielmo dkk ¹⁶								
	CIN 2+	2,03	8,9	1,00		3,67	8,8	1,57	
	CIN 3+	0,96	4,2	1,00		1,97	4,8	1,50	
4.	Leinonen dkk ²¹								
	CIN 1+		36,7		99,2		8,1		93,2
	CIN 2+		25,7		99,1		5,6		93,0

	CIN 3+		8,1		98,9		1,6		92,7
5.	Siebers dkk ¹⁷								
	CIN 1+	0,82				0,83			
	CIN 2+	0,70				0,71			
	CIN 3+	0,47				0,52			
6.	Beerman dkk ²²		1,83	92,04	98,17		2,25	96,24	97,75
7.	Akamatsu dkk ¹⁸	0,25				0,57			
8.	Girianelli dkk ²³			69,7	91,4			66,7	84,9
9.	Pankaj dkk ¹⁹								
	ASCUS	1,94				2,26			
	LSIL	0,32				0,65			
	HSIL	0,65				0,65			
10.	Liang dkk ²⁴								
	CIN 2+		23,25	47,47	97,48		35,78	47,47	98,64
	CIN 3+		18,10	70,11	97,34		27,86	70,11	98,48

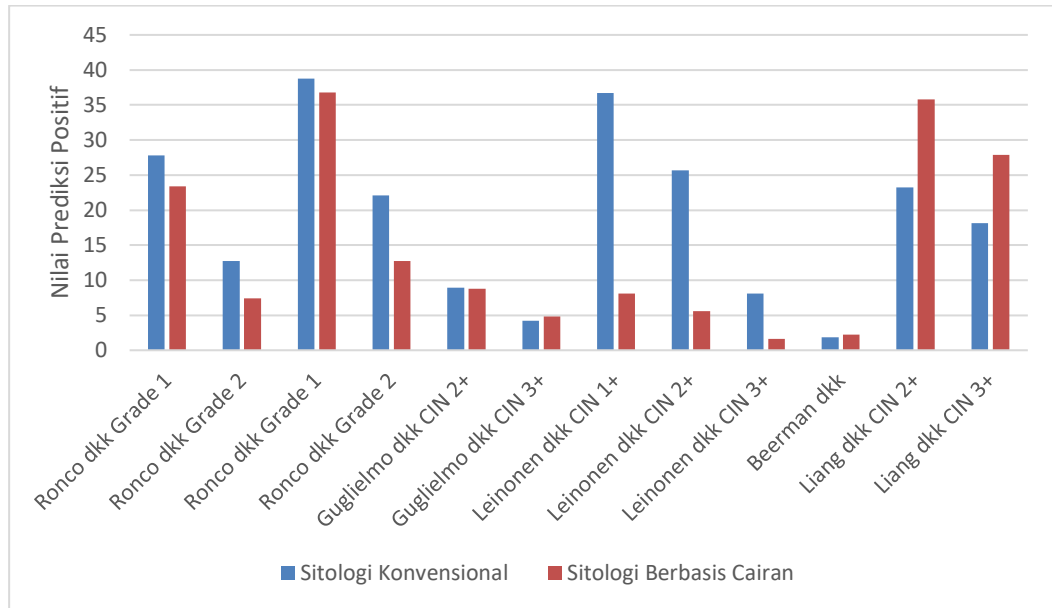
ASCUS=Atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL=Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL=High-grade squamous intraepithelial lesion; CPS=Conventional Pap smear



Gambar 1. Tingkat deteksi sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan

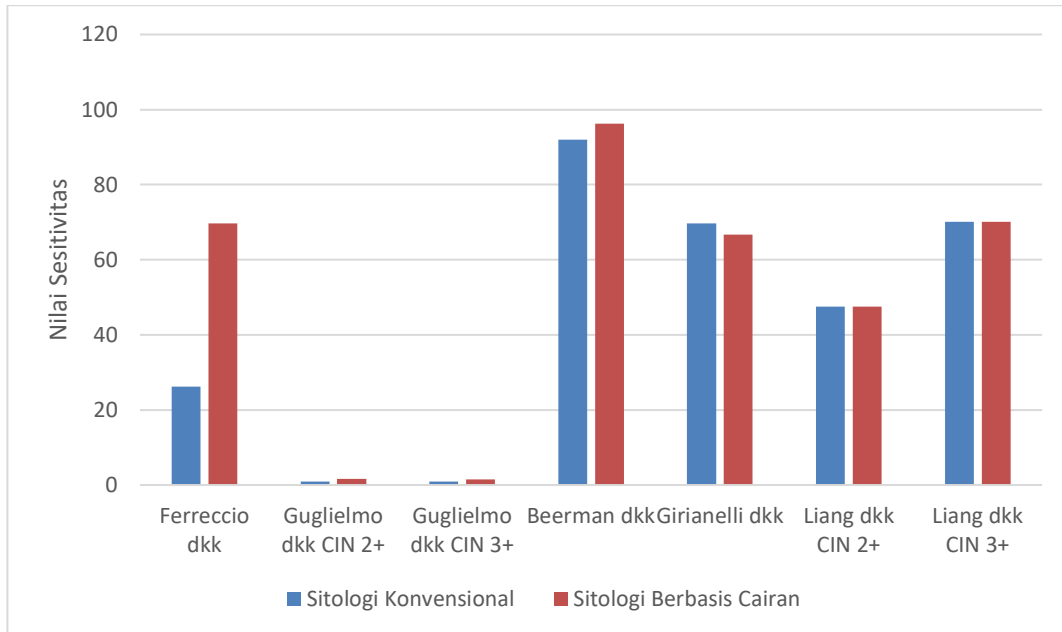
sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks

Terdapat enam penelitian yang memaparkan nilai prediksi positif, empat penelitian^{15,16,20,21} menunjukkan bahwa nilai prediksi positif lebih tinggi pada kelompok sitologi konvensional, sedangkan dua penelitian^{22,24} menunjukkan nilai prediksi positif lebih tinggi pada kelompok sitologi berbasis cairan (Tabel 1 dan Gambar 2).



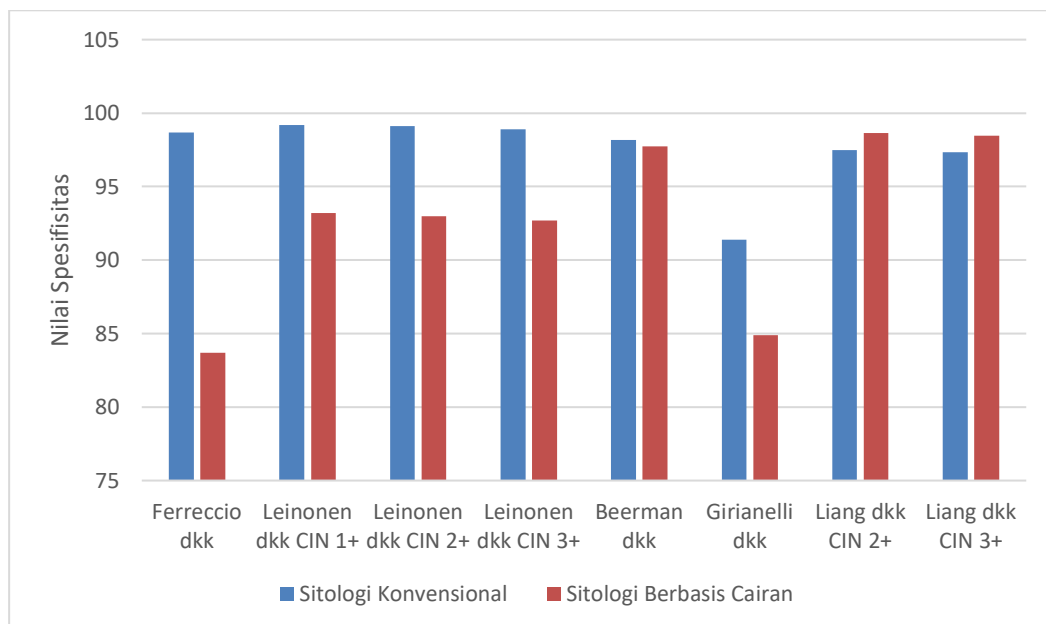
Gambar 2. Nilai prediksi positif sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks

Terdapat lima penelitian yang memaparkan nilai sensitivitas, tiga penelitian^{16,20,22} menunjukkan bahwa nilai sensitivitas lebih tinggi pada kelompok sitologi berbasis cairan, satu penelitian²³ menunjukkan nilai sensitivitas lebih tinggi pada kelompok sitologi konvensional dan satu penelitian²⁴ menunjukkan nilai yang sama pada kedua kelompok (Tabel 1 dan Gambar 3).



Gambar 3. Nilai sensitivitas sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks

Terdapat lima penelitian yang memaparkan nilai sensitivitas, empat penelitian²⁰⁻²³ menunjukkan bahwa nilai spesifisitas lebih tinggi pada kelompok sitologi konvensional dan satu penelitian²⁴ menunjukkan nilai spesifisitas lebih tinggi pada kelompok sitologi berbasis cairan (Tabel 1 dan Gambar 4).



Gambar 4. Nilai spesifisitas sitologi konvensional dibandingkan dengan sitologi

berbasis cairan sebagai metode yang digunakan dalam melakukan skrining kanker serviks

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan utama bagi wanita di seluruh dunia. Sitologi konvensional, yang juga dikenal sebagai Pap smear, telah menjadi metode skrining utama untuk kanker serviks selama lebih dari 50 tahun. Namun, tingkat deteksi sitologi konvensional untuk skrining kanker serviks masih rendah. Menurut sebuah penelitian yang diterbitkan pada tahun 2009, alat sitologi berbasis cairan Liqui-PREP mendeteksi lebih banyak lesi sel skuamosa daripada Pap smear konvensional.²⁵ Studi lain yang diterbitkan pada tahun 2017 menemukan bahwa genotipe human papillomavirus (HPV) dengan sitologi berbasis cairan refleksi (LBC) lebih efektif daripada sitologi konvensional dalam mendeteksi neoplasia serviks tingkat tinggi.²⁶ Rendahnya tingkat deteksi sitologi konvensional disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk pengambilan sampel yang tidak memadai, persiapan slide yang buruk, dan kesulitan dalam menginterpretasikan hasil. Sitologi berbasis cairan memberikan pengambilan sampel serviks yang lebih representatif daripada pengolesan spesimen secara konvensional pada slide kaca, sehingga mengurangi tingkat apusan yang tidak memuaskan dan meningkatkan tingkat deteksi lesi intraepitel skuamosa prakanker.²⁷

Sitologi berbasis cairan merupakan alat skrining yang sangat efektif untuk kanker serviks. Studi lain menemukan bahwa sitologi berbasis cairan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada tes HPV untuk mendeteksi lesi intraepitel serviks tingkat tinggi pada wanita berusia 25-30 tahun.²⁸ Sebuah evaluasi klinis sitologi berbasis cairan dengan P16, evaluasi sitologi, dan tes HPV menemukan bahwa P16 memiliki sensitivitas tertinggi dan nilai prediksi negatif dalam mengidentifikasi lesi tingkat tinggi, sedangkan tes Papanicolaou berbasis cairan memiliki spesifisitas tertinggi.²⁹ Sebuah studi yang dilakukan di Amerika Serikat menemukan bahwa sitologi berbasis cairan yang dikombinasikan dengan tes HPV dapat meningkatkan skrining untuk mengidentifikasi kanker serviks pada wanita berusia 30 tahun ke atas.³⁰ Studi ini menunjukkan bahwa sitologi berbasis cairan merupakan alat skrining yang sangat efektif untuk deteksi kanker serviks.

Nilai prediktif positif (PPV) konvensional untuk skrining kanker serviks tergolong tinggi, yang berarti bahwa hasil tes yang positif sangat mengindikasikan adanya kanker serviks atau lesi prakanker. Menurut sebuah penelitian yang diterbitkan dalam Cochrane Database of Systematic Reviews, PPV tes DNA HPV untuk lesi prakanker dan kanker kurang dari 50%, sedangkan PPV kuantifikasi mRNA HPV E6/E7 dalam sel adalah 78%.³¹ Studi lain menemukan bahwa PPV dari skor kolposkopi Swedia untuk memprediksi neoplasia intraepitel serviks tingkat tinggi adalah 64,6%.³² Selain itu, sebuah penelitian di Uganda bagian barat menemukan bahwa deteksi mRNA human papillomavirus berisiko tinggi memiliki PPV 68,8% untuk mendeteksi neoplasia intraepitel serviks tingkat tinggi.³³ Studi-studi ini menunjukkan bahwa skrining kanker serviks memiliki PPV yang tinggi, sehingga

menjadikannya alat yang efektif untuk mendeteksi kanker serviks dan lesi prakanker.

Skrining kanker serviks berbasis cairan (LBC) telah semakin banyak digunakan sebagai metode untuk mendeteksi kanker serviks. Namun, nilai prediksi positif (PPV) skrining IVA relatif rendah. Beberapa faktor berkontribusi terhadap rendahnya PPV skrining LBC:

1. Sensitivitas dan Spesifisitas: LBC memiliki sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pemeriksaan Pap smear konvensional, yang dapat mengakibatkan lebih sedikit kasus yang terdeteksi. Sebagai contoh, sebuah studi menemukan sensitivitas LBC adalah 75,0%, sedangkan sensitivitas tes Pap smear konvensional adalah 87,5%. Selain itu, LBC memiliki spesifisitas yang lebih tinggi (90,6%) dibandingkan tes Pap smear konvensional (92,2%), yang dapat menyebabkan lebih banyak hasil negatif palsu.³⁴
2. Hasil Positif Palsu: LBC dapat memberikan hasil positif palsu, yang mengarah pada rujukan yang tidak perlu untuk kolposkopi dan biopsi. Satu studi menemukan nilai prediksi positif LBC adalah 50,0%, sedangkan nilai prediksi negatifnya adalah 96,7%.³⁴
3. Dampak Vaksinasi HPV: Ketika tingkat vaksinasi HPV meningkat, kinerja skrining LBC dan interpretasi hasil dapat terpengaruh. Hal ini selanjutnya dapat menurunkan PPV skrining LBC.³⁵

Rendahannya PPV skrining LBC memiliki beberapa implikasi untuk skrining kanker serviks:

1. Peningkatan Rujukan Kolposkopi: Karena spesifisitas LBC yang lebih tinggi, lebih banyak wanita yang dirujuk untuk kolposkopi dan biopsi, yang dapat menyebabkan peningkatan biaya dan sumber daya yang diperlukan untuk evaluasi lebih lanjut.³⁴
2. Deteksi yang terlewat: Sensitivitas LBC yang lebih rendah dibandingkan dengan tes Pap smear konvensional dapat menyebabkan lebih banyak kasus kanker serviks yang terlewatkan selama skrining.³⁴
3. Dampak pada Modalitas Skrining: Meningkatnya jumlah pilihan skrining, termasuk tes bersama paralel dan triase berurutan, dapat mempersulit interpretasi hasil LBC dan semakin menurunkan PPV skrining LBC.³⁵

Sitologi berbasis cairan (LBC) merupakan metode yang lebih sensitif untuk skrining kanker serviks dibandingkan dengan sitologi konvensional. Menurut sebuah penelitian yang diterbitkan dalam *Journal of Clinical Images and Medical Case Reports*, sensitivitas LBC untuk mendeteksi Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) II+ adalah 79,1%, sedangkan sensitivitas pap smear hanya 53%.³⁶ Studi lain yang dilakukan di India menemukan bahwa LBC menawarkan hasil yang lebih baik dalam mendeteksi patologi serviks jika dibandingkan dengan Pap smear, terutama pada wanita pascamenopause yang mengalami kesulitan dalam melakukan skrining akibat perubahan anatomi dan hormonal yang diakibatkan oleh menopause.³⁷ Namun, sebuah penelitian yang diterbitkan pada tahun 2008 menemukan bahwa sitologi serviks berbasis cairan tidak lebih sensitif atau lebih spesifik untuk mendeteksi neoplasia intraepitel serviks tingkat tinggi dibandingkan dengan tes Pap

konvensional.³⁸ Secara keseluruhan, LBC merupakan metode yang menjanjikan untuk skrining kanker serviks, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan keefektifannya pada populasi dan lingkungan yang berbeda.

Spesifisitas sitologi konvensional untuk skrining kanker serviks tergolong tinggi, dengan spesifisitas 88-99%. Spesifisitas mengacu pada kemampuan tes untuk mengidentifikasi dengan benar mereka yang tidak memiliki penyakit. Sebaliknya, sensitivitas sitologi konvensional relatif rendah, berkisar antara 47-87,5%.^{24,34,39} Sensitivitas mengacu pada kemampuan tes untuk mengidentifikasi dengan benar mereka yang memiliki penyakit. Untuk mengatasi keterbatasan sitologi konvensional, sitologi berbasis cairan (LBC) diperkenalkan pada tahun 1990-an sebagai alat yang lebih baik untuk memproses sampel serviks. LBC memiliki keunggulan praktis dibandingkan preparasi konvensional dengan menghasilkan satu lapisan sel, area yang lebih kecil untuk disaring, reproduktifitas, dan ketersediaan untuk melakukan teknik molekuler tambahan dari sampel residu. Namun, preparasi konvensional menunjukkan sensitivitas yang lebih baik dan nilai prediktif yang positif.³⁴ Kesimpulannya, meskipun sitologi konvensional memiliki spesifisitas yang tinggi, sensitivitasnya relatif rendah. LBC memiliki keunggulan praktis dibandingkan dengan preparasi konvensional, tetapi nilai prediktif positifnya lebih kecil daripada sensitivitasnya.

KESIMPULAN

Kesimpulannya, baik sitologi konvensional maupun sitologi berbasis cairan merupakan metode yang efektif untuk skrining kanker serviks. Meskipun sitologi berbasis cairan mungkin memiliki beberapa keunggulan dibandingkan sitologi konvensional, kedua metode ini telah terbukti efektif untuk mendeteksi patologi serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. (2012). A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol*;56(4):370-374. doi:10.1159/000337641
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. (2008). Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*;111(1):167-177. doi:10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3
- Basnyat S, Baral G, Malla K. (2019). Cervical cancer screening by conventional Pap smear versus liquid based cytology. *Nepal J Obstet Gynaecol*;14(2):22-25. doi:10.3126/njog.v14i2.28435
- Beerman H, van Dorst EBL, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PCW. (2009). Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* ;112(3):572-576. doi:10.1016/j.ygyno.2008.12.012

- Bentz JS. (2005). Liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Dian.*;5(6):857-871. doi:10.1586/14737159.5.6.857
- Bidhuri S, Shamsunder S, K H, et al. (2022). Predictive Value of Swede Colposcopy Score for Predicting Cervical Intra Epithelial Neoplasia in Cervical Cancer Screening with Visual Inspection with Acetic Acid. *Asian Pacific J Cancer Care*;7(3):445-449. doi:10.31557/apjcc.2022.7.3.445-449
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, et al. (1998). Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytol*;42(1):189-197. doi:10.1159/000331545
- Bruni, L., Barrionuevo-Rosas, L., Albero, G., Aldea, M., Serrano, B., Valencia, S., Brotons, M., Mena, M., Cosano, R., Muñoz, J. and Bosch FX. (2015). ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Hum papillomavirus Relat Dis India Summ Rep*. Published online:12-23.
- Bulkmans N, Berkhof J, Rozendaal L, et al. (2007). Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*.;370(9601):1764-1772. doi:10.1016/S0140-6736(07)61450-0
- Cancer IA for R on. Human papillomaviruses. 2006. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans*.;90.
- Canda MT, Demir N, Sezer O, Doganay L, Ortac R. (2009). Clinical results of the liquid-based cervical cytology tool, liqui-PREP™, in comparison with conventional smears for detection of squamous cell abnormalities. *Asian Pacific J Cancer Prev*.;10(3):399-402.
- Chowdhury MA, Barua AR, Asaduzzaman -, Hoque MM, Rahman DA. (2022). Evaluation of Liquid Based Cytology (LBC) and Conventional Pap's Smear Test as Methods of Cervical Cancer Screening. *Int J Hum Heal Sci*;6(1):36. doi:10.31344/ijhhs.v6i1.374
- Colgan TJ, Meg McLachlin C, Cotterchio M, Hewlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. (2004). Results of the implementation of liquid-based cytology - Surepath in the ontario screening program. *Cancer*;102(6):362-367. doi:10.1002/cncr.20656
- Coquillard G, Palao B, Patterson BK. (2011). Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA. *Gynecol Oncol*;120(1):89-93. doi:10.1016/j.ygyno.2010.09.013
- Cox JT. (2009). History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol*;45(SUPPL. 1). doi:10.1016/S1386-6532(09)70002-2
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. (2008). Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*;26 (SUPPL. 10). doi:10.1016/j.vaccine.2008.06.019
- et al. (2022). Cervical Cancer: The outcomes of liquid-based cytology vs conventional

cytology among HPV/DNA screening test positives of ever married 35 and 45 years old women in Kalutara district and unit cost estimation of colposcopy and biopsy. *J Clin Images Med Case Reports*;3(4). doi:10.52768/2766-7820/1644

- Feldstein O, Gali-Zamir H, Schejter E, et al. (2023). High-risk HPV testing vs liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: A historical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*;102(2):226-233. doi:10.1111/aogs.14482
- Ferreccio C, Cuzick J, Winkler JL, et al. (2007). Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer*;121(4).
- Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M, et al. (2006). Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev*;15(6):504-510. doi:10.1097/01.cej.0000220630.08352.7a
- Grimes DR, Corry EMA, Malagón T, O’Riain C, Franco EL, Brennan DJ. (2020). Challenges of false positive and negative results in cervical cancer screening. *medRxiv*. Published online:2020.03.17.20037440. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037440v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037440v1.abstract>
- Hakama M, Louhivuori K. (1988). A screening programme for cervical cancer that worked. *Cancer Surv*;7(3):403-416.
- Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. (2013). A comparison of 3 ways of conventional pap smear, liquid-based cytology and colposcopy vs cervical biopsy for early diagnosis of premalignant lesions or cervical cancer in women with abnormal conventional Pap test. *Int J Biomed Sci*;9(4):205-210. doi:10.59566/ijbs.2013.9205
- Kaufman HW, Alagia DP, Chen Z, Onisko A, Marshall Austin R. (2020). Contributions of liquid-Based (Papanicolaou) cytology and human papillomavirus testing in cotesting for detection of cervical cancer and precancer in the united states. *Am J Clin Pathol*;154(4):510-516. doi:10.1093/AJCP/AQAA074
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. (2009). Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*;101(23):1612-1623. doi:10.1093/jnci/djp367
- Liang LA, Einzmann T, Franzen A, et al. (2021). Cervical cancer screening: Comparison of conventional pap smear test, liquid-based cytology, and human papillomavirus testing as stand-alone or cotesting strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;30(3):474-484. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1003
- M.K. M, D.G. T, R.A. B, et al. (2014). The growing burden of cancer in India: Epidemiology and social context. *Lancet Oncol*;15(6):e205-e212.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014306461>

- Nakalembe M, Makanga P, Mubiru F, Swanson M, Martin J, Huchko M. (2019). Prevalence, correlates, and predictive value of high-risk human papillomavirus mRNA detection in a community-based cervical cancer screening program in western Uganda. *Infect Agent Cancer*;14(1). doi:10.1186/s13027-019-0230-0
- Pankaj S, Nazneen S, Kumari S, et al. (2018). Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. *Indian J Cancer*;55(1):80-83. doi:10.4103/ijc.IJC_352_17
- Parkin DM et al. 2001. Cancer burden in the year 2000. *Nature*;37:4-66.
- Qureshi S, Singh U, Foruin S, Negi N, Agarwal G, Singh N. (2017). Liquid-based cytology vs conventional cytology as a screening tool for cervical cancer in postmenopausal women. *J SAFOG*;9(2):159-163. doi:10.5005/jp-journals-10006-1483
- Rask J, Lyng E, Franzmann M, et al. (2014). Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *Int J Cancer*;134(9):2168-2179. doi:10.1002/ijc.28532
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. (2007). Accuracy of liquid based versus conventional cytology: Overall results of new technologies for cervical cancer screening: Randomised controlled trial. *Br Med J*;335(7609):28-31. doi:10.1136/bmj.39196.740995.BE
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. (2008). Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst*;100(7):492-501. doi:10.1093/jnci/djn065
- Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, et al. (2009). Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: A randomized controlled trial. *Jama*;302(16):1757-1764. doi:10.1001/jama.2009.1569
- Stimpfel M, Virant-Klun I. (2016). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *J Cancer Stem Cell Res*;4(3):1. doi:10.14343/jcscr.2016.4e1003
- Tay SK, Lin LEO, Goh RCH. (2017). Detection rate of high-grade cervical neoplasia and cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus genotyping with reflex liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Ann Acad Med Singapore*;46(7). doi:10.47102/annals-acadmedsg.v46n7p267
- WHO 2013. (2013). Latest World Cancer Statistics Global Cancer Burden Rises to 14.1 Million New Cases in 2012: Marked Increase in Breast Cancers Must be Addressed. *Int Agency Res Cancer, World Heal Organ.*; (December):2012-2014. http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf
- Zhao F, Ma D, Wang T, Zhang Y, Dong Y, Zhao J. (2022). The Application of Liquid-

Based Cytological Detection for P16, Cytologic Evaluation and High-Risk Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening: A Clinical Evaluation. *Int J Womens Health*;14:965-973. doi:10.2147/IJWH.S365236