



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Risiko for cervical intraepitelial neoplasi grad 2 eller høyere blant kvinner med ASC-US/LSIL og HPV-mRNA-negativ triage – en registerbasert kohortstudie.

—
Marte Mehl Slettebak

Rapport: MED-3950 Masteroppgaven /Kull 2012

Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin

Det helsevitenskapelige fakultet,

UiT Norges arktiske universitet, 2017



Forord

Jeg begynte å jobbe med denne oppgaven våren 2015. Jeg hadde lyst å begynne tidlig, da jeg hadde planer om å reise på utveksling og ville komme godt i gang før dette. En annen i klassen som skulle skrive om screeningprogrammet for livmorhalskreft spurte om jeg kunne tenke meg å skrive om samme tema, og da jeg synes gynekologi er et spennende fagfelt og dette var noe jeg godt kunne tenke meg å skrive om, ble det temaet for min masteroppgave.

I løp av våren 2015 hadde vi et par møter for å komme i gang med arbeidet med artikler der jeg sammen med en annen student og veiledere diskuterte artikkelsammendrag og GRADE-vurdering av artikler som var relevant for problemstillingen. Vi begynte også å jobbe med bakgrunnsstoff om HPV og livmorhalskreft og prosjektplan, og fortsatte med det frem til jeg reiste på utveksling august 2015.

Arbeidet med prosjektplanen ble gjenopptatt januar 2016 og ferdigstilt i løp av januar. Videre utover våren -16 fortsatte vi å jobbe med artikler og artikkelsammendrag i gruppe med flere studenter som skrev om samme tema og veiledere. Vi begynte også å jobbe litt med datamaterialet i SPSS. Det var veileder som laget den ferdige datafilen og gjorde det meste av analyser, men jeg har observert under arbeidet med datafilen, og dermed fått bedre innsikt i utvelgelsesprosessen, samt tolket analyseresultat. Analysene og det resterende arbeidet ble gjort våren 2017 frem til innlevering av oppgave.

Jeg vil gjerne takke mine medstudenter Liv Reidun, Line, Mathilde og Kristina som skriver oppgaver innenfor samme tema for gode faglige diskusjoner og innspill i forbindelse med skrivingen av denne oppgaven. Jeg vil også takke hovedveileder Finn Egil Skjeldestad for ett godt opplegg og samarbeid, og for all jobben du har gjort for at jeg skal få en god oppgave. Jeg takker også både hovedveileder og biveileder Sveinung Sørbye for tilbakemeldinger underveis i skrivingen, og for hjelp med å finne og vurdere artikler.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag	IV
Bakgrunn	IV
Materiale og metode.....	IV
Resultater.....	IV
Konklusjon	IV
1 Innledning	1
1.1 HPV og livmorhalskreft	1
1.2 Cytologiske og histologiske diagnoser.....	2
1.3 Det norske screeningprogrammet for livmorhalskreft	3
1.4 Usikre og lavgradige celleforandringer	3
2 Formål	6
3 Materiale og metode.....	7
3.1 Studiedesign	7
3.2 Studiestart og endepunkter	7
3.3 Inklusjon og eksklusjon.....	7
3.4 Oppfølging.....	8
3.5 Endepunkter.....	8
3.6 Tid til endepunkter	8
3.7 HPV-tester	9
3.8 Statistiske metoder	9
3.9 Formell godkjenning	9
4 Resultater.....	10
4.1 Studiepopulasjon karakteristika.....	10
4.2 Tid index til 1. screeningprøve.....	10
4.3 Status 1. screeningrunde.....	11
4.4 Verste histologiske diagnose	12
4.5 Cancer.....	13
5 Diskusjon.....	14
6 Konklusjon	19
Referanseliste.....	20
Vedlegg 1: Oppsummeringstabeller med GRADE-vurdering.....	33
Vedlegg 2: Veilederkontrakt.....	42

Tabelliste

Tabell 1 Seleksjon av studiepopulasjon.....	29
Tabell 2 Studie karakteristika gjennom gruppe	30
Tabell 3 Etterlevelse 1. screeningrunde.....	31
Tabell 4 Forekomst av CIN2+, CIN3+ og cervix cancer etter 1. Screeningrunde (42 måneder) og for verste histologiske diagnose ved 36 og 78 måneder.....	32

Figurliste

Figur 1 Cytologiske og histologiske diagnoser(11).....	25
Figur 2 Flytskjema for HPV-test triage (14).....	26
Figur 3 Flytskjema for oppfølging og eksklusjon.....	27
Figur 4 Kumulativ insidens av CIN2+ og CIN3+ opp til 81 måneder etter index.	28

Sammendrag

Bakgrunn

Det er omdiskutert hvordan man skal følge opp kvinner med lavgradige celleforandringer i screeningprogrammet for livmorhalskreft. I perioden 1. juli 2005 til 30. juni 2014 ble det utført sekundærscreening (forsinket triage) med HPV-test og ny celleprøve 6-12 måneder etter primærscreening som viser ASC-US/LSIL/uegnet. Vi har gjort en historisk prospektiv kohortstudie innenfor det norske screeningprogrammet for livmorhalskreft der vi sammenligner etterlevelse av anbefalinger for oppfølging og forekomst av CIN2+ i en gruppe med gjentatt ASC-US/LSIL og negativ HPV-test ved triage med en gruppe som har normal celleprøve.

Materiale og metode

Vi har estimert risiko for CIN2+ og CIN3+ blant 1 063 kvinner med ASC-US/LSIL/normal/uegnet celleprøve og negativ HPV-test ved triage, og 25 948 kvinner med normal celleprøve ved 36, 42 og 78 måneder blant kvinner hjemmehørende i Troms og Finnmark. All prøvehistorikk på kvinnene er hentet fra databasen SymPathy som mottar og analyserer alle cytologiske og histologiske prøver for Troms og Finnmark.

Resultater

Det var signifikant forskjell på eksponert og ikke-eksponert gruppe med tanke på forekomst av CIN2+ og CIN3+ både ved 36, 42 og 78 måneder. Hazard Ratio for CIN2+ og CIN3+ var henholdsvis 14,1 (95% CI 8,7- 22,8) og 9,7 (95% CI 4,5 - 20,8) for eksponerte sammenlignet med ikke-eksponerte kvinner. Ved 36 måneder var den kumulative risikoen for CIN2+ henholdsvis 2,6% (95% CI: 1,5-3,8) og 0,3% (95% CI: 0,2-0,3), mens kumulativ risiko for CIN3+ var 0,9% (95% CI: 0,2-1,5) og 0,2% (95% CI: 0,1-0,2). Signifikant flere eksponerte kvinner (47%) tar ny cytologisk prøve for tidlig (innen 2 år) sammenlignet med kontrollkohorten (17%).

Konklusjon

Kvinner med ASC-US/LSIL ved primærscreening og ASC-US/LSIL/normal/uegnet celleprøve i kombinasjon med negativ HPV-test har signifikant høyere risiko for CIN2+ og CIN3+ enn kvinner med normal celleprøve, men den kumulative insidensen av CIN3+ blant eksponerte er lav nok til at retur til screening hvert 3. år er tilrådelig.

1 Innledning

1.1 HPV og livmorhalskreft

I 2015 var det 370 nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge (1). På verdensbasis er livmorhalskreft den fjerde hyppigste kreftformen blant kvinner (2), og den hyppigste kreftformen blant kvinner under 35 år (3). I løp av de siste tiårene har humant papillomavirus (HPV) blitt oppdaget som en nødvendig årsak til livmorhalskreft (4, 5). Denne oppdagelsen har gjort at vi kan bruke HPV-test i tillegg til celleprøve i screeningen for å finne kvinner med økt risiko for å utvikle kreft. Det er vist at organisert screening for livmorhalskreft har hatt en stor innvirkning på reduksjon i mortalitet av livmorhalskreft (6). Det finnes mange ulike HPV-typer, men det er vanlig å screene for 14 høyrisiko typer, der HPV 16 og 18 er de typene som oftest forårsaker kreft og står til sammen for 70% av cervix cancer. De fleste kvinner gjennomgår flere infeksjoner med HPV i løpet av livet, men de fleste av infeksjonene med HPV går tilbake av seg selv. Omtrent 90% av HPV-infeksjonene går i spontan klinisk remisjon i løp av 2 år. Det tar lang tid fra HPV-smitte til utvikling av livmorhalskreft, og sykdommen utvikler seg via forstadier som man kan oppdage med celleprøver eller biopsier (7-10).

I tillegg til at HPV er en nødvendig faktor for utvikling av livmorhalskreft, er andre risikofaktorer som øker risiko for CIN2+ røyking, nedsatt immunforsvar, tidlig seksuell debutalder, mange partnere, langvarig bruk av p-piller, samtidig infeksjon med klamydia trachomatis, arvelige faktorer og annen HPV-relatert precancer eller cancer (10, 11).

En vaksine som beskytter mot HPV 6, 11, 16 og 18 ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009, og tilbys til jenter i 7. klasse. Studier som evaluerer effekten av denne vaksinen har vist at i en befolkning som ikke har hatt HPV-infeksjon har vaksinen en effekt på 97-100% når det gjelder å forebygge CIN2+ forårsaket av disse HPV-typene. Når man inkluderer de som tidligere har hatt HPV-infeksjon, blir den betydelig mindre effektiv, og effektiviteten er funnet til 44% ved 3 års oppfølging. Vaksinen dekker ikke alle onkogene HPV-typer, og den kan derfor ikke erstatte screeningprogrammet (10, 12, 13).

1.2 Cytologiske og histologiske diagnoser

Ved celleprøver brukes ulike diagnoser ved ulike grader av celleforandringer: normal, ASC-US (atypiske skvamøse celler av usikker betydning), LSIL (lavgradige skvamøs intraepitelial neoplasi), ASC-H (Atypiske skvamøse celler, kan ikke utelukke HSIL) og HSIL (Høygradig skvamøs intraepitelial neoplasi). Biopsier graderes normal, CIN1, CIN2, CIN3 og kreft. Man omtaler gjerne CIN2, CIN3 og kreft som CIN2+. Kvinner med CIN2+ anbefales behandling, oftest med konisering (14, 15).

Ulike karakteristika er typisk for de ulike diagnosene. Ved ASC-US finner man irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning, en lett øket kjerne/cytoplasma ratio, kjernene varierer i størrelse og form, men kjernemembranen er hel og jevn. Ved LSIL ligger cellene enkeltvis eller i flak, det er en økt kjerne/cytoplasma ratio, moderat variasjon i kjernestørrelse og fasong, man ser ofte binukleære eller multinukleære celler, men det er klare celleavgrensninger og cytoplasma er klart avgrenset. Kriterier for diagnosen HSIL er at cellene opptrer enkeltvis, i flak, syncytialt eller i aggregater. HSIL celler er mindre enn LSIL celler. Forstørrede kjerner kan ha samme størrelse som ved LSIL, men mindre cytoplasma og dermed høyere kjerne/cytoplasmaratio. Markert kjerneavgrensing er irregulær. ASC-H ligner på HSIL, men materialet er enten sparsomt eller det mangler ett eller flere av de diagnostiske kriteriene for å kunne gis diagnosen HSIL (3).

De ulike gradene av cervical intraepithelial neoplasia (CIN) defineres på bakgrunn av hvor stor andel av epitellaget som er dysplastisk eller udifferensiert. Typiske histologiske forandringer som indikerer CIN er forstørret kjerne, økt kjerne/cytoplasma –ratio, økt hyperkromasi, økt nukleær polymorfisme og økt anisokaryose. Ved CIN1 finnes det dysplastiske forandringer i omtrent en tredel av det dype laget av epitelet. Ved CIN2 er det mer markerte dysplastiske forandringer i halvparten til to tredeler av det dype epitelet. Ved CIN3 skal det være dysplasi i hele tykkelsen av slimhinnen i cervix og differensieringen kan være helt fraværende eller til stede bare i den overflatiske delen av epitelet (11). Figur 1 illustrerer sammenhengen mellom de cytologiske og histologiske diagnosene.

1.3 Det norske screeningprogrammet for livmorhalskreft

Siden 1995 har alle kvinner mellom 25 og 69 år i Norge fått tilbud om screening for livmorhalskreft. I Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft brukes det celleprøve fra livmorhalsen som primærscreening. Det blir anbefalt at man tar en slik prøve hvert 3. år. Videre utredning baseres på resultat av celleprøve. Formålet med screeningprogrammet er å oppdage og kunne gi behandling til de som har moderat eller høygradig cervical intraepithelial neoplasia, altså CIN2 eller CIN3 (CIN2+), forebygge utvikling av kreft og dermed redusere dødelighet av livmorhalskreft i befolkningen (14).

Fra 1. juli 2005 ble det åpnet for å bruke HPV-tester i sekundærscreening i det norske screeningprogrammet. Det ble anbefalt at kvinner med usikre (ASC-US) eller lavgradige (LSIL) celleforandringer, samt uegnet celleprøve/dårlig prøvekvalitet fikk ny celleprøve og HPV-test etter seks måneder (sekundærscreening). Dersom man ved sekundærscreening tester HPV-negativt, og har enten normal/uegnet celleprøve eller ASC-US/LSIL, skal man i følge retningslinjene tilbake til rutinescreening hvert 3. år. Dersom man har ASC-US/LSIL med positiv HPV-test, eller ASC-H/HSIL (uavhengig av svar på HPV-test) ved sekundærscreening, går man til videre utredning med kolposkopi/biopsi. Kvinner med HSIL eller ASC-H ved primærscreening skal også henvises til kolposkopi/biopsi. Dersom man har positiv HPV test og normal/uegnet celleprøve ved sekundærscreening følges man opp med ny HPV test etter 6 måneder. Dersom denne er positiv, går man til videre utredning, mens dersom denne er negativ, går man tilbake til rutinescreening (14) (se flytskjema, figur 2).

1.4 Usikre og lavgradige celleforandringer

Kvinner med usikre eller lavgradige celleforandringer (ASC-US/LSIL) på celleprøve har høyere risiko for å ha eller utvikle livmorhalskreft enn kvinner med normale celleprøver, og de bør derfor følges opp hyppigere enn de som har normal celleprøve (16). Persisterende celleforandringer er assosiert med persisterende HPV-infeksjon (17). I likhet med HPV-infeksjon, går en stor andel av celleforandringer tilbake av seg selv. Hos de som har infeksjon med onkogene HPV-typer, varer celleforandringene lenger, og dersom de progredierer, skjer dette raskere enn hos de som har non-onkogen eller ingen HPV-infeksjon (9). En metaanalyse har funnet at 47,4% av LSIL går i regresjon og 20,8% progredierer til HSIL på 24 måneder. Av ASC-US gikk 68,2% i regresjon, mens 7,1% progredierte til HSIL (18).

I Norge er terskelen for å behandle celleforandringer CIN2 eller mer alvorlig. Man ser at en stor andel av CIN2 går tilbake av seg selv. Omtrent 40% av CIN2 vil gå tilbake i løp av 2 år, men CIN2 forårsaket av HPV 16 vil i mindre grad gå tilbake sammenlignet med CIN2 forårsaket av andre HR-HPV genotyper. Kvinner med histologisk bekreftet CIN2 etter en cytologisk HSIL vil ha mindre grad av regresjon (10, 11, 19). CIN2 er den minst reproduserbare av alle de histologiske diagnosene i cervix (20). Man velger likevel å behandle ved denne grensen, noe man kan se på som en risikoreduserende intervensjon (21). Det finnes ingen måte å skille mellom forandringer som går i regress og de som kan progrediere til cancer. En ulempe med å behandle mange er at det er en økt risiko for preterm fødsel i senere svangerskap etter behandling med konisering. Man er mer tilbakeholden med å behandle CIN2 hos kvinner under 25 år (10).

En norsk studie har funnet at HPV-mRNA-testing er mer sensitiv og spesifikk enn gjentatt cytologi hos kvinner med LSIL. Den har i tillegg høyere PPV og NPV enn cytologi alene, noe som indikerer at det er en bedre triage-test enn cytologi alene (16). Man har funnet i andre studier at en stor andel av pasienter med LSIL har positiv HPV DNA test, noe som kan indikere at det er liten nytte av å HPV DNA teste denne gruppen (22, 23). I triage av kvinner med ASC-US har man funnet lignende prediktive verdier av HPV-mRNA-testing og gjentatt cytologi, men HPV-mRNA-testing reduserer tiden fra første unormale cytologi til biopsi (24).

En studie fra USA kalt ASC-US/LSIL triage study har gjort flere studier på kvinner som har ASC-US/LSIL oppdaget i screening, randomisert de til tre typer oppfølging, og sett på hvilken strategi som er best for disse pasientene. For ASC-US er det minst like effektivt med HPV-triage som direkte undersøkelse med kolposkopi, og under halvparten så mange må henvises til kolposkopi (25). For LSIL fant man ingen strategi som trygt kunne spare mange kvinner fra å henvises til kolposkopi (22). Man ser at kvinner med LSIL har en høyere forekomst enn kvinner med ASC-US av CIN2+ og CIN3+, og til tross for ASC-US og LSIL i kombinasjon med negativ HPV-test er det fremdeles en risiko for CIN2+ på henholdsvis 3,0% og 10,9% i løp av 2 år funnet i denne studien. Disse tallene kan ikke sammenlignes direkte med tallene fra det norske screeningprogrammet på grunn av annerledes oppfølging (26).

Kvinner med positiv HPV-test har økt risiko for CIN2+, også ved normal celleprøve (27). Ved kombinasjon av ASC-US/LSIL og positiv HPV test har man en betydelig økt risiko for CIN2+ (26-30). Kvinner med HPV-negativ/ASC-US hadde lignende, men statistisk

signifikant forhøyet 5-års risiko for CIN3+ i forhold til kvinner som hadde normal cytologi (CIN3+, 0,43% vs. 0,26%, $p = 0.001$), men har mye høyere risiko enn kvinner som testet HPV-negativt/normal cytologi (CIN3+, 0,43% vs. 0,08%, $p < 0,0001$; cancer, 0,050% vs. 0,011%, $p = 0,003$). Dette støtter lik behandling av kvinner som er HPV-neg/ASC-US og de som bare har normal cytologi, med anbefaling om neste screeningprøve om tre år (28). 5-års risikoen for CIN3+ hos kvinner som tester HPV-negativ/LSIL lignet risikoen for de kvinnene som hadde ASC-US cytologi uten kunnskap om HPV-status (2,0% vs 2,6%, $p = 0,4$), og dette støtter lik behandling av disse gruppene (29).

Nygård et.al. gjorde en studie der de evaluerte effekten av det norske screeningprogrammet inkludert de ulike HPV-testene som brukes. I denne studien konkluderte de med at håndteringen av HPV-negative kvinner med persisterende ASC-US/LSIL ikke var optimal, da det ble anbefalt av kvinner med en gjenværende risiko for CIN3+ over den anbefalte grensen på 2% skulle vende tilbake til vanlig screening. En risiko for CIN3+ på mindre enn 2% blir regnet som en cut-off grense for trygt kunne sendes tilbake til rutinescreening hvert 3. år (30).

Castle et al. har laget en risikomodell som skal gjøre det lettere å ta kliniske avgjørelser basert på en kvinnes risiko for å utvikle CIN3+ ved ulike testkombinasjoner, med mål om en akseptabel risiko uten å henvise for mange til videre undersøkelser. De har satt en grense på mindre enn 2% risiko for CIN3+ innen de neste 2-3 årene for å sende tilbake til rutine screening, noe man har funnet blant de som har normal cytologi og er HR HPV-negativ samt hos de med ASC-US cytologi og HR HPV-negativ. Kvinner med en risiko på 2-10% anbefales ny screening innen ett år, og hos kvinner med en risiko på mer enn 10% er det berettiget å henvise til kolposkopi. Innenfor risikointervallet 2-10% finner man de som har LSIL cytologi i kombinasjon med HPV-negativ, som i denne risikomodellen anbefales ny screening innen 1 år (21).

2 Formål

Hensikten med denne studien er å beregne risiko for CIN2+ blant kvinner med cytologisk ASC-US/LSIL og negativ HPV-mRNA test ved sekundærscreening 3-18 måneder etter primærscreening (forsinket triage). Ved å beregne denne gruppens risiko for CIN2+, og sammenligne med risikoen i en kontrollgruppe som har normal celleprøve ved primærscreening, kan man finne ut om det er forsvarlig at denne gruppen sendes tilbake til rutinescreeningen med celleprøve hvert 3. år.

3 Materiale og metode

3.1 Studiedesign

Denne studien er designet som en historisk prospektiv kohort-studie innenfor det norske livmorhalsprogrammet. Datamaterialet er fra Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft blant befolkningen i Troms og Finnmark. Cytologiske og histologiske diagnoser er hentet fra den diagnostiske databasen SymPathy ved Avdeling for klinisk patologi ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, som mottar og analyserer alle cytologiske og histologiske prøver fra Troms og Finnmark. SymPathy er et laboratorieinformasjonssystem som følger prøvens gang i laboratoriet til dokumentasjon av mikroskopering av prøven. All histologisk og cytologisk prøvehistorikk samles for hver pasient. I SymPathy brukes det diagnostiske kodesystemet, SNOMED, med T-koder for topografi og M-koder for morfologi som gjør det enkelt å trekke ut data.

3.2 Studiestart og endepunkter

Kvinner med normal celleprøve i perioden 01.01.2006-31.12.2007 defineres som ikke-eksponert gruppe, mens kvinner med uegnet/normal/ASC-US/LSIL celleprøve og negativ HPV-test ved triage etter ASC-US/LSIL/uegnet celleprøve i perioden 01.01.2006-31.12.2011 defineres som eksponert gruppe. For den ikke-eksponerte gruppen er index prøve første normale celleprøve innenfor tidsintervallet. For eksponert gruppe er index prøve triage med negativ HPV-test og uegnet/normal/ASC-US/LSIL celleprøve. Begge gruppene følges frem til 31.12.2014 eller til endepunkt som er histologisk verifisert CIN2+ eller siste celle- eller histologisk prøve.

3.3 Inklusjon og eksklusjon

Både i eksponert og ikke-eksponert gruppe ekskluderte vi kvinner under 25 år og over 69 år, kvinner med tidligere ASC-H eller mer alvorlig celleprøve (ASC-H+), og kvinner med tidligere histologisk CIN1+. Dette medførte at den ikke-eksponerte gruppen ble redusert fra 31 521 til 25 948 kvinner i den endelige gruppen (se flytskjema). Den eksponerte gruppen ble redusert fra 3 217 til 2 219 kvinner. Ved triage ekskluderte vi i den eksponerte gruppen kvinner som ikke møtte til videre oppfølging (n=107), de som gikk direkte til biopsi (n=88), de som manglet HPV-test (n=629), de som hadde positiv HPV-test (n=257), de som hadde

ASC-H+ og negativ HPV-test (n=32), de som møtte for tidlig (< 90 dager)(n=34) og de som møtte for sent (> 540 dager)(n=9). 1 156 kvinner ble ekskludert ved triage, og den eksponerte gruppen består av totalt 1 063 kvinner.

3.4 Oppfølging

Kvinner både i den ikke-eksponerte og den eksponerte gruppen er anbefalt celleprøve hvert 3. år. I oppfølgingen har vi sett på første screeningrunde for alle kvinnene. Ved første screeningrunde går de kvinnene som ikke møter ut av studien. De som har normal celleprøve regnes som avklart, og går ut i denne oppfølgingen. De som har CIN2+ går ut, og de som har celleprøveresultater som ut i fra retningslinjene tilsier ny cytologi eller biopsi, følges videre. Alle som går ut av studien fordi de avklares (2 normale cytologier, evt. normal, ASC-US/LSIL med negativ HPV-prøve), fordi de ikke møter eller får CIN2+, blir identifisert med tidspunkt da de går ut av studien.

I videre oppfølging har vi også sett på mest alvorlige cytologiske eller histologiske diagnose. Deltakerne avslutter studien på tidspunktet for mest alvorlige diagnose av CIN2 eller høyere (CIN2+), eller ved siste prøve.

3.5 Endepunkter

Endepunktet i studien er histologisk bekreftet CIN2+. Når vi ser på første screeningrunde, skiller vi mellom CIN2+ indisert og CIN2+ ikke indisert. CIN2+ indisert er kvinner som får påvist CIN2+ på en biopsi på grunnlag av cytologiske funn (screening algoritmen). CIN2+ ikke indisert er de som får CIN2+ uten at biopsien var indisert ut i fra tidligere celleprøve, men tatt av andre grunner (symptomer/klinisk vurdering av portio/kolposkopiske funn). For de som ikke får påvist CIN2+, er endepunkt siste celleprøve eller biopsi.

Endepunktet ble brukt slik det oppstod i rutine screening. Det ble ikke gjort noen validering av det histologiske endepunktet.

3.6 Tid til endepunkter

For å se på etterlevelse av screeningprogrammet etter inklusjon i studien, ser vi på tid fra index prøve til neste celleprøve. Dette defineres som tid index til første screeningprøve. Vi har definert 0-23 måneder som for tidlig, 24-42 måneder i intervall og ≥ 43 måneder som for sent. I den første screeningrunden har vi sett på hvor mange som utvikler CIN2+ i løpet av 42

måneder (1 screeningrunde). Når vi har sett på mest alvorlige histologiske diagnose, har vi regnet hvor mange som utvikler CIN2+ i løpet av 36 og 78 måneder.

3.7 HPV-tester

I rutine screeningen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ble HPV E6/E7 mRNA testen PreTect HPV-Proofert brukt ved sekundærscreening (triasje) i perioden 2006-2011. Fra januar 2012 ble det brukt HPV DNA-test (Cobas 4800).

3.8 Statistiske metoder

I denne oppgaven vil jeg bruke kjikvadrattest, T-test og survivalanalyser for å beskrive forskjeller mellom gruppene. Analysene gjøres i SPSS, versjon 22.0, med $p < 0,05$ som signifikansnivå.

3.9 Formell godkjenning

Prosjektet er evaluert av REK Nord (2011/2605 Kvalitetssikring av prøvehistorikk ved høygradige celleforandringer i cervix) som «et medisinsk og helsefaglig forskningsprosjekt som ikke faller innenfor helseforskningsloven. Prosjektet er ikke fremleggingspliktig, jf. helseforskningslovens § 10, jf. Forsknings- etikkloven § 4, 2. ledd».

Prosjektet er meldt Personvernombudet (PVO) UNN, Tromsø, som et kvalitetssikringsprosjekt. Marte Slettebak er registrert som medarbeider i prosjektet.

4 Resultater

4.1 Studiepopulasjon karakteristika

Totalt var det 25 948 kvinner i den ikke-eksponerte gruppen som hadde normal celleprøve og 1 063 kvinner i den eksponerte gruppen (ASC-US/LSIL) som ved triage hadde ASC-US/LSIL/uegnet/ normal celleprøve og var HPV-negative 3-18 måneder senere.

Kvinnene i den eksponerte gruppen er signifikant yngre enn i den ikke-eksponerte gruppen ($p<0,001$) (Tabell 2). Median alder er henholdsvis 45 år og 42 år i den ikke-eksponerte gruppen og den eksponerte gruppen. Når vi ser på tidsperiode kvinnene kommer inn i studien i den eksponerte gruppen, er det likt fordelt med 50% som inkluderes i 2006-08 og 50% som inkluderes i 2009-11. Når man ser på kvinnenes etterlevelse med screeningprogrammet før de inkluderes i studien, er det flere som møter til riktig tid i den ikke-eksponerte gruppen. I den eksponerte gruppen er det flere som ikke har noen tidligere prøver, og flere som møter for sent ($p<0,001$).

Fordelingen av ASC-US og LSIL i den eksponerte gruppen ved primærscreening er henholdsvis 85% og 15%. Ved triage er fordelingen av cytologiske diagnoser: 2,6% uegnet, 72,6% normal, 16,5% ASC-US og 8,3% LSIL i eksponert gruppe.

4.2 Tid index til 1. screeningprøve

Det er signifikant flere i den eksponerte gruppen sammenlignet med den ikke-eksponerte gruppen som ikke har møtt (hhv. 16.9% og 14.4%, $p=0.02$). Det er signifikant forskjell på eksponert og ikke-eksponert gruppe og etterlevelse ved 1. screeningrunde ($P<0,001$) (Tabell 3). I den eksponerte gruppen er det hele 46.8% som har møtt for tidlig i sammenlignet med 16.8% i den ikke-eksponerte gruppen. Det er flere i den ikke-eksponerte gruppen som har møtt til riktig tid eller for sent i henhold til retningslinjene. Både i den eksponerte og den ikke-eksponerte gruppen er den en høy andel av de med avklaringstatus «CIN2+ ikke indisert» som har møtt før det har gått 12 måneder (hhv. 100% og 62,5%) (Tabell 3). Når det gjelder de med status «CIN2+ indisert» har mange møtt for tidlig i den eksponerte gruppen (70,9%), mens i den ikke-eksponerte gruppen har de fleste møtt til riktig tid (55,2%).

Når vi ser på bakgrunnsvariabelene sammenholdt med tid fra index til 1. screeningprøve, er det signifikant forskjell når vi ser på aldersgrupper og tid til første prøve etter index i den ikke-eksponerte gruppen ($p < 0,001$), mens i den eksponerte gruppen er det ikke signifikant forskjell ($p = 0,183$). I den eldste aldersgruppen (55-69 år) er det en stor andel i den eksponerte gruppen som møter for tidlig (52,3%).

Når vi ser på etterlevelse med screeningprogrammet før inklusjon, og etter inklusjon, er det signifikant forskjell både i den eksponerte ($p < 0,001$) og i den ikke-eksponerte gruppen ($p < 0,001$). I begge gruppene er det flest som har møtt til riktig tid etter inklusjon av de som har møtt til riktig tid før inklusjon. Det er også flest av de som har møtt for tidlig etter inklusjon som har møtt for tidlig før inklusjon i begge gruppene.

4.3 Status 1. screeningrunde

Etter 42 måneder, er det totalt 56,8% i den ikke-eksponerte og 63,3% i den eksponerte gruppen som går tilbake til screening. Det er en høyere andel som ikke blir avklart i løpet av de 42 månedene i den ikke-eksponerte gruppen sammenlignet med den eksponerte gruppen (hhv. 28,4% og 17,5%). Totalt var det 0,5% i den ikke-eksponerte gruppen og 2,3% i den eksponerte gruppen som fikk CIN2+ i løp av den første screeningrunden ($p < 0,001$). Det er en høyere forekomst av både indisert og ikke indisert CIN2+ i den eksponerte gruppen sammenlignet med den ikke-eksponerte gruppen (hhv. CIN2+ ind; 1,8% og 0,4%. CIN2+ ikke ind; 0,4% og 0,1%) (Tabell 5). I den eksponerte gruppen var alle CIN3 indisert, mens i den ikke-eksponerte gruppen var det totalt 49 tilfeller CIN3 indisert og 4 tilfeller CIN3 ikke indisert. Av de tre tilfellene av kreft som ble oppdaget i den ikke-eksponerte gruppen, var ett av tilfellene funnet ved en biopsi som ikke var indisert.

4.4 Verste histologiske diagnose

Det er signifikant flere i den eksponerte gruppen som får påvist CIN2+ og CIN3+ enn i den ikke-eksponerte gruppen (78 måneder: CIN2+; 3,7% vs. 1,5%, $p < 0,001$. CIN3+; 1,7% vs 0,8%, $p = 0,003$). Median tid fra index-prøve til siste prøve er 43 måneder (SD 29,7) i den eksponerte gruppen og 72 måneder (SD 31,9) i den ikke-eksponerte gruppen.

Figur 4a og 4b viser 78 måneders kumulativ risiko for CIN2+ og CIN3+ i de to gruppene. Den kumulative insidensen av CIN2+ i eksponert og ikke-eksponert gruppe ved 36 måneder er henholdsvis 2,6% (95% CI: 1,5-3,8) og 0,3% (95% CI: 0,2-0,3), og ved 78 måneder 5,4% (95% CI: 3,3-7,5) og 1,3% (95% CI: 1,2-1,5). Kumulativ insidens av CIN3+ i eksponert og ikke-eksponert gruppe ved 36 måneder er henholdsvis 0,9% (95% CI: 0,2-1,5) og 0,2% (95% CI: 0,1-0,2), og ved 78 måneder 2,6% (95% CI: 0,9-4,2) og 0,7% (95% CI: 0,6-0,9)

For CIN2+ er Hazard Ratio 14,1 (95% CI 8,7 - 22,8, $p < 0,001$) mellom eksponert og ikke eksponert gruppe. For CIN3+ er Hazard Ratio 9,7 (95% CI 4,5 - 20,8, $p < 0,001$) i den eksponerte gruppen sammenlignet med kontroll kohorten. Risikoen for CIN3+ er 9,7 ganger høyere i den eksponerte gruppen sammenlignet med den ikke-eksponerte gruppen på hvilket som helst tidspunkt i oppfølgingen.

Figur 4c og 4d viser 78 måneders kumulativ risiko for CIN2+ og CIN3+ etter alder < 40 år og ≥ 40 år. Vi ser her at både i den eksponerte gruppen og den ikke-eksponerte gruppen har kvinnene < 40 år signifikant høyere kumulativ risiko for CIN2+ sammenlignet med kvinner ≥ 40 år ($p = 0,038$ og $p < 0,001$). For CIN3+ er det signifikant høyere kumulativ risiko hos de < 40 år sammenlignet med ≥ 40 år i ikke-eksponert gruppe ($p < 0,001$), men ikke signifikant forskjell i kumulativ risiko etter alder i den eksponerte gruppen ($p = 0,133$). Det er også signifikant forskjell når vi sammenligner forekomst av CIN2+ og CIN3+ hos kvinner < 40 år og ≥ 40 år mellom de to gruppene. Den høyeste kumulative risikoen for CIN2+ og CIN3+ finner vi hos kvinner < 40 år i den eksponerte gruppen, som har en risiko ved 36 måneder på henholdsvis 3,5% (95% CI: 1,5-5,5) og 1,2% (95% CI: 0,04-2,36). Følger man dem helt til 78 måneder er risikoen for CIN2+ og CIN3+ hhv. 9% (95% CI: 4,5-13,5) og 5,1% (95% CI: 1,2-9).

4.5 Cancer

I den eksponerte gruppen var det ingen kvinner som fikk cancer i løp av oppfølgingen. Ser man på første screeningrunde ble det oppdaget 3 cancere i den ikke-eksponerte gruppen, hvorav 1 på symptomer og 2 på indisert biopsi. Ser man på verste histologiske diagnose fant man totalt 11 cancere i den ikke-eksponerte gruppen ved lengste oppfølging på 78 måneder (Tabell 5). Av disse var 8 tilfeller (6 plateepitelcarcinomer og 2 adenocarcinomer) hos kvinner i aldersgruppen 25-39 og 3 tilfeller (2 adenocarcinomer og 1 plateepitelcarcinom) i aldersgruppen 40-69 år. Insidensen av cervix cancer i kontrollgruppen er 9/100 000 (95% CI:4,7-14,3) personår.

5 Diskusjon

I denne studien har jeg studert risiko for CIN2+ i rutine screening hos en gruppe kvinner med ASC-US/LSIL og negativ HPV-test ved triage (eksponert gruppe), og sammenlignet med de som hadde normal celleprøve (ikke-eksponert gruppe). Det er signifikant høyere risiko for CIN2+ i den eksponerte gruppen sammenlignet med den ikke-eksponerte gruppen. Vi har også sett på etterlevelse med screeningprogrammet, og ser at mange i den eksponerte gruppen møter tidligere enn de skal i følge retningslinjene.

I denne studien har vi valgt å ekskludere de som tidligere har hatt HSIL eller mer alvorlig celleprøve og CIN1 eller mer alvorlig histologi. Dette medfører at vi har en lavrisiko populasjon i forhold til den totale befolkningen, og at de som inkluderes i studien mest sannsynlig ikke har hatt persisterende HPV-infeksjon over lang tid. Unntaket er de som ikke har noen tidligere prøver, som kan ha hatt celleforandringer uten at man har informasjon om det. Studier av naturlig forløp av HPV-infeksjoner viser at de fleste infeksjoner går over av seg selv i løp av 12 måneder, og i løp av 2 år har 90% av infeksjonene gått i spontan remisjon (8, 10). Det at studiepopulasjonen vår har negativ HPV mRNA test og lavgradige celleforandringer indikerer at de har hatt en HPV-infeksjon som har gitt dem lavgradige celleforandringer, men at det ikke er påvist onkogen aktivitet (E6/E7 mRNA) fra de HPV-typene som inngår i testen (16, 18, 31, 33 og 45). Vi ser at hos de aller fleste kvinnene i den eksponerte gruppen har celleforandringene gått tilbake mellom primærscreening og triage, da 72,6% har normal celleprøve ved dette tidspunktet. Det er også mulig at HPV-viruset fremdeles er i cellene. En produktiv HPV-infeksjon kan senere bli transformerende (31). Vi må også ta i betraktning testegenskapene til HPV-testen. Negativ prediktiv verdi er funnet å være 97% for mRNA HPV-test når det gjelder å oppdage moderat dysplasi eller verre (CIN2+), og 98% når det gjelder å oppdage alvorlig dysplasi eller cancer (CIN3+) (32). Det vil si at det er en mulighet for falsk negativ HPV prøve.

Den HPV-testen som er brukt ved triage i denne studien er mRNA-testen PreTect HPV-Proof som tester for 5 ulike typer høyrisiko HPV. Dette medfører at det er mange høyrisiko HPV-typer som ikke testes for, men man tester for de HPV-typene som hyppigst gir kreft. DNA-test med 14 genotyper gir langt flere positive tilfeller enn mRNA-test, men mRNA-testen er mer spesifikk og en bedre test for bruk i klinisk praksis enn DNA test som tester for flere typer HPV (33). Når man ser på risikoen for CIN2+ hos kvinner med ASC-

US/LSIL/normal/uegnet cytologi og negativ HPV-test ved triage, var det signifikant høyere risiko for de som testet mRNA negativt sammenlignet med de som testet HPV DNA-negativt (30).

To andre studier har sett på forekomst av CIN2+ i det norske screeningprogrammet (27, 30). Disse to studiene har også ekskludert kvinner med tidligere celleforandringer, men bare henholdsvis 1 og 3 år før inklusjon. Begge disse studiene konkluderer med at håndteringen av HPV-negative kvinner med persisterende ASC-US/LSIL ikke er optimal. Nygård et al. har sett på kvinner med gjentatt ASC-US/LSIL og normal/uegnet celleprøve ved triage hver for seg, og risikoen for CIN2+ ved gjentatt normal/uegnet er veldig lav ($\leq 0,5\%$), mens risiko ved gjentatt ASC-US/LSIL varierer fra 2,1-7,2% for de ulike HPV-testene ved 3 års oppfølging. I vår studie var datamaterialet i den eksponerte gruppen for lite til å se på ASC-US/LSIL og normal/uegnet cytologi separat, og vi ser derfor på risikoen for disse samlet, og våre risikoestimer ligger et sted mellom de verdiene som Nygård et al. fant for de to gruppene. Fordelingen av diagnoser ved triage i min studie viser at det er flest som har normal celleprøve ved triage (72,6%), mens bare 24,8% har ASC-US eller LSIL ved triage. Vi kan derfor tenke oss at vi ville fått en høyere kumulativ insidens av CIN2+ dersom vi kunne gjort analyser for de som hadde gjentatt ASC-US/LSIL adskilt/separat.

I andre studier har man sett en høyere forekomst av CIN2+ hos de som har LSIL enn hos de med ASC-US (26, 29). Også i vår studie fant vi også en høyere forekomst av CIN2+ hos de med LSIL ved primærscreening sammenlignet med ASC-US ved primærscreening (4.9% vs. 3.6%), men datamaterialet vårt er for lite til at funnene er signifikante. Det er vanskeligere å sammenligne risikoestimer direkte med studier som er gjort i USA eller andre land, da oppfølgingen er annerledes enn det norske screeningprogrammet. Populasjonen er også annerledes, og for eksempel i Katki et al. sine artikler om risiko ved ASC-US/LSIL har de en populasjon som er godt screenet, og har historisk lavere forekomst av cervix cancer enn landsgjennomsnittet (28, 29, 34).

En styrke med studien er at den er gjort i rutine screening og resultatene kan dermed appliseres til det norske screeningprogrammet og andre screeningprogram med samme oppfølging. Det er også en styrke at vi har vurdert kvinnenes etterlevelse med screeningprogrammet i tillegg til å se på forekomst av CIN2+. Når vi ser på etterlevelse med

screeningprogrammet etter index-prøven, har vi valgt å bruke 24-42 måneder som tidsintervallet for de som har møtt til riktig tid. Krefregisteret sender ut påminnelse til de som ikke har møtt når det har gått 42 måneder siden sist prøve. Vi har altså tatt med bare de som har møtt uten påminnelse.

Vi fant at den eksponerte gruppen møtte tidligere enn anbefalt ut i fra retningslinjene. En mer aggressiv tilnærming og hyppigere prøvetakning av den eksponerte gruppen er en mulig deteksjonsbias som kan medføre en høyere forekomst av CIN2+ i denne gruppen. Vi kan også se av figur 4 at det er en raskere stigning på kurven i den eksponerte gruppen, som bekrefter hyppigere oppfølging da tilfellene av CIN2 og 3 blir funnet på et tidligere tidspunkt. Dette ser vi også på forekomst av CIN2+ i tabell 4. I den ikke-eksponerte gruppen er det bare 0,2% som har CIN2+ ved 36 måneder, mens 0,9% har CIN2+ ved 78 måneder. Dette kan betyr at for de fleste kvinnene tar det lenger tid enn 3 år fra de får en HPV-infeksjon til det utvikles CIN2+. Vi ser den samme trenden for CIN3+ og cervix cancer i kontrollgruppen. Bare 3 av totalt 11 tilfeller av kreft i løp av hele oppfølgingstiden på 78 måneder ble funnet når vi ser på 1. screeningrunde (42 måneder). En annen svakhet ved studien er at studiepopulasjonen er for liten til å gi sikre tall når det gjelder å sammenligne gruppene med henhold til forekomst av kreft. Vi ser også at konfidensintervallene i den eksponerte gruppen blir store og risikoestimatene mer usikre som følge av få kvinner i denne gruppen.

Når det gjelder analysene vi har gjort for å se hvor mange av CIN2+ tilfeller i den første screeningrunden som er indisert og ikke-indisert, har vi ikke tatt i betraktning kliniske opplysninger som kan gjøre at en biopsi er indisert. Kliniske funn eller symptomer kan også være en årsak til at kvinnene søker lege eller at noen leger anbefaler kvinnen å komme tilbake tidligere, og dermed føre til hyppigere oppfølging.

Andre studier har i liten grad sett på kvinnenenes etterlevelse med screeningprogrammet. Nygård et al. har funnet at en betydelig del av HPV-negative kvinner hadde oppfølging med celleprøve/HPV eller histologi før 3 år slik retningslinjene sier, og at dette kan bidra til høyere deteksjon av CIN2+ (30). Vi vet lite om hva som er årsaken til at det tas hyppigere prøve. Det kan være fordi kvinnen føler seg usikker, og kanskje har fått for lite informasjon, eller det kan være legen som ikke stoler fullt på en negativ HPV-test og derfor anbefaler kvinnen å komme tilbake tidligere.

De to gruppene var ulike med tanke på alder og etterlevelse med screeningprogrammet før inklusjon. Vi hadde ikke tilgang til flere bakgrunnsfaktorer, noe som gjør at vi ikke kan vite om de to gruppene skiller seg fra hverandre når det gjelder for eksempel røyking, seksualvaner og andre risikofaktorer som kan være konfunderende faktorer. Vi vet heller ikke om de kvinnene som faller fra underveis i studien skiller seg fra de som fortsetter i studien.

Den høyere forekomsten av CIN2+ blant kvinner <40 år er i samsvar med andre studier som har funnet en høyere forekomst av celleforandringer og HPV-infeksjon blant unge kvinner (35). Vi fant en signifikant høyere risiko for CIN2+ i begge gruppene hos kvinner <40 år. Det er få studier som har sett på alder og risiko for CIN2+ blant kvinner som har hatt ASC-US/LSIL og er HPV-negative. Katki et al. (28, 29) har også sett denne trenden med høyest risiko for CIN2+ hos aldersgruppen 25-39 år blant kvinner som har ASC-US/HPV-negativ. For LSIL/HPV-negativ var ikke trenden like tydelig, men risikoen for CIN2+ var høyest hos kvinner i aldersgruppen 35-39 år.

Forekomsten av kreft i den ikke-eksponerte gruppen er noe lavere enn det vi ser nasjonalt. Fra 2011-2015 var insidensen av cervix cancer i Norge 12,8 per 100 000 personår (36). Vi fant en insidens på 9,0 per 100 000 personår i kontrollgruppen, noe som kan skyldes at vi har en lavrisikopopulasjon på grunn av de strenge eksklusjonskriteriene.

Siden det er cervix cancer vi skal forebygge, kan man diskutere om det er CIN2, en diagnose som er lite reproducerbar, og der mange tilfeller går tilbake av seg selv, men som er grensen for behandling, eller risiko for CIN3 vi burde vurdere når vi skal bestemme hva som er optimal screening. CIN3 har blitt funnet å være en mer reproducerbar diagnose enn CIN2, og en bedre surrogatmarkør for cervix cancer (19, 20, 37). Man har sett at CIN2 ofte er forårsaket av HPV typer som 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 og 58, mens CIN3 i større grad er forårsaket av HPV 16 og 18 som har den sterkeste assosiasjonen med cancer (38).

En motivasjon for å beregne risiko for CIN3+ hos kvinner med lavgradige celleforandringer, er å vurdere om oppfølgingen er god nok, eller om den burde være annerledes dersom risikoen er for høy. Basert på resultatene i denne studien kan vi prøve å si noe om hvordan oppfølgingen burde være for de gruppene vi har sett på. Vi sammenligner 3 års kumulativ

risiko for CIN3+ ved verste histologiske diagnose, da det er dette som er brukt i artikler om risikostratifisering (21, 34). Med den risikoen den ikke-eksponerte gruppen har for CIN3+ regnes den oppfølgingen som er nå med rutine screening hvert 3. år som forsvarlig, da den kumulative risikoen er veldig lav (0,2%).

Når det gjelder oppfølgingen av den eksponerte gruppen som hadde ASC-US/LSIL ved primærscreening og ASC-US/LSIL/normal/uegnet prøve og negativ HPV-test ved triage har vi mulighet til å si noe om gruppen som en helhet, men vi har ikke statistisk styrke til å dele opp og se på de ulike undergruppene hver for seg. Ser vi på risiko for CIN3+ og sammenligner med risikostratifiseringen (21, 34), er risikoen for CIN3+ lav nok til å rettferdiggjøre at kvinner med negativ HPV mRNA test kan gå tilbake til rutine screening om 3 år (0,9% ved 36 måneder), men det er mulig at undergrupper i vår eksponerte gruppe kan ha høyere risiko for å utvikle dysplasi. Hadde vi derimot sett på risiko for CIN2+ ved 36 måneder, som var 2,6% for alle i eksponert gruppe og 3,5% for kvinner <40 år i eksponert gruppe, hadde risikoen vært for høy til at man burde sende tilbake til rutine screening hvert 3. år.

Det er nødvendig med et større datamateriale for å kunne si noe om oppfølgingen av de ulike cytologieresultatene ved triage i kombinasjon med negativ HPV-test.

6 Konklusjon

Kvinner med ASC-US/LSIL ved primærscreening og ASC-US/LSIL/normal/uegnet celleprøve og negativ HPV mRNA test ved triage har en signifikant større risiko for CIN2+ og CIN3+ enn kvinner med normal celleprøve ved primærscreening. Risiko for CIN3+ i begge grupper tilsier at risikoen er lav nok til å gå tilbake til rutinescreening om tre år. Vi ser at en større andel kvinner med ASC-US/LSIL møter for tidlig til neste screening sammenlignet med kvinner med normal celleprøve som i større grad møter til riktig tid eller for sent i henhold til retningslinjene.

Referanseliste

1. Kjørheim K, Martinsen JI, Langseth H, Eggen T, Grimsund TK. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Berland J, Bjørge T, Chen J, Eide ML, Gjølseth A, Hagen B, et al. Kvalitetsmanual masseundersøkelsen mot livmorhalskreft Oslo: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret, institutt for populasjonsbasert kreftforskning; 2005 (updated mai 2014) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/kvalitetsmanual-lesevennlig-versjon-mai-2014.pdf>. (2017-03-27)
4. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-50.
5. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(12):958-64.
6. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1(8544):1247-9.
7. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
8. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):513-7.

9. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1336-43.
10. Norsk gynekologisk forening. Premaligne lidelser i cervix uteri, s. 18-30. Dørum A. Veileder gynekologisk onkologi. (updated 01.12.15).
11. IARC. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual 2003-2004. <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=2>. (2017-05-08)
12. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
13. Howard M, Lytwyn A. The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study. *Canadian Family Physician.* 2007;53(12):2157-9.
14. Haldorsen T, Skare GB, Bjørge T. Sekundærskanning med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Oslo: Kreftregistret; 2011.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama.* 2002;287(16):2114-9.
16. Sorbye SW, Arbyn M, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES. Triage of women with low-grade cervical lesions--HPV mRNA testing versus repeat cytology. *PLoS One.* 2011;6(8):e24083.
17. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(18):1365-71.

18. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;92(4 Pt 2):727-35.
19. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):18-25.
20. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(4):441-6.
21. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):356.e1-6.
22. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1393-400.
23. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(4):648-59.
24. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. HPV mRNA testing in triage of women with ASC-US cytology may reduce the time for CIN2+diagnosis compared with repeat cytology. *Curr Pharm Des.* 2013;19(8):1401-5.
25. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1383-92.
26. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1066-71.

27. Trope A, Sjoborg KD, Nygard M, Roysland K, Campbell S, Alfsen GC, et al. Cytology and human papillomavirus testing 6 to 12 months after ASCUS or LSIL cytology in organized screening to predict high-grade cervical neoplasia between screening rounds. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):1927-35.
28. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42.
29. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S43-9.
30. Nygård M, Røysland K, Campbell S, Dillner J. Comparative effectiveness study on human papillomavirus detection methods used in the cervical cancer screening programme. *BMJ Open.* 2014;4(1).
31. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4593-9.
32. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES. HPV mRNA test in women with minor cervical lesions: experience of the University Hospital of North Norway. *J Virol Methods.* 2010;169(1):219-22.
33. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. HPV mRNA is more specific than HPV DNA in triage of women with minor cervical lesions. *PLoS One.* 2014;9(11):e112934.
34. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease.* 2013;17(5 0 1):S28-S35.

35. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):105-13.
36. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.* Oslo: Cancer Registry of Norway, 2016.
37. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *Jama.* 2001;285(11):1500-5.
38. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(1):1-10.

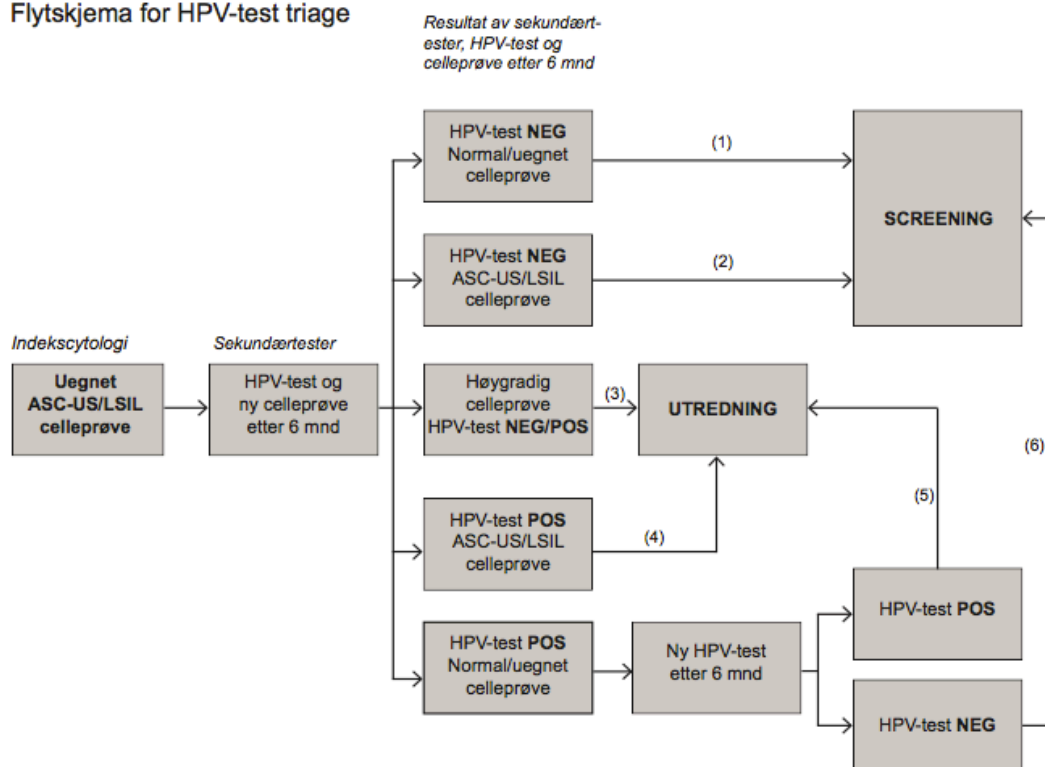
Figur 1 Cytologiske og histologiske diagnoser(11).

Table 2.1: Correlation between dysplasia/carcinoma in situ, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and the Bethesda terminology			
Dysplasia terminology	Original CIN terminology	Modified CIN terminology	The Bethesda system (SIL) terminology (1991)
Normal	Normal	Normal	Within normal limits Benign cellular changes (infection or repair)
Atypia	Koilocytic atypia, flat condyloma, without epithelial changes	Low-grade CIN	ASCUS/AGUS LSIL
Mild dysplasia or mild dyskaryosis	CIN 1	Low-grade CIN	LSIL
Moderate dysplasia or moderate dyskaryosis	CIN 2	High-grade CIN	HSIL
Severe dysplasia or severe dyskaryosis	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Carcinoma <i>in-situ</i>	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma

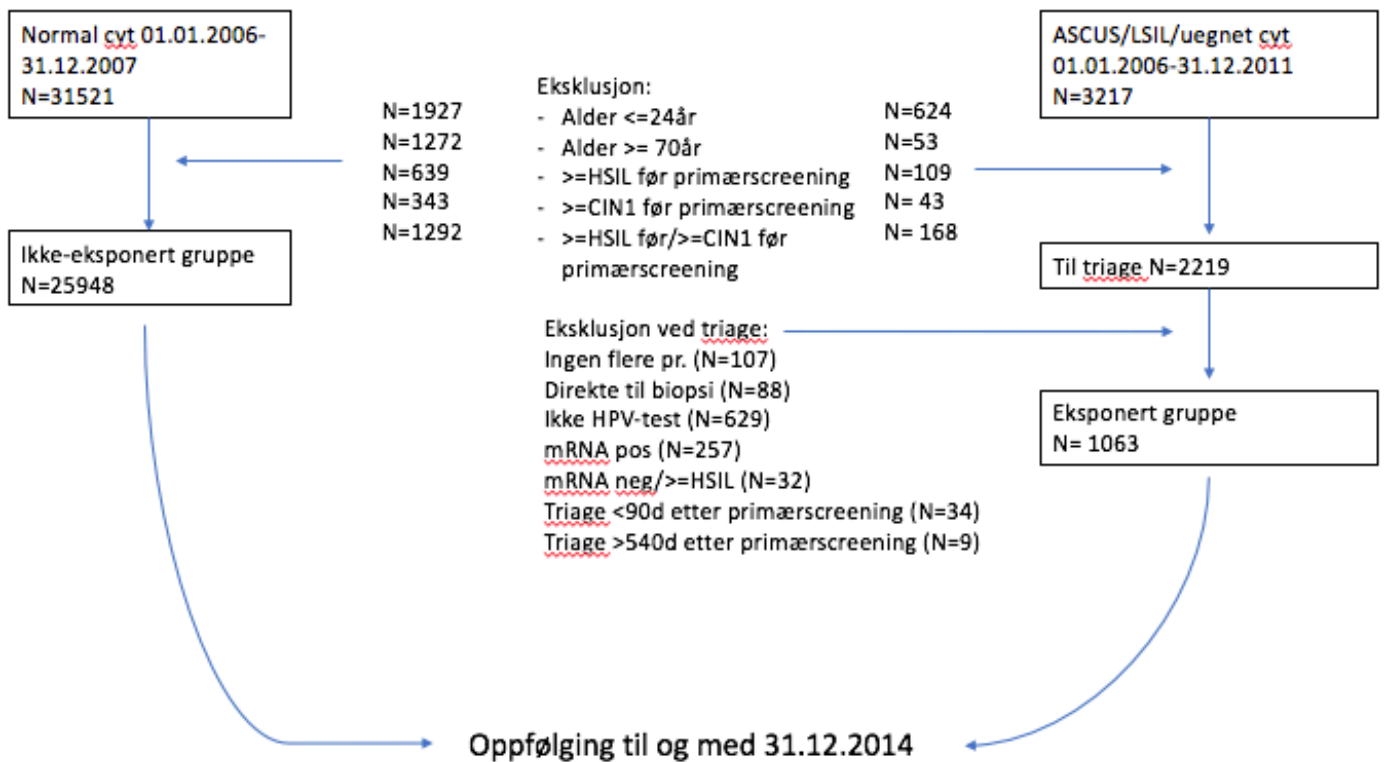
CIN: cervical intraepithelial neoplasia; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; AGUS: Atypical glandular cells of undetermined significance

Figur 2 Flytskjema for HPV-test triage (14).

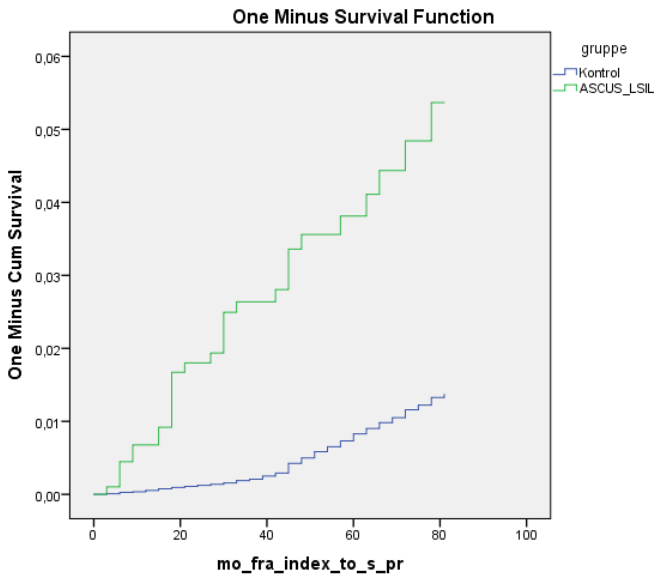
Figur 1.
Flytskjema for HPV-test triage



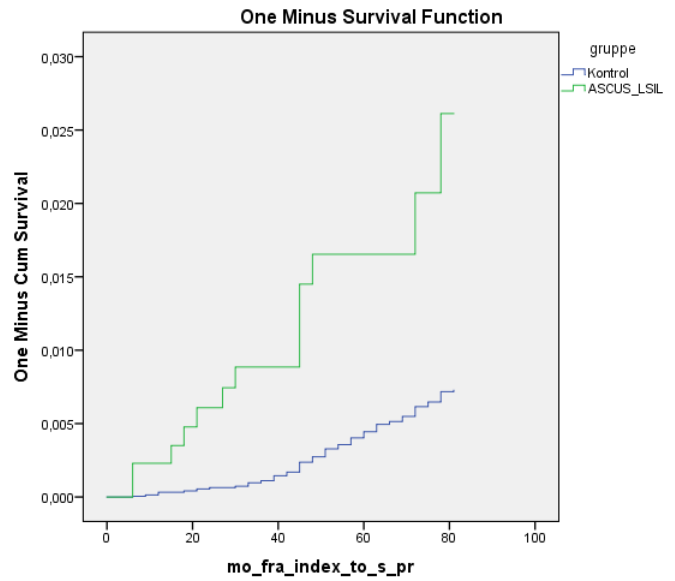
Figur 3 Flytskjema for oppfølging og eksklusjon



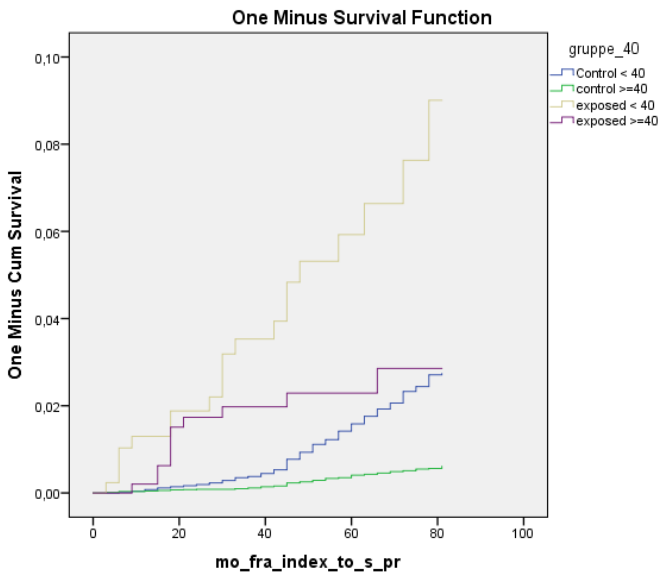
Figur 4 Kumulativ insidens av CIN2+ og CIN3+ opp til 81 måneder etter index.



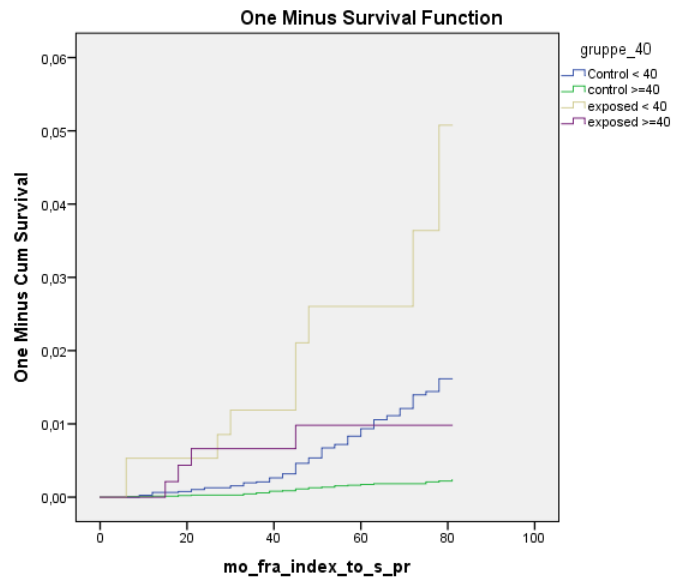
a) CIN2+



b) CIN3+



c) CIN2+ med hensyn til alder



d) CIN3+ med hensyn til alder

Tabell 1 Seleksjon av studiepopulasjon

Kvinner med normal cytologi 01.01.2006-31.12.2007		Grunn for eksklusjon	Kvinner med ASCUS-LSIL 01.01.2006-31.12.2011	
N	n		n	N
31 521				3 217
	1 927	Alder \leq 24 år	624	
	1 272	Alder \geq 70 år	53	
28 322				2 539
	639	\geq HSIL før index	109	
	343	\geq CIN 1 før index	43	
	1 392	\geq HSIL før/ \geq CIN 1 før index	168	
25 948		Til triage		2 219
		Ingen flere prøver (No follow-up)	107	
		Direkte til biopsi	88	
		Ikke HPV test	629	
		mRNA positive	257	
		mRNA negative/ \geq HSIL	32	
		mRNA neg, uegnet/normal/ASCUS/LSIL	Back to scr	1 106
		Triage < 90 dager etter primærscreening	34	
		Triage > 540 dager etter primærscreening	9	
25 948		Inkludert i studien		1 063

Tabell 2 Studie karakteristika gjennom gruppe

	Gruppe		P-verdi
	Ikke-eksponert	Eksponert	
	N = 25 948	N = 1 063	
	%	%	
Alder (år)			P<0,001
25-39	36,1	44,3	
40-54	36,6	41,3	
55-69	27,3	14,4	
Tidsperiode			P<0,001
2006-08	100,0 *	50,1	
2009-11		49,9	
Etterlevelse med screeningprogram			P<0,001
Ingen tidl pr	6,9	13,4	
for tidlig	12,1	11,8	
I interv	54,9	45,5	
For sent	26,1	29,4	

* Alle kvinner i ikke-eksponert gruppe rekruttert i tidsperioden 01.01.2006-31.12.2007

Tabell 3 Etterlevelse 1. screeningrunde

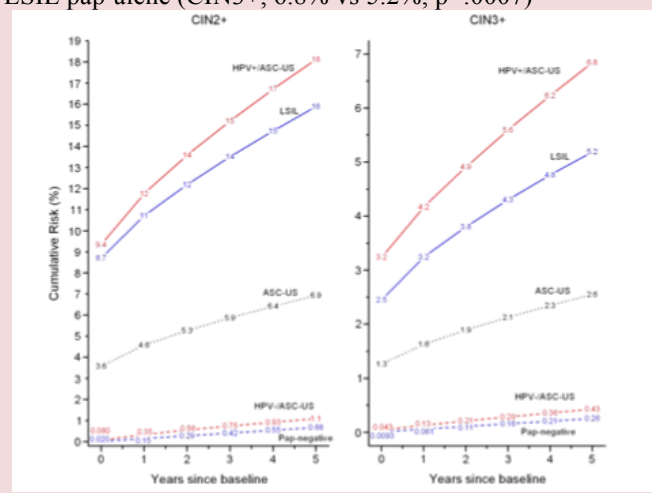
		Gruppe		P-verdi
		Ikke-eksponert	Eksponert	
		N = 25 948	N = 1 063	
		%	%	
Etterlevelse 1. Screeningrunde				P < 0,001
	Ikke møtt	14,4	16,9	
	For tidlig	16,8	46,8	
	I intervall	42,2	24,6	
	For sent	26,7	11,7	

Tabell 4 Forekomst av CIN2+, CIN3+ og cervix cancer etter 1. Screeningrunde (42 måneder) og for verste histologiske diagnose ved 36 og 78 måneder.

		Ikke-eksponert gruppe	Eksponert gruppe	P-verdi
		% (N)	% (N)	
Status 1. Scr. Runde 42 måneder	CIN2+	0,5 (125)	2,3 (24)	P<0,001
	CIN3+	0,2 (56)	0,8 (9)	P<0,001
	Cervix cancer	0,0 (3)	- (0)	P=0,062
Status verste histologiske diagnose 36 måneder	CIN2+	0,2 (45)	2,0 (21)	P<0,001
	CIN3+	0,1 (24)	0,7 (7)	
	Cervix cancer	0,0 (3)	- (0)	
Status verste histologiske diagnose 78 måneder	CIN2+	0,9 (233)	2,9 (31)	P<0,001
	CIN3+	0,5 (124)	1,2 (13)	P<0,001
	Cervix cancer	0,0 (11)	- (0)	P=0,053

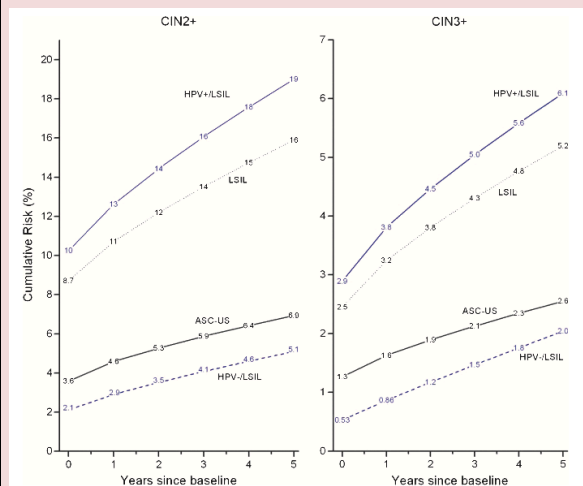
Vedlegg 1: Oppsummeringstabeller med GRADE-vurdering

Referanse: Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl 1):S36-42.			Design: Kohortestudie	
			Dokumentasjonsnivå	IIa
			Grade:	B (middels)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p>Estimere 5 års absolutt risiko for CIN2+, CIN3+ og kreft etter HPV-positive og HPV-negative/ASC-US resultater.</p> <p>Undersøke om effektiviteten av HPV triage av ASC-US for å finne CIN2+, CIN3+ og kreft varierer med alder.</p>	<p>Bakgrunnspopulasjon: Samme design som tidligere studier. Studien er utført ved KPNC (regnet som en godt screenet populasjon, og risiko for cervix cancer har historisk vært lavere enn landsgjennomsnittet). 965,360 kvinner i alderen 30-64 år. 135,382 kvinner i alderen 25-29 år.</p> <p>Studiepopulasjon: totalt 39 259 kvinner hadde ASCUS ved baseline.</p> <p>Baseline er den første kotest eller HPV-triage av ASC-US. For de som ikke hadde kotest eller HPV-triage av ASC-US ble det første pap- alene resultatet regnet som baseline.</p> <p>Oppfølging etter de gjeldene retningslinjene ved KPNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPV-pos/ASCUS eller >=LSIL → kolposkopi - HPV-neg/ASCUS → retest 1 år <p>Endepunkt: CIN2+, CIN3+ eller cervical cancer</p> <p>HPV-test: Hybrid capture 2 (HC2)</p> <p>Statistiske analyser: logistisk regresjon, Weibull survival model</p>	<p>Sterk nedgang i HPV-positivitet blant kvinner med ASC-US med økende alder.</p> <p>I alle aldergrupper fant man at negativ, ASC-US og LSIL pap-alene resultater gav 3 separate risikogrupper for 5-års risiko for CIN2+, CIN3+ og kreft. Dersom man deler ASC-US gruppen med hensyn til HPV-status fant man at HPV-negativ/ASC-US hadde lik risiko som kvinner med negativ pap-alene (CIN3+, 0.43% vs 0.26%, p=.001). Kvinner med HPV-positiv/ASC-US hadde lignende risiko som kvinner med LSIL pap-alene (CIN3+, 6.8% vs 5.2%, p=.0007)</p>	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Mangler data</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, for denne, men ikke for hele befolkningen.</p> <p>Var studien prospektiv? Historisk prospektiv</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Uklart, trekker fram inkomplett f-up som svakhet i diskusjon.</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Variierende, ikke lang nok for de som er inkludert sist.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ikke tatt hensyn til tidligere HPV/cytologier. Ikke hatt hensyn til intensitet av biopsitakning.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei?</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stor studiepopulasjon. <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke data på bakgrunnsfaktorer, og ikke tatt hensyn til tidligere screening/celleforandringer? - Ikke representativ for andre populasjoner? 	
Konklusjon				
<p>Kvinner med HPV-negativ/ASC-US hadde en lik risiko for CIN3+ og kreft som kvinner som testet pap-negativt alene, men hadde høyere risiko enn kvinner som testet HPV-negativ/Pap-negativ. Funnene støtter lik behandling av kvinner med HPV-negativ/ASC-US og pap-negativ alene, bortsett fra å fjerne kvinner fra screening fordi kreftrisiko kan være høyere ved alder 60-64 år.</p>				
Land				
USA				
År data innsamling				
2003- 2010				



Forskjellen i kreftrisiko mellom de som testet HPV-negativ/ASC-US og negativ pap-alene var lik frem til 60-års alder. Etter dette økte risikoen hos HPV-negativ/ASC-US i forhold til negativ pap-alene (aged 60-64 y, 0,26% vs 0,035%, respectively: p= .3).

Referanse: Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl 1):S43-9.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	Ila
		Grade:	B (Middels)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Kalkulere risiko for CIN2+ og CIN3+ blant HPV-negative/LSIL og HPV-positive/LSIL og vurdere verdien av HPV-triage av LSIL.</p>	<p>Samme design som tidligere studier.</p> <p>Bakgrunnspopulasjon: 965,360 kvinner fra 30-64 år hentet fra KPNC befolkning. (Dette blir regnet som en godt screenet populasjon, og risiko for cervix cancer har historisk vært lavere enn landsgjennomsnittet)</p> <p>Studiepopulasjon: Totalt 9,033 kvinner hadde LSIL og kjent HPV-resultat.</p> <p>Oppfølging i henhold til amerikanske retningslinjer: \geqLSIL \rightarrow kolposkopi</p> <p>Baseline: den første screening-testen i denne aldersgruppen.</p> <p>Endepunkt: CIN2+, CIN3+ eller cervical cancer</p> <p>HPV-test: Hybrid capture 2 (HC2)</p> <p>Statistiske analyser: logistisk regresjon, Weibull survival model.</p>	<p>Ca. 1% av alle pap-resultater var LSIL. 7334 (81%) HPV-positiv og 1699 (19%) HPV-negative. Andelen positive synker med alderen, men i mindre grad enn det man ser hos kvinner med ASCUS.</p> <p>Risiko for CIN2+ og CIN3+ var høyere hos de som testet HPV-positiv/LSIL sammenlignet med HPV-negativ/LSIL (CIN 2+, 19% vs 5.1%, $p < .0001$; CIN 3+, 6.1% vs 2.0%, $p < .0001$).</p> <p>5-års risiko for CIN3+ hos HPV-negativ/LSIL lignet risiko hos de med ASCUS uten kjennskap til HPV test (2.0% vs 2.6%, $p = .4$)</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? mangler data</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja, for denne, men ikke for hele befolkningen.</p> <p>Var studien prospektiv? historisk prospektiv</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Uklart</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? varierende, ikke lang nok for de som er inkludert sist.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ikke tatt hensyn til tidligere HPV/cytologier. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei?</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stor studiepopulasjon <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mangler data på bakgrunnsfaktorer, ikke tatt hensyn til tidl. Screening? - Ikke overførbare andre populasjoner?
Konklusjon	<p>5-års risiko for CIN2+ og CIN3+ var høyere for HPV-positive enn for HPV-negative, men størrelsen på risikodifferansen var ikke like stor som observert når ASC-US subjects ble stratifisert.</p> <p>Å bestille en HPV test for å triagere LSIL har sannsynligvis ingen klinisk nytte.</p> <p>LSIL/HPV-negative har en intermediær risiko som etter risikostratifisering ligger et sted mellom 3 års screening og direkte kolposkopi, og det kunne vært akseptabelt med retesting etter 6-12 måneder.</p>		
Land	USA		
År data innsamling	2006-2010		



Dokumentasjonsnivå	III
Grade:	C (lav)

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																															
<p>Evaluerer effektiviteten av Norwegian cervical cancer screening programme (NCCSP), inkludert de forskjellige HPV testene som brukes. Dette gjøres ved å følge opp kvinner med HPV test fra triage og følge med utviklingen av CIN2+.</p>	<p>Bakgrunnsop: Tall hentet fra database ved Cancer Registry of Norway som får data fra nesten 100% av laboratorier i Norge som tester cytologi, histologi og HPV tester.</p> <p>Studiepopulasjon: 19 065 kvinner med gjentatt cytologi og HPV-test etter utilstrekkelig, ASC-US eller LSIL screening resultat. Disse kvinnene ble delt inn i tre grupper basert på den triage-HPV testen som ble brukt. (Amplicor group n=4715, Hybrid capture 2 group n= 9162, Proofer group n= 5188)</p> <p>Eksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 203 kvinner med HSIL+ innen 3 år før HPV test dato eller ASC-H+ mellom index og forrige cyt. • 100 inkonklusive HPV resultater ekskludert fra analysen. • 68 kvinner med CIN2+ innen 3 år før Hpv test dato • 4 med historie gyn. kreft. 	<p>Cumulative incidence rates of CIN2+ and triage-HPV detection rates at 6 months and 3 years in woman with ASC-US/LSIL screening results by repeat cytology in Norway, 2005-2010.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">ASC-US/LSIL gjentatt cytologi</th> </tr> <tr> <th>Amplicor group %</th> <th>HC2 group %</th> <th>Proofer group %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN 2+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cumulative incidence in HPV positives</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 months</td> <td>38,8(35,6-41,8)</td> <td>27,5(25,3-29,8)</td> <td>28,6(24,6-32,4)</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>48,1(44,7-51,3)</td> <td>43,0(40,3-45,5)</td> <td>48,2(43,4-52,5)</td> </tr> <tr> <td>Cummulative incidence in HPV negatives</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 months</td> <td>0,3 (0,0-0,7)</td> <td>1,4 (0,5-2,3)</td> <td>1,5 (0,8-2,3)</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>2,1 (0,7-3,4)</td> <td>4,0 (2,3-5,6)</td> <td>7,2 (5,4-8,9)</td> </tr> <tr> <td>Triage HPV detection rate</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 months</td> <td>99,5 (98,9-99,8)</td> <td>97,9 (95,0-98,7)</td> <td>90,1(82,8-93,6)</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>96,9 (92,6-98,1)</td> <td>96,2 (94,0-97,5)</td> <td>76,8(70,7-81,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Blant kvinner med ASC-US/LSIL gjentatt cytologi ble 1445 diagnostisert med CIN2+, inkludert 21 tilfeller av kreft.</p> <p>Kvinner med negativ HPV-test og normal cytologi etter ASC-US, LSIL eller utilstrekkelig screening cytologi resultat hadde en veldig lav risiko for CIN2+ i løp av 3 år (< 1%).</p>		ASC-US/LSIL gjentatt cytologi			Amplicor group %	HC2 group %	Proofer group %	CIN 2+				Cumulative incidence in HPV positives				6 months	38,8(35,6-41,8)	27,5(25,3-29,8)	28,6(24,6-32,4)	3 years	48,1(44,7-51,3)	43,0(40,3-45,5)	48,2(43,4-52,5)	Cummulative incidence in HPV negatives				6 months	0,3 (0,0-0,7)	1,4 (0,5-2,3)	1,5 (0,8-2,3)	3 years	2,1 (0,7-3,4)	4,0 (2,3-5,6)	7,2 (5,4-8,9)	Triage HPV detection rate				6 months	99,5 (98,9-99,8)	97,9 (95,0-98,7)	90,1(82,8-93,6)	3 years	96,9 (92,6-98,1)	96,2 (94,0-97,5)	76,8(70,7-81,6)	<p>Sjekkliste: Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Selektert kvinner med ASCUS/LSIL og tatt hensyn til 3 år tidl. Screeninghistorie. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja Er svarprosenten høy nok? Uklart Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Usikkert Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Tilstrekkelig for å finne 3 års risiko i rutine screening. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Brukt tre ulike HPV-tester med ulikt antall genotyper. Intensitet av biopsitakning og ulikt antall genotyper HPV i de ulike testene mulige bias. (deteksjonsbias) Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ja Var registreringen av data prospektiv? Historisk prospektiv</p> <p>Styrke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tatt hensyn til tidl. screeninghistorie - Tilfeldig hvem som fikk de ulike HPV-testene. <p>Svakhet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - deteksjonsbias
	ASC-US/LSIL gjentatt cytologi																																																	
	Amplicor group %	HC2 group %	Proofer group %																																															
CIN 2+																																																		
Cumulative incidence in HPV positives																																																		
6 months	38,8(35,6-41,8)	27,5(25,3-29,8)	28,6(24,6-32,4)																																															
3 years	48,1(44,7-51,3)	43,0(40,3-45,5)	48,2(43,4-52,5)																																															
Cummulative incidence in HPV negatives																																																		
6 months	0,3 (0,0-0,7)	1,4 (0,5-2,3)	1,5 (0,8-2,3)																																															
3 years	2,1 (0,7-3,4)	4,0 (2,3-5,6)	7,2 (5,4-8,9)																																															
Triage HPV detection rate																																																		
6 months	99,5 (98,9-99,8)	97,9 (95,0-98,7)	90,1(82,8-93,6)																																															
3 years	96,9 (92,6-98,1)	96,2 (94,0-97,5)	76,8(70,7-81,6)																																															
Konklusjon																																																		
Håndtering av HPV-negative kvinner med persisterende ASC-US/LSIL var auboptimal siden kvinner med en gjenværende risiko for CIN2+ over den anbefalte grensen på 2% ble anbefalt å vende tilbake til vanlig screening.																																																		
Land	baseline: oppfølgingstiden startet på datoen for triage-HPV test.																																																	
Norge	Endepunkt: Oppfølging opp til 4 år eller til bekreftet CIN2+ diagnose, cervic cancer, annen gyn. cancer eller emigrasjon (identifiserte værste histologiske bekreftede diagnose).																																																	
År data innsamling	Statistisk analyse: Kaplan-Meier analyse brukt til å beregne kumulativ insidens.																																																	
Juli 2011																																																		

Referanse: Cytology and Human Papillomavirus Testing 6 to 12 months after ASCUS og LSIL Cytology in Organized Screening To Predict High-Grade Cervical Neoplasia between Screening Rounds. Ameli Trope, Katrine D. Sjøborg, Mari Nygård, Kjetil Røysland, Suzanne Campbell, Cecilie Alfsen and Christine M. Jonassen		Design: Pasientserie																																			
		Dokumentasjonsnivå	III																																		
		Grade:	C (lav)																																		
Formål	Materiale og metode	Resultater																																			
Sammenligne effekten av HPV-mRNA test og HPV-DNA test i triage testing av kvinner 6-12 måneder etter ASCUS/LSIL cytologi, og beregne kumulativ insidens av CIN2+.	Bakgrunnspopulasjon: Kvinner som deltar i det norske screeningprogrammet for livmorhalskreft. Allmennleger og private gynekologer i Akershus rekrutterte kvinner. Studiepopulasjon: 692 kvinner (18-83 år) med ASC-US eller LSIL cytologi 6-12 mnd. tidligere. Disse fikk tilbud om HPV mRNA test, HPV DNA test og gjentatt cytologi Ekklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> ASC-US/LSIL resultat av oppfølging av celleforandringer. histologi vist CIN2+ eller cytologisk resultat mer alvorlig enn ASC-US/LSIL i året før studieinkludering (data hentet fra krefregisteret) 	Tabell 3 Kumulativ insidens av CIN2+ 1 og 3 år etter inklusjon, stratifisert av PreTect HPV-Proofer (mRNA) og Amplicor HPV test (DNA) resultater i kombinasjon med gjentatt normal eller ASC-US/LSIL cytologi:																																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Test resultat ved inklusjon</th> <th colspan="4">% (95% CI) kumulativ insidens for CIN2+ ved:</th> </tr> <tr> <th colspan="2">0-1 år</th> <th colspan="2">0-3 år</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Normal gjentatt cytologi</th> <th>ASC-US/LSIL gjentatt cytologi</th> <th>Normal gjentatt cytologi</th> <th>ASC-US/LSIL gjentatt cytologi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PreTect HPV-Proofer Negativ</td> <td>2.3 (0.5-4.1)</td> <td>5.1 (1.0-9.0)</td> <td>5.0 (2.2-7.8)</td> <td>10.9 (4.9-16.6)</td> </tr> <tr> <td>PreTect HPV-Proofer Positiv</td> <td>19.3 (8.4-29.0)</td> <td>41.6 (31.0-50.6)</td> <td>26.3 (13.1-37.5)</td> <td>57.5 (44.6-67.4)</td> </tr> <tr> <td>Amplicor HPV test Negativ</td> <td>0.5 (0.0-1.4)</td> <td>0 (0.0-1.0)</td> <td>1.9 (0.0-4.0)</td> <td>2.0 (0.0-5.6)</td> </tr> <tr> <td>Amplicor HPV test Positiv</td> <td>12.6 (6.6-18.2)</td> <td>30.8 (23.2-37.7)</td> <td>20.3 (12.5-27.4)</td> <td>43.4 (34.5-51.1)</td> </tr> </tbody> </table>		Test resultat ved inklusjon	% (95% CI) kumulativ insidens for CIN2+ ved:				0-1 år		0-3 år			Normal gjentatt cytologi	ASC-US/LSIL gjentatt cytologi	Normal gjentatt cytologi	ASC-US/LSIL gjentatt cytologi	PreTect HPV-Proofer Negativ	2.3 (0.5-4.1)	5.1 (1.0-9.0)	5.0 (2.2-7.8)	10.9 (4.9-16.6)	PreTect HPV-Proofer Positiv	19.3 (8.4-29.0)	41.6 (31.0-50.6)	26.3 (13.1-37.5)	57.5 (44.6-67.4)	Amplicor HPV test Negativ	0.5 (0.0-1.4)	0 (0.0-1.0)	1.9 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-5.6)	Amplicor HPV test Positiv	12.6 (6.6-18.2)	30.8 (23.2-37.7)	20.3 (12.5-27.4)	43.4 (34.5-51.1)
Test resultat ved inklusjon	% (95% CI) kumulativ insidens for CIN2+ ved:																																				
	0-1 år		0-3 år																																		
	Normal gjentatt cytologi	ASC-US/LSIL gjentatt cytologi	Normal gjentatt cytologi	ASC-US/LSIL gjentatt cytologi																																	
PreTect HPV-Proofer Negativ	2.3 (0.5-4.1)	5.1 (1.0-9.0)	5.0 (2.2-7.8)	10.9 (4.9-16.6)																																	
PreTect HPV-Proofer Positiv	19.3 (8.4-29.0)	41.6 (31.0-50.6)	26.3 (13.1-37.5)	57.5 (44.6-67.4)																																	
Amplicor HPV test Negativ	0.5 (0.0-1.4)	0 (0.0-1.0)	1.9 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-5.6)																																	
Amplicor HPV test Positiv	12.6 (6.6-18.2)	30.8 (23.2-37.7)	20.3 (12.5-27.4)	43.4 (34.5-51.1)																																	
Konklusjon		Under oppfølgingsperioden ble totalt 142 kvinner diagnostisert med CIN2, CIN3 eller adenocarcinoma in situ. Ved studie inklusjon var HPV mRNA test positiv hos 95 (65.5%), negativ hos 44 (30.3%) og invalid hos 6 (4.1%) av de kvinnene som ble diagnostisert med CIN2+ under oppfølgingen.																																			
Det er trygt å returnere kvinner med negativ HPV DNA test (amplicore) ved triage til vanlig screeningprogram. For HPV mRNA test (proofer) regnes det ikke som trygt å sende kvinner med negativ prøve ved triage tilbake til vanlig svreeningprogram.		HPV DNA test var positiv hos 139 (95.9%), negativ hos 5 (3.4%) og invalid hos 1 (0,7%) av kvinnene som ble diagnostisert med CIN2+ under oppfølgingen. HPV DNA test hadde høyest NPV for å detektere CIN2+ og CIN3+, mens HPV mRNA testing hadde lavest NPV, men høyest PPV.																																			
Land																																					
Norge	Baseline: Tidspunkt for gjentatt cytologi og HPV-test.																																				
År data innsamling	Endepunkt: histologisk verifisert CIN2+																																				
Inklusjon Januar 2005 – April 2008. Oppfølging til 31. desember 2010.	Statistisk analyse: Kaplan-Meier brukt for å kalkulere kumulativ insidens av CIN2+ og CIN3+, 1 og 3 år etter inklusjon.																																				
		Diskusjon/kommentarer																																			
		Sjekkliste: Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Selektert kvinner med ASCUS/LSIL og tatt hensyn til 1 år tidl. Screeninghistorie. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja Er svarprosenten høy nok? Ja, 625 av 692 kvinner mer enn 1 prøve. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Usikkert Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Tilstrekkelig for å finne 3 års risiko i rutine screening. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Brukt to ulike HPV-tester med ulikt antall genotyper. Intensitet av biopsitakning og ulikt antall genotyper HPV i de ulike testene mulige bias. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? Ja Var registreringen av data prospektiv? Ja Styrke: <ul style="list-style-type: none"> God svarprosent Svakhet <ul style="list-style-type: none"> Få deltakere, Brede konfidensintervaller deteksjonsbias 																																			

Referanse: ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1393.		Studiedesign: RCT-studie																																	
		Dokumentasjonsnivå	Ib																																
		Grade	B (middels)																																
Formål	Materiale og metode	Resultater			Diskusjon/kommentarer																														
Sammenligne den relative effektiviteten av tre ulike strategier for håndtering av kvinner med LSIL cytologi	Studiepopulasjon: 1572 kvinner som har LSIL cyt oppdaget i rutine screening. RCT-studie som sammenligner tre strategier for håndtering av kvinner med LSIL cyt. Pasientene randomiseres til de tre gruppene: <ul style="list-style-type: none"> 673 Direkte kolposkopi (IC) 224 HPV-triage (HPV) – HPV + cyt → færre kvinner fordi gruppen stengte tidlig som følge av 83% HPV-positivitet. 675 Konservativ håndtering (CM) – gjentatt cyt 	Ca. 1/3 av alle kvinnene som deltok i studien fikk utført LEEP. Dette var likt for alle gruppene, men tidspunktet det ble utført på varierte. I IC og HPV gruppen ble halvparten gjort under innledningen, mot bare ¼ i CM-gruppen. Tabell 3 Cumulative histologic diagnoses of CIN 2 and CIN3 stratified by study arm and period.			Er formålet med studien klart formulert? Ja Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre? Ja, med unntak av at man måtte stenge HPV-arm Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evaluseres? Ja Ble deltakere helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. Gruppetilhørighet? Nei. Kliniker ved exit-us år tilgang til alle tidligere prøvesvar. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien? 82% respons ved exit-us. Ingen forskjell blant gruppene. Hva er resultatene? Se resultat og konklusjon Hvor presise er resultatene? Relativt presise, men noe brede 95% KI Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Delvis til andre pop., absolutte tall ikke overførbare pga. Annen oppfølging, men sammenligning av strategi kan overføres. Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien? Ja Bør praksis endres som en følge av resultatene i denne studien? Ja, men resultat taler ikke for endring. Styrker: <ul style="list-style-type: none"> Tilfredsstillende randomisering og lik behandling bortsett fra tiltaket. Ikke forskjell på gruppene mht bakgrunnsfaktorer. Høy oppfølgingsprosent og hyppig oppfølging gir lite missed prevalent disease Svakhet: <ul style="list-style-type: none"> Kort oppfølgingstid (24 mnd) Tilgang til alle prøvesvar ved exit-us. 																														
Konklusjon	Oppfølging: all oppfølging bortsett fra ved den første oppfølgingen basert på randomisering var lik for gruppene <ul style="list-style-type: none"> Følges i 24 mnd. Cyt. Hver 6-mnd i 2 år uavhengig av randomisering. HSIL → kolposkopi CIN2-3 → LEEP Ved 24 mnd: kolposkopi og kliniker får tilgang til all klinisk informasjon om pas. Også mulighet for LEEP ved persisterende lavgradige celleforandringer og CIN1. 	Tabell 3 Cumulative histologic diagnoses of CIN 2 and CIN3 stratified by study arm and period. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IC</th> <th>HPV triage</th> <th>CM</th> <th>P-verdi</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN 2</td> <td>90(13,4%)</td> <td>24(10,7%)</td> <td>51(7,6%)</td> <td>.002</td> <td>165 (10,5%)</td> </tr> <tr> <td>CIN 3</td> <td>102(15,2%)</td> <td>41(18,3%)</td> <td>93(13,8%)</td> <td>.26</td> <td>236 (15,0%)</td> </tr> <tr> <td>CIN 2 og 3</td> <td>192(28,5%)</td> <td>65(29,0%)</td> <td>144(21,3%)</td> <td>.004</td> <td>401 (25,5%)</td> </tr> <tr> <td>Totalt No.kvinner</td> <td>673 (100%)</td> <td>224(100%)</td> <td>675(100%)</td> <td></td> <td>1572 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>					IC	HPV triage	CM	P-verdi	Total	CIN 2	90(13,4%)	24(10,7%)	51(7,6%)	.002	165 (10,5%)	CIN 3	102(15,2%)	41(18,3%)	93(13,8%)	.26	236 (15,0%)	CIN 2 og 3	192(28,5%)	65(29,0%)	144(21,3%)	.004	401 (25,5%)	Totalt No.kvinner	673 (100%)	224(100%)	675(100%)		1572 (100%)
		IC	HPV triage	CM		P-verdi	Total																												
CIN 2		90(13,4%)	24(10,7%)	51(7,6%)		.002	165 (10,5%)																												
CIN 3		102(15,2%)	41(18,3%)	93(13,8%)		.26	236 (15,0%)																												
CIN 2 og 3	192(28,5%)	65(29,0%)	144(21,3%)	.004	401 (25,5%)																														
Totalt No.kvinner	673 (100%)	224(100%)	675(100%)		1572 (100%)																														
LSIL cytologi er forbundet med en 25% risiko for histologisk CIN 2 eller 3 innen 2 år. Man fant derimot ikke en strategi som trygt kunne spare mange kvinner for å henvises til kolposkopi.	Signifikant lavere CIN2 i CM gruppen sammenlignet med IC gruppen. Av de totale CIN3 tilfellene i hver gruppe ble de i HPV og IC gruppene diagnostisert tidligere sammenlignet med CM gruppen, og 36,6% av CIN 3 tilfellene i CM gruppen ble ikke funnet før ved exit.																																		
Land	82% hadde exit-us, ingen forskjell blant gruppene.	Tabell 5 Performance of management strategies for detection of cumulative histologic diagnoses of CIN3 by pathology QC group <table border="1"> <thead> <tr> <th>Management strategy</th> <th>IC</th> <th>HPV triage</th> <th>CM</th> <th>p-verdi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivity for CIN 3 (%)</td> <td>55,9</td> <td>65,9</td> <td>48,4</td> <td>.16</td> </tr> <tr> <td>Referral to colposcopy (%)</td> <td>100,0</td> <td>85,3</td> <td>18,8</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table>			Management strategy	IC	HPV triage	CM	p-verdi	Sensitivity for CIN 3 (%)	55,9	65,9	48,4	.16	Referral to colposcopy (%)	100,0	85,3	18,8	<.001																
Management strategy		IC	HPV triage	CM	p-verdi																														
Sensitivity for CIN 3 (%)		55,9	65,9	48,4	.16																														
Referral to colposcopy (%)	100,0	85,3	18,8	<.001																															
USA	* CIN 3 inkluderer 5 tilfeller av invasiv cancer og ett tilfelle av AIS																																		
År data innsamling	Endepunkt: histologisk verifisert CIN3+ Statistiske analyser: Pearson X2 test, sign. P<0,05 HPV-test: Hybrid capture II																																		
Rekrutering Jan 1997-des 1998, oppfølging til og med jan 2001.																																			

Referanse: ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1383-92.		Studiedesign: RCT-studie																															
		Dokumentasjonsnivå	Ib																														
		Grade	B (middels)																														
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																														
Sammenligne alternative strategier for initial håndtering av den cytologiske diagnosen ASCUS	Studiepopulasjon: 3488 kvinner med ASCUS oppdaget ved rutine screening. RCT-studie som sammenligner tre strategier for håndtering av kvinner med ASCUS. Pasientene randomiseres til de tre gruppene: <ul style="list-style-type: none"> • 1163 Direkte kolposkopi (IC) • 1161 HPV-triage (HPV) • 1164 Konservativ håndtering (CM) – gjentatt cyt 	Tabell 3 Cumulative histologic diagnoses of CIN 2 and CIN3 stratified by study arm and period. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IC</th> <th>HPV triage</th> <th>CM</th> <th>P-verdi</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN 2</td> <td>92 (7,9%)</td> <td>85 (7,3%)</td> <td>55 (4,7%)</td> <td>.005</td> <td>232 (6,7%)</td> </tr> <tr> <td>CIN 3</td> <td>97 (8,3%)</td> <td>101 (8,7%)</td> <td>108 (9,3%)</td> <td>.72</td> <td>306 (8,8%)</td> </tr> <tr> <td>CIN 2 og 3</td> <td>189 (16,2%)</td> <td>186 (16,0%)</td> <td>163 (14,0%)</td> <td>.26</td> <td>538 (15,4%)</td> </tr> <tr> <td>Total No.kvinner</td> <td>1163 (100%)</td> <td>1161 (100%)</td> <td>1164 (100%)</td> <td></td> <td>3488 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>		IC	HPV triage	CM	P-verdi	Total	CIN 2	92 (7,9%)	85 (7,3%)	55 (4,7%)	.005	232 (6,7%)	CIN 3	97 (8,3%)	101 (8,7%)	108 (9,3%)	.72	306 (8,8%)	CIN 2 og 3	189 (16,2%)	186 (16,0%)	163 (14,0%)	.26	538 (15,4%)	Total No.kvinner	1163 (100%)	1161 (100%)	1164 (100%)		3488 (100%)	Er formålet med studien klart formulert? Ja Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre? Ja Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evaluseres? Ja Ble deltakere helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. Gruppetilhørighet? Nei. Kliniker ved exit-us år tilgang til alle tidligere prøvesvar. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien? 85% respons ved exit-us. Ingen forskjell blant gruppene. Hva er resultatene? Se resultat og konklusjon Hvor presise er resultatene? Relativt presise, men noe brede 95% KI Kan resultatene overføres til praksis? Delvis, absolutte tall ikke overførbare pga. Annen oppfølging, men sammenligning av strategi kan overføres. Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien? Ja? Bør praksis endres som en følge av resultatene i denne studien? Ja
	IC	HPV triage	CM	P-verdi	Total																												
CIN 2	92 (7,9%)	85 (7,3%)	55 (4,7%)	.005	232 (6,7%)																												
CIN 3	97 (8,3%)	101 (8,7%)	108 (9,3%)	.72	306 (8,8%)																												
CIN 2 og 3	189 (16,2%)	186 (16,0%)	163 (14,0%)	.26	538 (15,4%)																												
Total No.kvinner	1163 (100%)	1161 (100%)	1164 (100%)		3488 (100%)																												
Konklusjon	Oppfølging: all oppfølging bortsett fra ved den første oppfølgingen basert på randomisering var lik for gruppene <ul style="list-style-type: none"> • Følges i 24 mnd. • Cyt. Hver 6-mnd i 2 år uavhengig av randomisering. • HSIL → kolposkopi • CIN2-3 → LEEP • Ved 24 mnd: kolposkopi og kliniker får tilgang til all klinisk informasjon om pas. Også mulighet for LEEP ved persisterende lavgradige celleforandringer og CIN1. 	Signifikant færre tilfeller av CIN 2 i CM-gruppen, men for CIN3 var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene.																															
HPV triage er minst like sensitiv som direkte kolposkopi for å avdekke underliggende CIN3, med nesten halvparten så mange som blir henvist til kolposkopi. Gjentatt cyt. Med grense på ASCUS var også sensitiv for å oppdage CIN3, men krever gjentatte undersøkelser og fører til en større andel som henvises til kolposkopi enn en enkel HPV-test		Tabell 5 Performance of management strategies for detection of cumulative histologic diagnoses of CIN3 by pathology QC group <table border="1"> <thead> <tr> <th>Management strategy</th> <th>IC</th> <th>HPV triage</th> <th>CM</th> <th>p-verdi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivity for CIN 3 (%)</td> <td>53,6</td> <td>72,3</td> <td>54,6</td> <td>.01</td> </tr> <tr> <td>Referral to colposcopy (%)</td> <td>100,0</td> <td>55,6</td> <td>12,3</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table>	Management strategy	IC	HPV triage	CM	p-verdi	Sensitivity for CIN 3 (%)	53,6	72,3	54,6	.01	Referral to colposcopy (%)	100,0	55,6	12,3	<.001																
Management strategy	IC	HPV triage	CM	p-verdi																													
Sensitivity for CIN 3 (%)	53,6	72,3	54,6	.01																													
Referral to colposcopy (%)	100,0	55,6	12,3	<.001																													
Land	Pasientene ble rekrutert fra fire ulike sykehus. Etter at prøvene var vurdert ved dette sykehuset, ble de kontrollert av QC-group.	Sensitiviteten tar bare hensyn til de tilfellene av CIN2 og 3 som ble funnet i henholdsvis innledningsperioden for IC og HPV og innledning+oppfølging for CM.																															
USA																																	
År data innsamling	Endepunkt: histologisk verifisert CIN2/CIN3 Statistiske analyser: Pearson X2 test, sign. P<0,05	* CIN 3 inkluderer 2 tilfeller av invasiv cancer og ett tilfelle av AIS	Styrker: <ul style="list-style-type: none"> - Tilfredsstillende randomisering og lik behandling bortsett fra tiltaket. - Ikke forskjell på gruppene mht bakgrunnsfaktorer. - Høy oppfølgingsprosent og hyppig oppfølging gir lite missed prevalent disease Svakhet: <ul style="list-style-type: none"> - Kort oppfølgingstid (24 mnd) - Tilgang til alle prøvesvar ved exit-us. 																														
Rekrutering Jan 1997- des 1998, oppfølging til og med jan 2001.																																	
	HPV-test: Hybrid capture II																																

Referanse:		Studiedesign: Pasientserie																																																																														
Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. For ALTS group. Human papillomavirus Type 16 Infections and 2-year Absolute Risk of cervical Precancer in Women With Equivocal or Mild Cytologic Abnormalities. J Natl Cancer Inst 2005;97:1066-71		Dokumentasjonsnivå		III																																																																												
		GRADE		C (lav)																																																																												
Formål	Materiale og metode	Resultater				Diskusjon/kommentarer																																																																										
Undersøke hvordan den absolutte 2-års kumulative risikoen for CIN3+ varierer blant HPV16-positive og andre onkogene HPV-positive hos kvinner med ASCUS og LSIL celleprøve	<p>Studiepopulasjon: 5060 kvinner med ASCUS (n=3488) eller LSIL (n=1572) i aldersgruppe 18-81 år (median 25 år – generelt ung befolkning)</p> <p>En del av ASCUS/LSIL triage study (ALTS) som var en multicenter clinical trial som sammenlignet tre strategier for håndtering av kvinner med ASCUS/LSIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Direkte kolposkopi (IC) - HPV triage (HPV) - Conservative management (CM) <p>Alle i studien ble reevaluert hver 6. Måned i 2 år. Ved exit-us ble alle undersøkt med kolposkopi. Alle prøver ble sendt til quality controll pathology group (QC) for review and secondary diagnoses.</p> <p>Endepunkt: histologisk bekreftet CIN2+. Disse ble behandlet med LEEP.</p> <p>HPV-test: Hybrid capture 2 (HC2). PCR for å finne HPV type (testet for 27 HPV genotyper).</p> <p>Statistiske analyser: Pearson chi-square test, sign. P<0,05, to-sidet test. Logistisk regresjon for å kalkulere OR.</p>	<p>48% (CI=46.3-49.7%) og 71.3% (CI=68.9-73.5%) av de med ASCUS og LSIL var PCR-positiv for onkogene HPV, respektivt. HPV 16 var den vanligste HPV typen blant kvinner med ASCUS (14.9%) og blant kvinner med LSIL (21.1%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cyt.</th> <th>HPV-status</th> <th></th> <th>N</th> <th>Risk CIN2+, %</th> <th>Risk CIN3+, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">ASCUS</td> <td>Tot. ASCUS</td> <td></td> <td>3488</td> <td>15.3</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td>HC2-</td> <td></td> <td>1559</td> <td>3.0</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HC2+</td> <td>HPV16-</td> <td>1245</td> <td>18.4</td> <td>8.4</td> </tr> <tr> <td>HPV16+</td> <td>443</td> <td>48.5</td> <td>34.3</td> </tr> <tr> <td>PCR-</td> <td></td> <td>1295</td> <td>3.0</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PCR+</td> <td>HPV16- *</td> <td>1113</td> <td>18.4</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>HPV16+ *</td> <td>501</td> <td>45.5</td> <td>32.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">LSIL</td> <td>Tot. LSIL</td> <td></td> <td>1572</td> <td>25.4</td> <td>15.0</td> </tr> <tr> <td>HC2-</td> <td></td> <td>237</td> <td>8.4</td> <td>4.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HC2+</td> <td>HPV16-</td> <td>931</td> <td>21.6</td> <td>9.9</td> </tr> <tr> <td>HPV16+</td> <td>310</td> <td>51.6</td> <td>39.4</td> </tr> <tr> <td>PCR-</td> <td></td> <td>258</td> <td>10.9</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PCR+</td> <td>HPV16- *</td> <td>779</td> <td>22.7</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>HPV16+ *</td> <td>327</td> <td>51.1</td> <td>39.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Onkogene HPV-typer 2-års absolutt risiko for CIN3+ ved HPV-status varierte ikke signifikant i de ulike studiearmene eller ved de ulike kliniske sentrene.</p> <p>Kvinner >30 år hadde ikke noe større risiko for CIN3+ sammenlignet med kvinner <30 år.</p> <p>OR =38, for CIN3+ ved HPV16+ versus HPV-negativ</p>				Cyt.	HPV-status		N	Risk CIN2+, %	Risk CIN3+, %	ASCUS	Tot. ASCUS		3488	15.3	8.8	HC2-		1559	3.0	1.4	HC2+	HPV16-	1245	18.4	8.4	HPV16+	443	48.5	34.3	PCR-		1295	3.0	1.9	PCR+	HPV16- *	1113	18.4	8.2	HPV16+ *	501	45.5	32.5	LSIL	Tot. LSIL		1572	25.4	15.0	HC2-		237	8.4	4.6	HC2+	HPV16-	931	21.6	9.9	HPV16+	310	51.6	39.4	PCR-		258	10.9	5.4	PCR+	HPV16- *	779	22.7	10.9	HPV16+ *	327	51.1	39.1	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Usikkert, veldig ung studiepopulasjon.</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Selektert kvinner med ASCUS/LSIL, men tilfeldig hvem som fikk dette i rutine screening.</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja, 85% og 82% (ASCUS/LSIL) ved exit-undersøkelse</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Usikkert, alle hadde ASCUS/LSIL,</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Usikkert, 2 år litt kort oppfølgingstid</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja, kontrollert av QC-gruppe.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ja</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Ja</p> <p>Styrke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tatt hensyn til detection bias, missed prevalent disease og forskjell mellom studiearmene ved at alle kvinnene får en kolposkopi ved exit-us. - Resultatene varierte ikke med study-arm eller clinical center → uavhengig av studiedesign og kan bli generalisert. <p>Svakhet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute risikoestimer er ikke overførbar til andre populasjoner eller rutine screening. - Ikke tatt hensyn til tidligere screeninghistorie.
Cyt.	HPV-status		N	Risk CIN2+, %	Risk CIN3+, %																																																																											
ASCUS	Tot. ASCUS		3488	15.3	8.8																																																																											
	HC2-		1559	3.0	1.4																																																																											
	HC2+	HPV16-	1245	18.4	8.4																																																																											
		HPV16+	443	48.5	34.3																																																																											
	PCR-		1295	3.0	1.9																																																																											
	PCR+	HPV16- *	1113	18.4	8.2																																																																											
HPV16+ *		501	45.5	32.5																																																																												
LSIL	Tot. LSIL		1572	25.4	15.0																																																																											
	HC2-		237	8.4	4.6																																																																											
	HC2+	HPV16-	931	21.6	9.9																																																																											
		HPV16+	310	51.6	39.4																																																																											
	PCR-		258	10.9	5.4																																																																											
	PCR+	HPV16- *	779	22.7	10.9																																																																											
HPV16+ *		327	51.1	39.1																																																																												
Konklusjon																																																																																
Å ha en baseline prevalent HPV16-infeksjon var assosiert med en veldig høy absolutt risiko for CIN3+ over en 2-årsperiode, og 5 ganger økt risiko i forhold til andre prevalente onkogene HPV-infeksjoner.																																																																																
Land																																																																																
USA																																																																																
År data innsamling																																																																																
Rekrutering Jan 1997-des 1998, oppfølging til og med jan 2001.																																																																																

Referanse: Katki, H. A., et al. (2013). "Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines." <i>J Low Genit Tract Dis</i> 17(5 0 1): S28-S35.						Kohortstudie																																																																	
						GRADE																																																																	
						Dokumentasjonsnivå	Ila																																																																
						Anbefaling	B (middels)																																																																
Formål	Materiale og metode	Resultater					Diskusjon/kommentarer																																																																
Bruke data fra KPNC til å standardisere risiko ved ulike kotest resultat og foreslå risikoterskler utledet fra risiko ved ulike pap-alene resultater. Foreslå hvordan nye retninglinjer kan innføre kotesting i samsvar med prinsippet "equal management of equal risks"	<p>Studiepopulasjon: 965,360 kvinner i alderen 30-64 år som gjennomgår kotesting ved Kaiser Permanente Northern California (KPNC) følges i henhold til rutiner i lokal praksis. (Dette blir regnet som en godt screenet populasjon, og risiko for cervix cancer har historisk vært lavere enn landsgjennomsnittet)</p> <p>Ekksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alder <30 og >65 år - 1,1% som hadde uegnet cytologi <p>Baseline: kotest</p> <p>Endepunkt: CIN2+, CIN3+ og cancer</p> <p>Statistiske analyser: beregnet kumulativ risiko for CIN2+, CIN3+ og cancer separat for hvert kotest resultat med Weibull survival model (verste histologiske diagnose)</p> <p>HPV-test: hybrid capture 2</p>	<p>Tabell 2 Benchmarking CIN3+ risks for cotest results to risk thresholds implicitly used to determine clinical management options based on screening pap tests</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">5-y risk CIN3+ by baseline pap result alone</th> <th colspan="3">5-y CIN3+ risk by baseline cotest result</th> </tr> <tr> <th>Anbefalt strategi basert på pap-alene</th> <th>Pap</th> <th>Freq in studypop. %</th> <th>CIN3+ risk %</th> <th>HPV/pap result</th> <th>Freq in studypop. %</th> <th>CIN3+ risk %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Immediate colposcopy</td> <td>SCC</td> <td><0.01</td> <td>84</td> <td>HPV+/HSIL</td> <td>0.20</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>HSIL</td> <td>0.21</td> <td>47</td> <td>HPV-/HSIL</td> <td>0.01</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>ASCH</td> <td>0.17</td> <td>18</td> <td>HPV-/ASCUS</td> <td>0.05</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>AGC</td> <td>0.21</td> <td>8.5</td> <td>HPV+/ASCUS</td> <td>1.1</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">6-12 mo return</td> <td rowspan="2">ASCUS</td> <td rowspan="2">2.8</td> <td rowspan="2">2,6</td> <td>HPV+/pap-HPV-/LSIL</td> <td>3.6</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>HPV-/ASCUS</td> <td>0.19</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>3-y return</td> <td>Pap-</td> <td></td> <td></td> <td>HPV-/ASCUS</td> <td>1.8</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>5-y return</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>HPV-/pap-</td> <td>92.0</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table>						5-y risk CIN3+ by baseline pap result alone			5-y CIN3+ risk by baseline cotest result			Anbefalt strategi basert på pap-alene	Pap	Freq in studypop. %	CIN3+ risk %	HPV/pap result	Freq in studypop. %	CIN3+ risk %	Immediate colposcopy	SCC	<0.01	84	HPV+/HSIL	0.20	49	HSIL	0.21	47	HPV-/HSIL	0.01	30	ASCH	0.17	18	HPV-/ASCUS	0.05	3.5	AGC	0.21	8.5	HPV+/ASCUS	1.1	6.8	6-12 mo return	ASCUS	2.8	2,6	HPV+/pap-HPV-/LSIL	3.6	4.5	HPV-/ASCUS	0.19	2.0	3-y return	Pap-			HPV-/ASCUS	1.8	0.43	5-y return				HPV-/pap-	92.0	0.08	<p>Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? mangler data</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Historisk er KPNC en godt screenet populasjon med historisk undergjennomsnittet risiko for cancer.</p> <p>Var studien prospektiv? historisk prospektiv</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja, alle.</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? ?</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? varierende, ikke lang nok for de som er inkludert sist.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ikke tatt hensyn til tidligere HPV/cytologier?</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei?</p> <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reflekterer kompleksiteten av klinisk praksis <p>Svakhet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absolutte tall Ikke overførbar til andre populasjoner, men benchmarking kan være overførbar 	
	5-y risk CIN3+ by baseline pap result alone			5-y CIN3+ risk by baseline cotest result																																																																			
Anbefalt strategi basert på pap-alene	Pap	Freq in studypop. %	CIN3+ risk %	HPV/pap result	Freq in studypop. %	CIN3+ risk %																																																																	
Immediate colposcopy	SCC	<0.01	84	HPV+/HSIL	0.20	49																																																																	
	HSIL	0.21	47	HPV-/HSIL	0.01	30																																																																	
	ASCH	0.17	18	HPV-/ASCUS	0.05	3.5																																																																	
	AGC	0.21	8.5	HPV+/ASCUS	1.1	6.8																																																																	
6-12 mo return	ASCUS	2.8	2,6	HPV+/pap-HPV-/LSIL	3.6	4.5																																																																	
				HPV-/ASCUS	0.19	2.0																																																																	
3-y return	Pap-			HPV-/ASCUS	1.8	0.43																																																																	
5-y return				HPV-/pap-	92.0	0.08																																																																	
Konklusjon																																																																							
Ved å bruke prinsippet lik behandling av lik risiko, kan man lage risikoterskler basert på cytologi alene for å oppnå trygg og overensstemmende innføring av kotesting																																																																							
Land																																																																							
USA																																																																							
År data innsamling																																																																							
2003-2010																																																																							