



UIT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Faculty of Health Science, University of Tromsø

**Follow-up, residual- and recurrent disease after conization for CIN  
among women in Troms and Finnmark**

*Mathilde Seeger Bjørnerem-MK12*

*Master thesis in medicine (MED-3950)*



## Preface

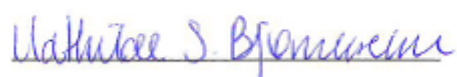
The purpose of this thesis was to evaluate adherence to the guidelines for follow-up after conization of cervical dysplasia, which has been little studied before. We also wanted to assess treatment outcome of high grade residual- and recurrent disease after treatment.

I have always been especially interested in gynecology and I therefore wanted to write my fifth year thesis about Human Papillomavirus and cervical dysplasia. A fellow student, Line Linea Kaasa and I contacted Sveinung Wergeland Sørbye in the autumn of 2015, who agreed to be our supervisor. We entered a cooperation where Line and I GRADE-evaluated articles recommended by Sveinung before going through them with him. Sveinung contacted Finn-Egil Skjeldestad, who at that time supervised three other fellow students on similar topics, and we therefore initiated collaboration. In October 2015 I spent 4 weeks writing the description of the project and evaluated articles. Throughout the autumn 2015 and spring 2016 all of us 5 students met with Sveinung and Finn-Egil for oral presentation of article evaluation that we had prepared. Simultaneously I wrote the introduction of the thesis.

From the autumn of 2016 Finn-Egil and I agreed on the final method and plan for analysis, and we started cleaning the data in preparation for analysis. During the fifth year clinical training I travelled to Tromsø several times to work on the data for analysis. The file was completed in March 2017. The following weeks I performed basic analysis in SPSS. Finn-Egil thereafter performed the more advanced analysis and provided me with print outs of the analysis. Based on these print outs I made the tables myself, drafted the results, interpreted and discussed this in the discussion section. We met weekly to cooperate on further planning of analysis and interpretation of the final results. Finally I completed, after his advice, the discussion by using GRADE-forms I had made throughout the process of about two years. Attached is the supervisor contract with distribution of work tasks for supervisors and me.

I would like to thank my supervisors Finn-Egil Skjeldestad and Sveinung Wergeland Sørbye for excellent guidance and support throughout the whole process. I would also like to thank my fellow students Line Linea Kaasa, Liv-Reidun Tverelv, Marte Slettebak og Kristina Olafsen for great cooperation.

Tromsø 05.06.17, Mathilde Seeger Bjørnerem



## Contents

Preface.....	i
Abstract.....	iv
Abbreviations.....	v
1 Background.....	1
1.1 Screening for cervical cancer.....	1
1.2 Guidelines of the screening program.....	1
1.3 Treatment.....	2
1.4 Follow-up after conization.....	2
1.5 Treatment outcome.....	3
2 Objective.....	4
3 Material and methods.....	4
3.1 Study population and definitions.....	4
3.2 Outcomes.....	5
3.2.1 Adherence to the guidelines for follow-up after conization.....	5
3.2.2 Residual disease and recurrence.....	5
3.2.3 Statistical analysis.....	5
3.2.4 Formal approvals.....	6
4 Results.....	6
4.1 Study population characteristics.....	6
4.2 Compliance to follow-up guidelines after treatment.....	6
4.3 Residual disease.....	6
4.4 Recurrent disease.....	7
5 Discussion.....	8
5.1 Summary of findings.....	8
5.2 Compliance to follow-up guidelines after treatment.....	8

5.3	Residual/recurrent disease .....	9
5.4	Effectiveness of current follow-up regime in capturing residual/recurrent CIN2+.	10
5.5	Strengths and limitations.....	11
6	Conclusion .....	12
7	References.....	13
8	Tables.....	17
8.1	Table 1: Characteristics of the study population.....	17
8.2	Table 2: High-grade histology by age and resection margin status .....	18
8.3	Table 3: Compliance to follow-up .....	19
8.4	Table 4: Residual disease at 24, 42 and 78 months of follow-up .....	20
	Figures.....	21
	Figure 1: Flow-chart from national guidelines (2005) for follow-up of low-grade dysplastic lesions and use of HPV test in secondary screening.....	21
	Figure 2: Selection of study population .....	22
	Figure 3: Compliance to follow-up guidelines after conservative treatment of CIN .....	23
	Figure 4: Cumulative incidence of recurrent CIN2+ during follow-up.....	24
9	GRADE-evaluation.....	25

## Abstract

**Objective:** To evaluate adherence to the guidelines for follow-up after conization of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), and treatment outcome of high grade CIN (CIN2-3) among women living in Troms and Finnmark, North-Norway.

**Methods:** Women aged 25-69 years treated for CIN for the first time in 2006-2011 were study participants (n=752). Recurrent disease was assessed among women who had two normal smears after conization. Residual disease was assessed among women not eligible for analysis of recurrent disease. We used Chi-Square for assessment of predictive factors of compliance and residual disease, and survival analysis to assess cumulative incidence of recurrent disease.

**Results:** In total, 80.2% (n=603) had satisfactory compliance to follow-up guidelines after conization, independent of age. Only 10 women (1.3%) were lost to follow-up. Among those with abnormal smears after conization, 44 women (5.9%) were diagnosed with residual CIN2+ and 86% (n=38) of them were diagnosed within two years after conization. Cumulative incidence of recurrent disease was low during follow-up, with 0.8 (95% CI 0.0-1.6) at 42 months after treatment and 4.7 (95% CI 1.0-8.4) at 78 months per 100 women-years. Women with not free resection margin status at conization had significantly increased risk of residual- ( $P<0.01$ ) and recurrent ( $P=0.004$ ) CIN2+.

**Conclusions:** Compliance to follow-up protocols after conization of CIN was satisfying. This study emphasizes the importance of discrimination between residual and recurrent disease. The majority of women with residual disease were identified within two years after treatment, however many would have been clarified earlier if cervical biopsy or diagnostic conization were performed sooner. The cumulative incidence of recurrent disease during 6.5 years follow-up after treatment was low (4.7 (95% CI 1.0-8.4) per 100 women-years at 78 months).

## Abbreviations

HPV	Human Papilloma Virus
Hr-HPV	High risk Human Papilloma Virus
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion
CIS	Carcinoma In Situ
AGUS	Atypical Glandular cells of Undetermined Significance
AIS/ACIS	Adenocarcinoma In Situ
ICC	Invasive cervical cancer
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
TOC	Test of cure

(1)

# 1 Background

## 1.1 Screening for cervical cancer

A nationwide screening program for cervical cancer was introduced in Norway in 1995 with the aim to reduce the incidence and mortality of cervical cancer. By 2000, the incidence of cervical cancer was reduced by 22% and the screening coverage increased by 8.4% compared to before introduction of the screening program (2). Papanicolaou smear (pap-smear) from the cervix is the primary screening method. Women aged 25-69 years of age are recommended to have a pap-smear taken every third year. Since 2005, Human Papillomavirus (HPV)-tests have also been included in the follow-up of women with low grade lesions (1). Infections with HPV are common in the general population and it is a well-known cause of cervical cancer (3). HPV-status may therefore offer additional information to cytology about risk of cancer and need for follow-up. Cervical cancer develops over time, through several stages of cervical dysplasia. Regular screening may discover dysplastic lesions before they progress into cancer. Precancerous lesions are treated conservatively with conization and in this way it is possible to prevent development of cervical cancer. Not all women are cured by conization. Some have residual disease, and some develop recurrence after successful treatment of cervical dysplasia.

## 1.2 Guidelines of the screening program

During the pap-smear sampling, cervical cells are collected with a plastic swab and a brush. The pap-smear is examined using a light-microscope where the size of the nucleus is compared to the cytoplasm and the morphology of the cells is evaluated. Pap-smears are classified as normal, unsatisfactory, low-grade (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)/Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US)) or high-grade (High grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)/Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL (ASC-H)). Further follow-up depend on findings in the pap-smear. Figure 1 (4) shows Norwegian guidelines in 2005 for follow-up according to pap-smear result. According to guidelines, women with a normal pap-smear should return to routine screening every third year. Women with low-grade dysplasia were followed by HPV-test and a new pap-smear after 6 months (delayed triage). If the HPV-test was negative and the pap-smear showed a second ASC-US/LSIL, the woman could return to the screening program. However, women with a positive HPV-test and ASC-US/LSIL, or ASC-H/HSIL were referred to a gynecologist for colposcopy guided biopsies (4). When taking biopsies, several tissue samples are removed

from the cervix. Tissue construction is examined histologically. The epithelial depth of dysplastic cells determines lesion severity. Cervical dysplasia is called “Cervical Intraepithelial Neoplasia” (CIN) and biopsies are graded as normal, CIN1, CIN2 or CIN3 with increasing severity. Women with CIN2+ are recommended treatment with conization (1).

### 1.3 Treatment

Conization is a procedure where dysplastic lesions are removed from lower part of the cervix. In 2012, 2943 women were treated by conization in Norway (5). The size of the removed tissue depends on the woman’s age and severity of the lesion. Previously, local destructive methods as laser-vaporization, cryotherapy and diathermy were used. Today, loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is the method of choice in Norway (1). Local destructive methods destroy dysplastic cells with laser, gas or extreme temperatures but they do not provide a tissue specimen. LEEP is easy to perform and the cone may be evaluated histologically after removal (6), which is an advantage as it provides the opportunity to define lesion grade and resection margin status. A Randomized Control Trial (RCT) compared cryotherapy, laser-vaporization and LEEP and found similar rates of complications (2-8%) such as pain, infection, hemorrhage and cervical stenosis, and similar rates of residual/recurrent disease of 16-24% after treatment (6). A recent review of 28 RCTs comparing treatment techniques found no superior technique in eradication of CIN and that most treatment modalities have a success rate of around 90% (7).

Conization, including LEEP, may result in obstetrical complications such as preterm delivery, low birthweight and perinatal mortality. Excisional methods seem to pose a greater risk than ablative methods (8, 9). Careful consideration of indication and size of the cone is very important, especially among young women wanting children. Conization is primarily a therapeutic intervention, but may be used diagnostically to clarify continuous discrepancy between pap-smears and biopsies. It is not possible to predict which dysplastic lesions that will regress, and which will progress into cancer. This leads to overtreatment of women who never would have developed invasive cervical cancer.

### 1.4 Follow-up after conization

The risk of cervical cancer remains elevated for up to 10-20 years after conization (10). Women treated for CIN therefore need close follow-up before returning to routine screening.



Norwegian guidelines in 2002 recommended first control 4-6 months after conization. Resection margin status determined the follow-up frequency. Women with free margins were recommended a new control within 18 months of treatment if the first pap-smear was normal. Women with two normal pap-smears could return to the screening program. Women with involved margins were recommended a second control within 12 months of treatment and thereafter yearly pap-smears for four years before returning to the screening program. Women with abnormal controls were followed according to national guidelines (11).

After conization, Norwegian women have until recent been followed by pap-smears only, and if indicated, colposcopy guided biopsies. Several studies have shown that testing positive for high risk HPV (Hr-HPV) after treatment identifies residual- and recurrent CIN2+ with higher sensitivity than cytology (12-14) and involved resection margins (15, 16). Follow-up after treatment is controversial, and in a Cochrane review there was no RCT comparing follow-up using cytology and Hr-HPV (17). The aim of post treatment follow-up is to find treatment failure early in order to avoid progression into cancer, but it is also important to avoid unnecessary controls and overtreatment of those at low risk of cervical cancer. Safe follow-up depends on attendance. If women do not attend, treatment outcome and need for follow-up cannot be evaluated. Previous literature has shown poor adherence to follow-up guidelines after treatment for CIN (18, 19).

### 1.5 Treatment outcome

Conization is not always successful in removal of cervical dysplasia. CIN in biopsy after conization is due to residual- or recurrent disease. If dysplastic lesions are not completely removed by conization, the woman has residual disease. If conization successfully removes dysplastic lesions, with normal pap-smears during follow-up, and the woman thereafter develops cervical dysplasia due to a new HPV-infection, she has recurrence. Previous studies have defined residual disease as histologically confirmed CIN2+ within 24 months of treatment and recurrence as CIN2+ later than 24 months after treatment (17, 20, 21). According to previous literature, most cases of post-treatment CIN2+ occur within two years of treatment (20, 22, 23), which means that per definition the majority of post-treatment CIN2+ is residual disease. Previous studies have shown that Hr-HPV (6, 23-25), involved resection margins (13, 14, 23, 26-33), cone CIN grade (26, 27, 34), high age (6, 15, 16, 24, 26, 29, 31) and persistent HPV-infections (14, 23, 27, 30, 35, 36) are predictive factors of

treatment outcome. However, there is still uncertainty about these predictors as previous results are inconsistent.

## 2 Objective

The aim of the study is to evaluate adherence to the guidelines for follow up after conization of CIN, and treatment outcome of high grade CIN (CIN2+) among women aged 25-69 years living in Troms and Finnmark.

## 3 Material and methods

### 3.1 Study population and definitions

This is a retrospective case-series study with a prospective design. Information about screening history and follow-up was captured by the clinical database SymPathy, kept at the Department of Pathology, University Hospital of North Norway, Tromsø, the only laboratory reading pap-smears and assessing histology for both counties. We initially included 947 women aged 25-69 years, treated with conization for CIN for the first time in 2006-2011, whose residential address was in Troms and Finnmark in North-Norway.

Figure 2 shows selection of the study population. Women were excluded if they had previously been treated for cervical cancer or CIN (n=21), hysterectomy or uterus amputation before conization (n=14), no medical record of conization (n=4), cervical cancer in biopsy before conization (n=6), more than one conization (n=50), older or younger than 25-69 years at treatment (n=77), cancer in cone specimen (n=20) and hysterectomy shortly after conization (n=3). After these exclusions, a total of 752 women remained included in the analysis.

The treatment was distributed over two time periods of 2006-08 and 2009-11. After treatment the women were followed to the end of 2014, with a range of 36 to 78 months of follow-up. Age was categorized into three groups (25-39, 40-54, and 55-69 years). Most severe histologic diagnosis was reported and comprised histology in biopsy or cone specimen, and included normal, CIN1 CIN2, CIN3 (including Atypical Glandular cells of Undetermined Significance (AGUS) and Adenocarcinoma In Situ (ACIS)) and cervical cancer (CC). Resection margins were categorized as free or not free (including missing and inconclusive).

## 3.2 Outcomes

### 3.2.1 Adherence to the guidelines for follow-up after conization

Guidelines in 2002 recommended women with involved resection margins to have two pap-smears within 12 months of treatment and those with free margins to have two pap-smears within 18 months (11). In order to include as many women as possible, the “window” for follow-up was defined as two pap-smears within 3-24 months of treatment. Follow-up visits needed to achieve satisfying compliance are shown in Figure 3. We assumed that all women were offered this follow-up schedule. Lack of, or incomplete follow-up was therefore interpreted as non-adherence to follow up guidelines.

Reactive cervical changes postoperatively may disturb interpretation of pap-smears. Pap-smears taken less than 3 months after treatment were considered less valuable and had to be followed by two additional smears within 24 months of treatment to achieve satisfactory study adherence. Women with only one control, two controls within 6 months (too early) and those who had their first control later than 24 months after treatment (too late) were considered non-adherent. Women referred directly to a gynecologist for colposcopy guided biopsies after treatment were considered adherent only if biopsy was indicated, due to abnormal smears. If a woman had a pap-smear and a biopsy taken at the same follow-up, the result of the biopsy was given priority.

### 3.2.2 Residual disease and recurrence

In this study we discriminated between women who had residual or recurrent disease after treatment. Residual disease was defined as histologically confirmed CIN2+ within 24, 42 and 78 months of treatment, before the women reached two consecutive normal smears. Women with poor compliance and those who were awaiting follow-up for abnormal smears or were referred to colposcopy were classified as “incomplete follow-up”. Recurrent disease was defined as histologically confirmed CIN2+ in women who had returned to routine screening.

### 3.2.3 Statistical analysis

We used Chi-square test, Fisher’s exact test and survival analysis in SPSS. P-values <0.05 were considered statistically significant.

### 3.2.4 Formal approvals

The Regional Committee for Medical and Health Research Ethics, North Norway, has evaluated the protocol as a quality assurance study fulfilling the requirements for data protection procedures within the department (2015/2479/REK Nord). Norwegian regulations exempt quality assurance studies from written informed consent from the patients. The Patient Ombudsman, University Hospital of North Norway, Tromsø, approved study start.

## 4 Results

### 4.1 Study population characteristics

Among 752 women, the mean age at treatment was 37 years (range 25-68). Two-thirds were younger than 40 years of age at treatment. The majority were treated for CIN 2-3 lesions (97%). Resection margins were described as not free in one third of cone specimens.

There were no significant differences in distribution of age, most severe histology or resection margin status by time-period (Table 1). Women below 55 years of age at treatment were more likely to have CIN3 compared to CIN2 in biopsy/cone specimen if the resection margins were not free ( $P<0.01$ , Table 2).

### 4.2 Compliance to follow-up guidelines after treatment

In total, 603 women (80.2%) achieved satisfactory compliance to follow-up guidelines. Ten women (1.3%) never attended any follow-up visits. There was no significant association between age at conization and compliance to follow-up after treatment ( $P=0.08$ , Table 3).

### 4.3 Residual disease

In total, 44 women (5.9%) were diagnosed with residual disease, including 19 with CIN2, 24 with CIN3 and one with cervical cancer (Table 4). Among these women, 38 (86%) had histologically confirmed CIN2+ within two years of treatment. In total, 35 cases with residual CIN2+ were detected by indicated biopsies and nine cases by non-indicated biopsies. In 44 women with residual CIN2+, resection margin status was not free in 64% at treatment. Among those with residual CIN3+, margins were not free in 80%. Compared to women with free resection margins, women with not free margins at conization, had increasing risk of residual CIN2+ of 9.7%, 10.5% and 11.3%, respectively after 24, 42 and 78 months of treatment (all  $P<0.01$ ). A similar pattern was found in women diagnosed with residual CIN3+.

Twelve percent remained unresolved due to incomplete follow-up and 80.9% returned to the screening program during follow-up time, most of which had free margins at treatment (Table 4).

#### 4.4 Recurrent disease

Cumulative incidence of recurrent CIN2+ was 0.8 (95% CI 0.0-1.6) per 100 women-years at 42 months after treatment and 4.7 (95% CI 1.0-8.4) per 100 women-years at 78 months after treatment. In total, six women were diagnosed with recurrent CIN2, one with CIN3 and two with squamous cervical cancer. All cases of recurrent CIN2+ were diagnosed more than two years after treatment, the first woman being diagnosed at 29 months. The rate of recurrent CIN2+ increased with time since treatment (Figure 4). Four women were diagnosed between 24 and 42 months after treatment and further five women within 78 months of treatment. Among nine women with recurrent disease, only two had free margins at conization. In the remaining seven cases, margins were not free. Women with involved resection margins had significantly increased risk of recurrent disease ( $P=0.004$ ).

## 5 Discussion

### 5.1 Summary of findings

Compliance to follow-up guidelines after conization was satisfying in 80.2% of women, regardless of age at treatment. In the current study, 5.9% were diagnosed with residual disease. In agreement with previous literature, the majority of women with post-treatment CIN2+ were diagnosed within two years after treatment. Moreover, identification of residual disease was for some women delayed for many years after treatment. Among women who returned to the screening program, few were diagnosed with recurrent disease and cumulative incidence at 78 months after treatment was 4.7 (95% CI 1.0-8.4) per 100 women-years.

### 5.2 Compliance to follow-up guidelines after treatment

Few studies have analyzed compliance to follow-up after conization, as most studies focus on treatment outcome or the efficiency of different follow-up strategies in detecting residual/recurrent disease. Follow-up algorithms vary between countries, which make it difficult to compare results. Previous literature show poor compliance to follow-up after treatment. Cristiani et al. (18) evaluated compliance within 27 months of treatment and found that only 36% had sufficient follow-up and 21% were lost to follow up, independent of age. Barken et al. (19) followed 45,984 Danish women for 5 years assessing compliance in 15 months intervals. Ninety percent attended at least one control within 15 months of treatment but only 40% had yearly pap-smears for 5 years. Compliance improved with age. Another study (37) found that 2.2% never attended any follow-ups and over 20% met later than 12 months of recommendation. A recent study from Australia (38) evaluated compliance to the test of cure (TOC) with co-test at 12 and 24 months after treatment and found that over half of those who commenced TOC never completed it, and older women had better compliance.

In the present study, the overall rate of satisfying compliance was 80.2%, which is much higher than previously published (18, 19, 38). In the study by Cristiani et al. women needed four controls within 27 months, twice as many as in Norway, which can explain high rates of unsatisfactory compliance. Similar to Soutter et al., we found that only 1.3% was lost to follow-up. As Cristiani et al., we found no association between age at treatment and compliance. Co-testing (HPV and pap-smear) as TOC at 12 and 24 months was not used in the study period, but according to the study by Barken et al., compliance may not improve if this is included in the follow-up algorithm after treatment, despite testing only once a year.

### 5.3 Residual/recurrent disease

Previous literature show varying rates of residual/recurrent CIN2+ of 3-17% (12, 13, 20, 22, 27, 28, 30, 39). There is evidence that most cases of post-treatment CIN2+ occur within two years of treatment (20, 22, 23), which per definition is residual disease. There is a great variety in study design, size and follow-up duration of previous literature concerning residual/recurrent disease after treatment for CIN. Most studies have short follow-up time and looked at rates of residual/recurrent disease combined instead of analyzing it separately. Some define recurrence as disease after 6 months, while others after 12 months. The most common definition discriminates between residual- and recurrent disease at two years after treatment, which means that studies with less than two years follow-up only comprise residual disease.

There has been raised question to the importance of resection margin status in prediction of residual/recurrent high grade dysplasia after treatment of CIN (40). A Norwegian study from 2004 found that resection margin status did not influence treatment outcome (39). Other studies have shown that women with involved margins are at increased risk of residual/recurrent disease (13, 14, 23, 26-33). Other factors that increase the risk of having residual/recurrent disease are high-grade CIN in cone specimen (26, 27, 34) and high age (6, 15, 16, 24, 26, 29, 31), while other studies do not find CIN-grade (14, 15, 28, 39) and age (13, 28, 30, 35, 39) as predictors of residual/recurrent disease.

Residual disease was confirmed in 5.9% of the cases, which is consistent with a previous study distinguishing between residual- and recurrent disease (20). In agreement with previous studies reporting CIN2+ within two years of treatment, 5% were solved with CIN2+ after 24 months of treatment (14-16, 36). Our study confirms other studies (20, 22, 23), that the majority of women with post-treatment CIN2+ are diagnosed within 24 months of treatment. No previous study has shown pap-smear results before histologic confirmed CIN2+. Despite abnormal smears, specimen collection for histologic evaluation takes time, and leads to delayed diagnosis of residual disease for years. The results prove the importance of early cervical biopsy or diagnostic re-conization when indicated, in order to histologically confirm residual disease. Delay of diagnosis may indicate that follow-up routines are not as effective as hoped in capturing residual CIN2+.

In the present study we found low rates of recurrent disease (1.2%) among women who had returned to the screening program after treatment for CIN, which is in agreement with other studies that discriminated between residual-and recurrent disease (20, 28). It takes time to develop new dysplastic lesions after successful treatment of CIN, and this is shown by the fact that all women with recurrent disease was diagnosed later than two years after treatment.

Previous studies of Norwegian women treated for CIN have shown rates of involved resection margins of 17% (39) and 23% (28). In our study, the rate of involved resection margins was 27%, which could be explained by the removal of too little tissue, leaving dysplastic cells behind. Another reason might be that the histological evaluation of margin status has become more precise during the last years as most women are treated by LEEP (7) instead of ablative methods. Women younger than 55 years of age at treatment had significantly increased risk of CIN3 in biopsy/cone if resection margins were not free. In women 55 years and older, involvement of margins proposed no such risk and there were similar rates of CIN2 and CIN3 among those with not free margins. This difference may be explained by the careful attitude to conization of fertile women considering the possibility of obstetrical complications (8). In older women the transformation zone is higher up in the endocervical canal, and this may also affect evaluation of margins. In agreement with many previous studies, we found that women with involved resection margins at treatment had significantly increased risk of residual- and recurrent CIN2+.

#### 5.4 Effectiveness of current follow-up regime in capturing residual/recurrent CIN2+

Follow-up after treatment for CIN has been studied for years, but there is still no consensus on tests, frequency and duration of follow-up. Previous studies have recommended HPV-testing, either alone as TOC or as co-testing with cytology because of higher sensitivity for capturing CIN2+ postoperatively compared to pap-smears alone (12-14) and margin status (15, 16). Persistency of HPV-infections after treatment has been shown to be an important predictor of residual/recurrent disease (14, 23, 27, 30, 35, 36), and HPV-testing postoperatively will therefore provide useful information about future risk and need for further follow-up. However, Strander et al. (21) found that HPV-status 6-12 months after treatment is of limited value in predicting residual/recurrent CIN2+. There is evidence that HPV-vaccination after treatment is effective in preventing recurrent disease (32). Kang et al. followed 737 women treated for CIN2-3 of which half was vaccinated after treatment, and found that absence of vaccine was an independent risk factor for recurrent CIN2+.



The current study shows that conization for CIN is effective, as 80.9% could return to the screening program because of normal follow-up smears. On the other side, 12% were still incompletely followed and remained unsolved at 78 months after treatment, indicating the need for closer long-term follow-up in this group. In Norway, follow-up after conization has for a long time involved pap-smears and colposcopy, which both have limited sensitivity, mainly because they are subjective and examiner dependent. Changes in the cervix after treatment can make examination and sampling even more difficult. Since 2016, Norwegian guidelines have recommended Hr-HPV-testing after conization (1). However, in the study period, HPV testing was rarely used, and we did not include HPV-test outcomes in the analysis. We therefore cannot say anything about the ability of the HPV-test in detecting residual/recurrent CIN2+ after treatment. However, it is possible that HPV-testing will capture unnecessary women who are completely treated (false positive HPV-test). Clearance of HPV-infections after conization may take years (36). A positive HPV-test may also be due to a HPV-positive partner. As we see it, a positive HPV-test shortly after conization can in some cases lead to unnecessary controls and overtreatment, which is a known issue in dealing with cervical dysplasia. HPV-vaccination after conization is currently not recommended by Norwegian health authorities (1), but after inclusion of the Gardasil vaccine in the Norwegian vaccine program in 2009, we expect a reduction in incidence of HPV-infections and thereby the need for treatment of CIN in the future.

## 5.5 Strengths and limitations

Strengths of our study include the long term follow-up time for up to 78 months after treatment. We analyzed compliance to follow-up guidelines, which is poorly covered in existing literature. We discriminated between residual/recurrent disease with accurate definitions and occurrence was analyzed separately. Limitations include the retrospective study design. We included diagnostic conization for CIN1 and this might have lowered the background risk of the study population as CIN1 lesions are considered less advanced than CIN2-3. The resection margin status was inconclusive in 43 cases. Analysis of HPV-status was not included because of little use of HPV-test at the time of the study. As few women were diagnosed with recurrent disease, estimates of predictive factors might be unreliable.

## 6 Conclusion

Compliance to follow-up guidelines after conization for CIN was satisfying. It is important to discriminate between residual and recurrent disease after conization. Most women with residual disease were diagnosed within two years after treatment, however in several cases the diagnosis was delayed for years. Few women developed recurrent disease within 6.5 years of treatment, proving that it takes time to develop new lesions after successful treatment of CIN. Based on these results, we recommend early specimen sampling for histologic evaluation, in order to solve the diagnostic challenges in women with continuous low-grade lesions after conization.

## 7 References

1. Veileder i gynekologisk onkologi: Norsk gynekologisk forening; 2016 [updated 12.04.16]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-gynekologisk-onkologi/>. Cited 30.05.2016
2. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86-91.
3. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:S1-S10.
4. Krefregisteret. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Kvalitetsmanual. 2005, Krefregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Oslo.
5. Skare GB LS. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2012. 2014, Krefregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Oslo. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Livmorhalsprogrammet/arsrapporter-fra-livmorhalsprogrammet/Arsrapport-2012/>. Cited 2015.
6. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
7. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd001318.
8. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337.
9. Bjorge T, Skare GB, Bjorge L, Trope A, Lonnberg S. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:1265-73.
10. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
11. Veileder i gynekologisk onkologi 2002 [updated 06.04.2005]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veileder-arkiv--utgatte-versjoner/veileder-i-onkologisk-gynekologi-2002/>. Cited 13.10.2015
12. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125:500-7.

13. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012;23:217-25.
14. Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:405-11.
15. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303-7.
16. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F88-99.
17. van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:Cd010757.
18. Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M, et al. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:227-31.
19. Barken SS, Lynge E, Andersen ES, Rebolj M. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:852-7.
20. van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:615-9.
21. Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby B, Zheng B, Milsom I, et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *Eur J Cancer* 2007;43:1849-55.
22. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:441-50.
23. Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:296-301.

24. Wu D, Zheng Y, Chen W, Guo C, Yu J, Chen G, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:114-8.
25. Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* 2007;104:273-5.
26. Simoes RB, Campaner AB. Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions. *APMIS* 2013;121:1153.
27. Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD, et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer* 2012;131:211-8.
28. Skjeldestad FE, Hagen B, Lie AK, Isaksen C. Residual and recurrent disease after laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:428-33.
29. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001;108:1025-30.
30. Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcon JM, Leon L, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:71-4.
31. Ascitto KC, Henic E, Darlin L, Forslund O, Borgfeldt C. Follow up with HPV test and cytology as test of cure, 6 months after conization, is reliable. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1251-7.
32. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013;130:264-8.
33. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:985-93.
34. Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, et al. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S78-S84.
35. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soule-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1073-9.
36. Kim YT, Lee JM, Hur SY, Cho CH, Kim YT, Kim SC, et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2010;126:1903-9.

37. Soutter WP, Moss B, Perryman K, Kyrgiou M, Papakonstantinou K, Ghaem-Maghami S. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1103-8.
38. Munro A, Spilsbury K, Leung Y, O'Leary P, Williams V, Codde J, et al. The human papillomavirus Test of Cure: A lesson on compliance with the NHMRC guidelines on screening to prevent cervical cancer. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:185-90.
39. Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004;93:479-83.
40. Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, Crossley J, Dudding N, Smith JH, et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology* 2016;27:210-7.

## 8 Tables

8.1 Table 1: Characteristics of the study population

Characteristics	Time period		P-value ( $\chi^2$ -trend)
	2006-08 N=334 %	2009-11 N=418 %	
<b>Age</b>			
25-39 yrs.	69.5	67.9	0.676
40-54 yrs.	24.0	25.1	
55-69 yrs.	6.6	6.9	
<b>Most severe histology</b>			
Normal	0.6		0.084
CIN 1	2.4	2.4	
CIN 2	27.8	36.6	
CIN 3	69.2	61.0	
<b>Resection margins</b>			
Free	63.8	69.6	0.215
Not free	29.6	25.4	
Inconclusive	6.6	5.0	

8.2 Table 2: High-grade histology by age and resection margin status

		<b>Highest histology</b>			<b>P-value (<math>\chi^2</math>-trend)</b>
<b>Age</b>	<b>Resection margins</b>	<b>CIN2 N= 246 %</b>	<b>CIN3 N= 486 %</b>	<b>Total N= 752 %</b>	
<b>25-39 yrs.</b>	Free	78.8	58.6	65.5	P<0.01
	Not free	21.2	41.4	34.5	
	Total	100.0	100.0	100.0	
<b>40-54 yrs.</b>	Free	84.1	57.0	69.2	P<0.01
	Not free	15.9	43.0	30.8	
	Total	100.0	100.0	100.0	
<b>55-69 yrs.</b>	Free	71.4	75.9	74.5	P=0.94
	Not free	28.6	24.1	25.5	
	Total	100.0	100.0	100.0	
<b>Total</b>	Free	79.7	59.3	67.0	P<0.01
	Not free	20.3	40.7	33.0	
	Total	100.0	100.0	100.0	



### 8.3 Table 3: Compliance to follow-up

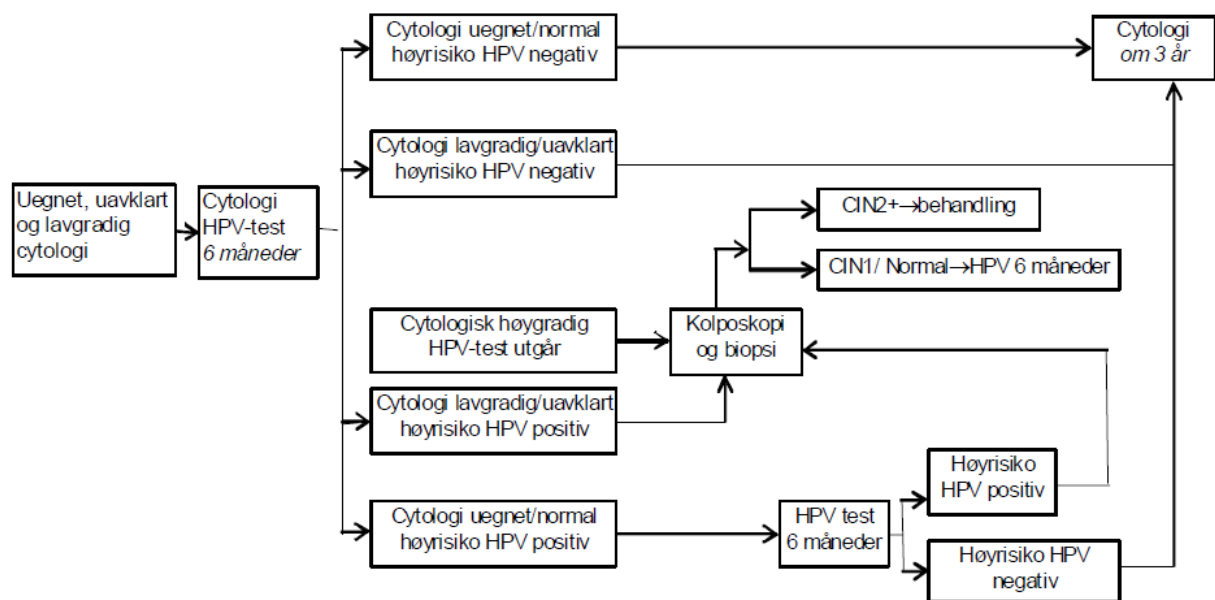
		<b>Age at treatment</b>			
		<b>25-39 yrs. N= 516 %</b>	<b>40-54 yrs. N= 185 %</b>	<b>55-69 yrs. N= 51 %</b>	<b>Total N= 752 %</b>
<b>Follow-up %</b>	<b>No attendance</b>	1.9	0	0	1.3
	<b>1 control</b>	6.4	3.2	5.9	5.6
	<b>2 controls&lt;6 months</b>	6.0	7.6	3.9	6.3
	<b>2 controls&gt;24 months</b>	6.8	5.9	7.8	6.6
	<b>2 controls 3-24 months</b>	78.9	83.2	82.4	80.2
<b>Total</b>		100	100	100	100

8.4 Table 4: Residual disease at 24, 42 and 78 months of follow-up

	<b>Status 24 months</b> N=752 %	<b>Status 42 months</b> N=752 %	<b>Status 78 months</b> N=752 %
<b>No control</b>	1.3	1.3	1.3
<b>Incomplete follow-up</b>	26.1	14.8	12.0
<b>CIN2</b>	2.1	2.3	2.5
<b>CIN3</b>	2.9	3.2	3.2
<b>Residual squamous CC</b>			0.1
<b>Back to screening</b>	67.6	78.5	80.9
<b>Total</b>	100	100	100

## Figures

Figure 1: Flow-chart from national guidelines (2005) for follow-up of low-grade dysplastic lesions and use of HPV test in secondary screening



(4)

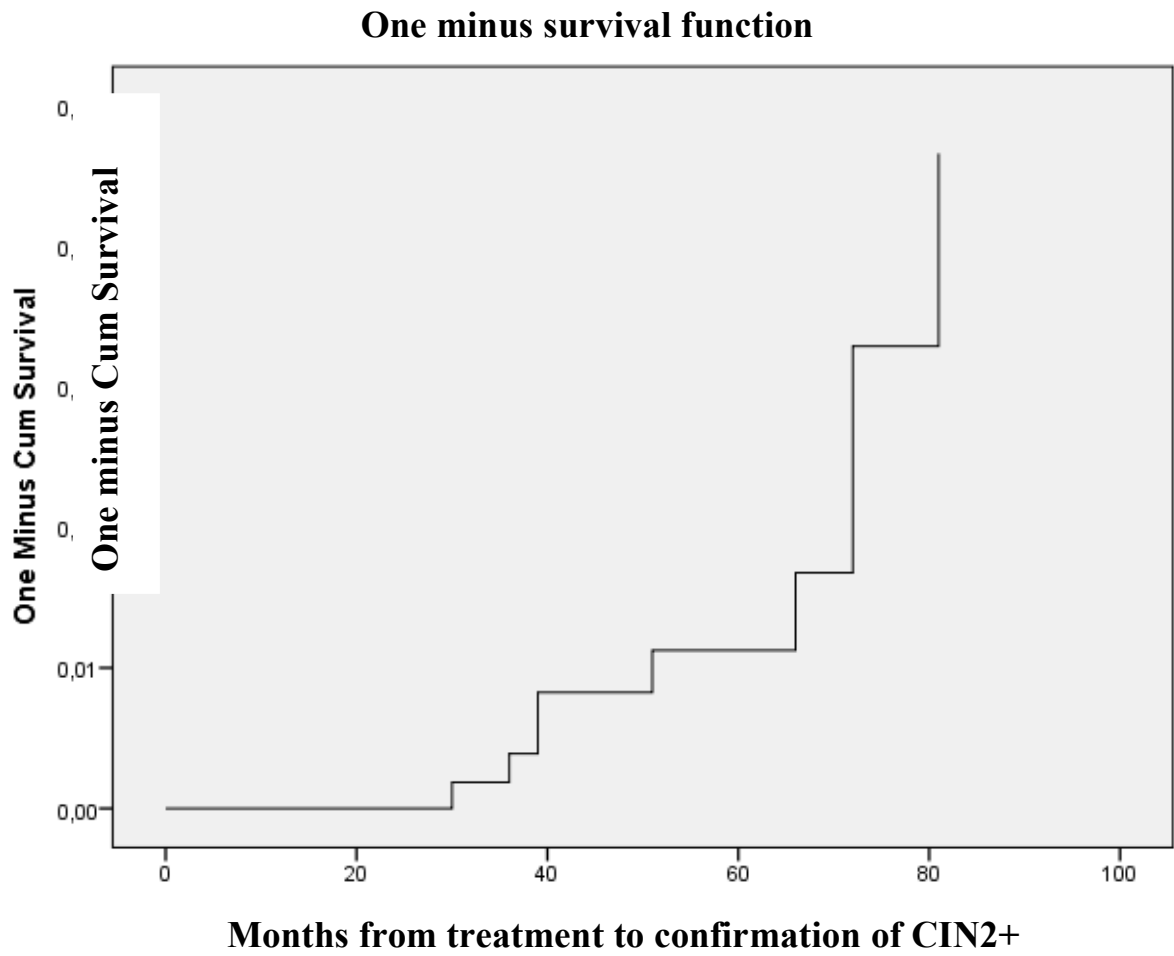
Figure 2: Selection of study population

<b>Reaction for exclusion</b>	<b>Treatment 01.01.2006 - 31.12.2011</b>	
	n	N
		947
Treatment for cervical cancer before conization	0	
Conization before 01.01.06	21	
Hysterectomy/uterus amputation before conization	14	
No conization	4	
		908
CC in biopsy before conization	6	
Three conizations	6	
Two conizations	44	
One conization		852
Age 17-24 yrs.	66	
Age 70-84 yrs.	11	
		775
Squamous carcinoma in cone	18	
Adenocarcinoma in cone	2	
		755
Hysterectomy directly after conization	3	
<b>Study population</b>		<b>752</b>

Figure 3: Compliance to follow-up guidelines after conservative treatment of CIN

	<b>Evaluation of compliance</b>
<b>No follow-up</b>	Unsatisfactory
<b>Control &lt; 3 months</b> <b>0-1 additional controls 3-24 months</b> <b>≥ 2 controls 3-24 months</b>	Unsatisfactory <b>Satisfactory</b>
<b>Control 3-24 months</b> <b>1 control 3-24 months</b> <b>≥ 2 controls 3-24 months</b>	Unsatisfactory <b>Satisfactory</b>
<b>Control(s) &gt; 24 months</b>	Unsatisfactory
<b>Directly to biopsy</b>	<b>Satisfactory (if indicated)</b>

Figure 4: Cumulative incidence of recurrent CIN2+ during follow-up



## 9 GRADE-evaluation

Referanse: Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M, et al. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2007;133(2):227-31.			Studiedesign Pasientserie (Case-serie)																																																																																					
			Dokumentasjonsnivå	III																																																																																				
			GRADE	☺☺																																																																																				
Formål	Materiale og metode	Resultater		Diskusjon/kommentarer																																																																																				
Å vurdere hyppigheten av og faktorer assosiert med manglende/ ufullstendig oppfølging blant pasienter behandlet for CIN2-3.	<p><b>Studiedesign:</b> Pasientserie</p> <p><b>Rekruttering deltakere:</b> Retrospektiv identifisering av kvinner</p> <p><b>Inklusjon:</b> 25-64 år ved behandling, histologisk bekreftet CIN2/3 i biopsi/ kon, konservativ behandling, ikke gravid, HIV negativ. Beh mellom 1996-2000.</p> <p><b>Eksklusjon:</b> Manglende data, brudd i oppfølging (død, flytting, svangerskap, rebeh. Uten CIN osv), oppfølging &lt; 27 mnd</p> <p><b>Studiepopulasjon:</b> n=1560</p> <p><b>Oppfølging:</b> 1 tidlig post-operativ kontroll etterfulgt av 4 kontroller med pap og kolposkopi ved 6, 12, 18 og 24 mnd etter behandling.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Logistisk regresjon ga estimert OR for sannsynligheten for manglende/ ufullstendig/ godkjent oppfølging.</p> <p><b>Definisjoner oppfølging</b> - 4 kontroller &lt; 27 mnd = Godkjent oppfølging - 1-3 kontroller &lt; 27 mnd= ufullstendig oppfølging - 0 kontroller &lt; 27 mnd= lost to follow up - Tidlig postoperativ kontroll ble ikke inkludert</p> <p><b>Persisterende sykdom:</b> Pap diagnose av SIL eller histologisk diagnose av CIN innen 27 mnd.</p>	<p>Blant 1560 studiedeltakere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 326 (21 %) lost to follow up</li> <li>- 678 (43 %) ufullstendig oppfølging</li> <li>- 352 (23 %) god oppfølging med helbredelse som utfall (4 neg kontroller)</li> <li>- 204 (13 %) god oppfølging med persisterende sykdom som utfall</li> </ul> <p>Sannsynlighet for ingen eller ufullstendig oppfølging var større for kvinner bosatt i urbane distrikter, behandling privat (vs. screeningssentre), synlig transformasjonssone på pre-behandling kolposkopi, behandling med kald kniv/ lokal destruksjon (vs. loop diatermi eksisjon), positiv reseksjonsrand eller manglende info om rand. Ingen signifikant assosiasjon mellom alder og manglende/ ufullstendig oppfølging etter LLETZ.</p> <p>Tabell 2- Factors associated with follow up outcome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N (%)</th> <th>OR 0 vs. 4</th> <th>OR 1-3 vs 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Distrikt</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Non-urban (stor)</td> <td>1050 (67)</td> <td>1,00 (ref)</td> <td>1,00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>  Non-urban (liten)</td> <td>311 (20)</td> <td>1,01 (0,65-1,57)</td> <td>0,53 (0,36-0,77)*</td> </tr> <tr> <td>  Urban</td> <td>199 (13)</td> <td>6,75 (3,58-12,74)*</td> <td>3,71 (2,07-6,67)*</td> </tr> <tr> <td>Behandlingssted</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Screeningssenter</td> <td>433 (28)</td> <td>1,00 (ref)</td> <td>1,00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>  Offentlig</td> <td>893 (57)</td> <td>0,80 (0,49-1,31)</td> <td>0,81 (0,54-1,21)</td> </tr> <tr> <td>  Privat</td> <td>234 (15)</td> <td>8,84 (4,48-17,46)*</td> <td>2,67 (1,40-5,11)*</td> </tr> <tr> <td>Transformasjonssone</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Synlig</td> <td>1128 (72)</td> <td>1,00 (ref)</td> <td>1,00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>  Ikke synlig</td> <td>432 (28)</td> <td>0,54 (0,37-0,79)*</td> <td>0,47 (0,34-0,64)*</td> </tr> <tr> <td>Type behandling</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Loop excision</td> <td>1002 (64)</td> <td>1,00 (ref)</td> <td>1,00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>  Kald kniv</td> <td>404 (26)</td> <td>3,62 (2,35-5,59)*</td> <td>2,95 (2,03-4,29)*</td> </tr> <tr> <td>  Laser</td> <td>54 (3)</td> <td>2,67 (1,01-7,05)*</td> <td>2,32 (0,97-5,58)</td> </tr> <tr> <td>  Lokal destruktiv</td> <td>100 (6)</td> <td>2,94 (1,35-6,42)*</td> <td>2,04 (1,00- 4,17)*</td> </tr> <tr> <td>Reseksjonsrand</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Negativ</td> <td>646 (41)</td> <td>1,00 (ref)</td> <td>1,00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>  Positiv</td> <td>250 (16)</td> <td>1,83 (1,11-2,99)*</td> <td>1,13 (0,77-1,67)</td> </tr> <tr> <td>  Ukjent</td> <td>664 (43)</td> <td>1,63 (1,03-2,57)*</td> <td>1,04 (0,71-1,53)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Signifikant (P &lt; 0,05)</p>			N (%)	OR 0 vs. 4	OR 1-3 vs 4	Distrikt				Non-urban (stor)	1050 (67)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	Non-urban (liten)	311 (20)	1,01 (0,65-1,57)	0,53 (0,36-0,77)*	Urban	199 (13)	6,75 (3,58-12,74)*	3,71 (2,07-6,67)*	Behandlingssted				Screeningssenter	433 (28)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	Offentlig	893 (57)	0,80 (0,49-1,31)	0,81 (0,54-1,21)	Privat	234 (15)	8,84 (4,48-17,46)*	2,67 (1,40-5,11)*	Transformasjonssone				Synlig	1128 (72)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	Ikke synlig	432 (28)	0,54 (0,37-0,79)*	0,47 (0,34-0,64)*	Type behandling				Loop excision	1002 (64)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	Kald kniv	404 (26)	3,62 (2,35-5,59)*	2,95 (2,03-4,29)*	Laser	54 (3)	2,67 (1,01-7,05)*	2,32 (0,97-5,58)	Lokal destruktiv	100 (6)	2,94 (1,35-6,42)*	2,04 (1,00- 4,17)*	Reseksjonsrand				Negativ	646 (41)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	Positiv	250 (16)	1,83 (1,11-2,99)*	1,13 (0,77-1,67)	Ukjent	664 (43)	1,63 (1,03-2,57)*	1,04 (0,71-1,53)	<p><b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b></p> <p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b></p> <p>Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b></p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b></p> <p>Er svarprosenten høy nok? <b>Compliance er utfallet. 21 % lost to follow-up.</b></p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, alle var behandlet for CIN2/3</b></p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, to år pluss en 3 mnd margin (=27 mnd totalt). 27-mnd oppfølging var krav for inklusjon.</b></p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, kvinnens oppfølgingsmønster ble sammenlignet mot et bestemt krav på 4 kontroller ilt 27 mnd.</b></p> <p>Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? <b>Ikke relevant</b></p> <p>Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b></p> <p><b>Styrker:</b> Frafallsanalyse er utført. Stor studiepopulasjon. Det er vurdert mange faktorer som påvirker etterlevelse. Tydelige definisjoner på hva som er godkjent, ufullstendig og manglende oppfølging.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ulik oppfølging sammenlignet med Norge. Studien sier ingenting om etterlevelse etter 27 mnd etter behandlingen. Retrospektivt design gir risiko for manglende data.</p>
	N (%)	OR 0 vs. 4	OR 1-3 vs 4																																																																																					
Distrikt																																																																																								
Non-urban (stor)	1050 (67)	1,00 (ref)	1,00 (ref)																																																																																					
Non-urban (liten)	311 (20)	1,01 (0,65-1,57)	0,53 (0,36-0,77)*																																																																																					
Urban	199 (13)	6,75 (3,58-12,74)*	3,71 (2,07-6,67)*																																																																																					
Behandlingssted																																																																																								
Screeningssenter	433 (28)	1,00 (ref)	1,00 (ref)																																																																																					
Offentlig	893 (57)	0,80 (0,49-1,31)	0,81 (0,54-1,21)																																																																																					
Privat	234 (15)	8,84 (4,48-17,46)*	2,67 (1,40-5,11)*																																																																																					
Transformasjonssone																																																																																								
Synlig	1128 (72)	1,00 (ref)	1,00 (ref)																																																																																					
Ikke synlig	432 (28)	0,54 (0,37-0,79)*	0,47 (0,34-0,64)*																																																																																					
Type behandling																																																																																								
Loop excision	1002 (64)	1,00 (ref)	1,00 (ref)																																																																																					
Kald kniv	404 (26)	3,62 (2,35-5,59)*	2,95 (2,03-4,29)*																																																																																					
Laser	54 (3)	2,67 (1,01-7,05)*	2,32 (0,97-5,58)																																																																																					
Lokal destruktiv	100 (6)	2,94 (1,35-6,42)*	2,04 (1,00- 4,17)*																																																																																					
Reseksjonsrand																																																																																								
Negativ	646 (41)	1,00 (ref)	1,00 (ref)																																																																																					
Positiv	250 (16)	1,83 (1,11-2,99)*	1,13 (0,77-1,67)																																																																																					
Ukjent	664 (43)	1,63 (1,03-2,57)*	1,04 (0,71-1,53)																																																																																					
Konklusjon																																																																																								
Etterlevelse til anbefalte retningslinjer for oppfølging etter behandling var dårlig																																																																																								
Land																																																																																								
Italia																																																																																								
År data innsamling																																																																																								
1995-2003																																																																																								



Referanse: Barken SS, Lyng E, Andersen ES, Rebolj M. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(7):852-7.		Studiedesign Case-serie (pasientserie)																			
		Dokumentasjonsnivå	III																		
		GRADE	☺☺☺																		
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																		
Vurdere etterlevelse til årlig oppfølging blant kvinner behandlet for CIN i Danmark.	<b>Studiedesign:</b> Prospektiv registerstudie (Pasientserie) <b>Rekruttering deltakere:</b> Informasjon om kvinnene ble innhentet fra ulike registre. <b>Inklusjon:</b> Alle kvinner behandlet for CIN mellom 1996-2007. <b>Eksklusjon:</b> Konisering før 1996, andre- og fler- gangs koniseringer, < 15 og > 84 år, kreft, konisering 2002- 2007 med neg histologi, under 80 dager oppfølging <b>Studiepopulasjon:</b> n=45984 <b>Oppfølging:</b> Kvinner ble fulgt fra 80 dager etter behandling til 2007. Ble anbefalt årlig celleprøve i minst 5 år. <b>Effektmål/ materiale:</b> Kumulativ andel med godkjent etterlevelse ble målt med 15 mnd intervaller over minst 5 år (til 2007). <b>Statistiske metoder:</b> Logistisk regresjon (OR) for å finne godkjent etterlevelse i 5 år vs ikke godkjent etterlevelse. <b>Definisjoner:</b> <u>Godkjent etterlevelse:</u> Minst en pap/ biopsi hver 15 mnd. intervall. <u>Lost to follow-up:</u> Kvinner som går glipp av en anbefalt test.	Tabell 3- Danske kvinner behandlet med konisering som fulgte anbefalte retningslinjer for oppfølging (1 pap/ biopsi per 15 mnd) <table border="1"><thead><tr><th>Intervall etter behandling</th><th>Kumulativ andel med godkjent etterlevelse, %</th></tr></thead><tbody><tr><td>80 dager til &lt; 15 mnd</td><td>90</td></tr><tr><td>15 mnd til &lt; 30 mnd</td><td>70</td></tr><tr><td>30 mnd til &lt; 45 mnd</td><td>53</td></tr><tr><td>45 mnd til &lt; 60 mnd (5 år)</td><td>40</td></tr><tr><td>60 mnd til &lt; 75 mnd</td><td>30</td></tr><tr><td>75 mnd til &lt; 90 mnd</td><td>20</td></tr><tr><td>90 mnd til &lt; 105 mnd</td><td>14</td></tr><tr><td>105 mnd til &lt; 120 mnd (10 år)</td><td>10</td></tr></tbody></table> <p>Ila de første 15 mnd etter behandling møtte 90 % av kvinner til minst en kontroll. Etterlevelse ble gradvis redusert. 40 % hadde adekvat oppfølging i 5 år (60 mnd) og 10 % ble årlig fulgt i 10 år (120 mnd).</p> <p><u>Faktorer som påvirket etterlevelse:</u> - Med unntak av kvinner ≥ 60 år, økte etterlevelsen med alder. Justert OR for kvinner 50-59 år vs 30-39 år 1,18 (95 % CI 1,06- 1,31) - Etterlevelse var bedre blant kvinner behandlet for CIN2-3 sammenlignet med de som ble behandlet for CIN1. Justert OR for CIN 1 vs CIN3 0,79 (95 % CI 0,71-0,88). - Etterlevelse var særlig lav blant kvinner som ikke hadde tilgjengelig vevsprøve når koniseringen ble gjort. Justert OR sammenlignet med bekreftet CIN3 0,53 (95 % CI 0,48-0,59).</p> <p>Dersom man tar hensyn til kvinner som ble testet uregelmessig over lengre intervaller enn 15 mnd, ser man at andelen kvinner som møtte til kontroll hver 30. mnd (istedenfor hver 15.) var 78 % ıla de 5 første årene etter behandlingen. Men til tross for utvidelse av intervallet var det fortsatt 20 % som ikke ble fulgt optimalt etter behandling.</p>	Intervall etter behandling	Kumulativ andel med godkjent etterlevelse, %	80 dager til < 15 mnd	90	15 mnd til < 30 mnd	70	30 mnd til < 45 mnd	53	45 mnd til < 60 mnd (5 år)	40	60 mnd til < 75 mnd	30	75 mnd til < 90 mnd	20	90 mnd til < 105 mnd	14	105 mnd til < 120 mnd (10 år)	10	<b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, 45984 kvinner</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Alle var behandlet for CIN i ulike grader. 2/3 var behandlet for CIN3, noen hadde CIN2 og CIN1 mens andre hadde «missing diagnosis».</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, opptil 10 år.</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, alle varianter av oppfølging som ikke stemte overens med kravet på 1 pap/ biopsi innenfor hvert 15. mnd intervall ble regnet som «lost to follow up».</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <b>Ikke relevant</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b> <b>Styrker:</b> Stor studiepopulasjon, lang oppfølgingstid, inkluderte alle koniseringer ıla en 12 års periode, funn av dårlig etterlevelse stemmer overens med andre studier <b>Svakheter:</b> Forskjellig kontrollrutiner sammenlignet med Norge (årlig pap i minst 5 år), datasettet kan inneholde duplikater da informasjon ble innhentet fra mange ulike registre, frafallsanalyse ikke utført
Intervall etter behandling	Kumulativ andel med godkjent etterlevelse, %																				
80 dager til < 15 mnd	90																				
15 mnd til < 30 mnd	70																				
30 mnd til < 45 mnd	53																				
45 mnd til < 60 mnd (5 år)	40																				
60 mnd til < 75 mnd	30																				
75 mnd til < 90 mnd	20																				
90 mnd til < 105 mnd	14																				
105 mnd til < 120 mnd (10 år)	10																				
Konklusjon																					
Etterlevelse til oppfølging etter konisering var dårlig i Danmark. Årlige kontroller over 5 år virker lite effektivt. Kortere oppfølging med mer sensitive tester virker attraktivt.																					
Land																					
Danmark																					
År data innsamling																					
1996-2007																					

Referanse: Munro A, Spilsbury K, Leung Y, O'Leary P, Williams V, Codde J, et al. The human papillomavirus Test of Cure: A lesson on compliance with the NHMRC guidelines on screening to prevent cervical cancer. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2015;55(2):185-90.			Studiedesign Case-serie (pasientserie)																																																																				
			Dokumentasjonsnivå	III																																																																			
			GRADE	☺☺																																																																			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																				
Å vurdere etterlevelse til TOC innenfor anbefalte retningslinjer etter behandling for HSIL. Samt å vurdere faktorer hos kvinnen som påvirker etterlevelse til oppfølging.	<p><b>Studiedesign:</b> Pasientserie</p> <p><b>Inklusjon:</b> ≥ 18 år, histologisk bekreftet HSIL (CIN2-3)</p> <p><b>Eksklusjon:</b> Hysterektomi som primær behandling, histologisk bekreftet AIS, CC.</p> <p><b>Studiepopulasjon:</b> n=5194</p> <p><b>Oppfølging:</b> Pap og kolp 4-6 mnd etter behandling, deretter TOC 12 og 24 mnd etter behandling. Minst 27 mnd. Kotest skal utføres årlig til to etterfølgende normale kotester, da retur til rutine screening (2 pap årlig).</p> <p><b>Utfall:</b> Etterlevelse</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Logistisk regresjon, likelihood ratio test, Goodness of fit test,</p> <p><b>Definisjoner</b>  <b>TOC=</b> Celleprøve og HR HPV testing ved 12 og 24 mnd etter behandling.  <b>Kotest=</b> HPV og pap tatt innenfor 60 dager av hverandre  <b>Unormal pap=</b> ≥ LSIL  <b>Persistens=</b> HSIL eller AIS</p>	<p>Blant 5194 kvinner:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1916 (37 %) ble fulgt med årlig pap, aldri tatt HPV (non-starter)</li> <li>- 1296 (25 %) begynte TOC innen riktig tid (9-15 mnd etter beh)</li> <li>- 1978 (38 %) begynte TOC utenfor anbefalte tidsrammer.</li> <li>- 961 (29 %) av de som begynte, fullførte TOC og ble friskmeldt.</li> <li>- 441 (13,5 %) av de som begynte, fullførte TOC men uavklart.</li> </ul> <p>→ 1872 (57,2 %) av de som begynte TOC fullførte ikke</p> <p>Kvinnens demografiske informasjon var signifikant assosiert med TOC iverksettelse, spesielt alder, behandlings-år og sosio-økonomisk status. Kvinner &gt; 35 år hadde bedre etterlevelse sammenlignet med de &lt; 25 år. Bedre compliance jo senere beh. De med høyest sosioøkonomisk status hadde best etterlevelse.</p> <p><u>Tabell 4: Logistisk regresjon og OR for å fullføre TOC innen anbefalte retningslinjer</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OR</th> <th>95 % CI</th> <th>P-verdi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alder</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤24</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>25-34</td> <td>1.1</td> <td>0.9-1.3</td> <td>0.601</td> </tr> <tr> <td>&gt;35</td> <td>1.3</td> <td>1.1-1.6</td> <td><b>0.011</b></td> </tr> <tr> <td><b>År behandling</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2006</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2007</td> <td>0.8</td> <td>0.6-1.1</td> <td>0.109</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>1.1</td> <td>0.9-1.4</td> <td>0.382</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>1.4</td> <td>1.1-1.7</td> <td><b>0.007</b></td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>1.6</td> <td>1.36-2.0</td> <td><b>0.000</b></td> </tr> <tr> <td><b>IRSD</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mest</td> <td>0.7</td> <td>0.5-0.9</td> <td><b>0.017</b></td> </tr> <tr> <td>Mer</td> <td>0.9</td> <td>0.7-1.1</td> <td>0.298</td> </tr> <tr> <td>Middels</td> <td>0.9</td> <td>0.7-1.1</td> <td>0.305</td> </tr> <tr> <td>Mindre</td> <td>0.9</td> <td>0.8-1.1</td> <td>0.423</td> </tr> <tr> <td>Minst</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Ingen persistens etter å ha fullført TOC funnet.</p>		OR	95 % CI	P-verdi	<b>Alder</b>				≤24				25-34	1.1	0.9-1.3	0.601	>35	1.3	1.1-1.6	<b>0.011</b>	<b>År behandling</b>				2006				2007	0.8	0.6-1.1	0.109	2008	1.1	0.9-1.4	0.382	2009	1.4	1.1-1.7	<b>0.007</b>	2010	1.6	1.36-2.0	<b>0.000</b>	<b>IRSD</b>				Mest	0.7	0.5-0.9	<b>0.017</b>	Mer	0.9	0.7-1.1	0.298	Middels	0.9	0.7-1.1	0.305	Mindre	0.9	0.8-1.1	0.423	Minst				<p><b>Case-serie sjekkliste</b></p> <p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b></p> <p>Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b></p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b></p> <p>Er svarprosenten høy nok? <b>Ja. 259 (4,7%) lost to follow-up.</b></p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja alle var behandlet for CIN2-3.</b></p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Tilstrekkelig for å vurdere etterlevelse til TOC, men ikke for å vurdere persistens etter TOC.</b></p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja</b></p> <p>Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? <b>Ikke aktuelt</b></p> <p><b>Styrker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stor studiepopulasjon (n=5194)</li> <li>- Oppfølgingstid på minst 27 mnd gir nok tid til å fange opp de som også er litt forsinket med 2 TOC innen 24 mnd.</li> <li>- Gode definisjoner av hva som kreves for vellykket etterlevelse til oppfølging etter behandling (tabell 2).</li> <li>- Oppført frafall: 259 kvinner «lost to follow-up» pga ingen oppfølging, 61 hysterektomerte, 8 døde. Det er også dokumentert hvor mange som kun møtte til 1 kontroll/test.</li> <li>- Har brukt landsdekkende screening register</li> </ul> <p><b>Svakheter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Genotyping av HPV ikke utført</li> <li>- Ulike behandlingsmetode: 96 % eksisjon, 4 % ablasjon</li> <li>- For kort oppfølging til å vurdere persistens etter TOC</li> <li>- Finner ikke 4 kvinner kvalifisert for TOC</li> </ul>
	OR	95 % CI	P-verdi																																																																				
<b>Alder</b>																																																																							
≤24																																																																							
25-34	1.1	0.9-1.3	0.601																																																																				
>35	1.3	1.1-1.6	<b>0.011</b>																																																																				
<b>År behandling</b>																																																																							
2006																																																																							
2007	0.8	0.6-1.1	0.109																																																																				
2008	1.1	0.9-1.4	0.382																																																																				
2009	1.4	1.1-1.7	<b>0.007</b>																																																																				
2010	1.6	1.36-2.0	<b>0.000</b>																																																																				
<b>IRSD</b>																																																																							
Mest	0.7	0.5-0.9	<b>0.017</b>																																																																				
Mer	0.9	0.7-1.1	0.298																																																																				
Middels	0.9	0.7-1.1	0.305																																																																				
Mindre	0.9	0.8-1.1	0.423																																																																				
Minst																																																																							
Konklusjon																																																																							
En stor andel av australske kvinner begynte ikke (37 %) og fullførte ikke (50 %) TOC etter behandling for HSIL.																																																																							
Land	Australia																																																																						
År data innsamling	2006-2013																																																																						

<b>Referanse:</b> Skjeldestad FE, Hagen B, Lie AK, Isaksen C. Residual and recurrent disease after laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics and gynecology. 1997;90(3):428-33.		Studiedesign Pasientserie (Case-serie)																																																													
		Dokumentasjonsnivå			III																																																										
		GRADE			☺☺☺																																																										
Formål	Materiale og metode	Resultater			Diskusjon/kommentarer																																																										
Å vurdere risiko for persistens/ tilbakefall etter CO <sub>2</sub> -laserkonisering av CIN2-3 i livmorhalsen, for deretter å kunne definere trygge oppfølgingsintervaller etter behandlingen.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Inklusjonskriterier:</b> Beh for CIN2-3 1983-1992. <b>Rekruttering av deltakere:</b> Fra medisinske journaler og patologiregisteret. <b>Eksklusjonskriterier:</b> 55 med invasiv sykdom, 32 med diagnostisk konisering, 152 som ikke var fastboende i fylket under beh/oppfølging. <b>Studiepopulasjon:</b> n=1081 <b>Utfall:</b> Resterende sykdom/tilbakefall bekreftet histologisk (CIN2-3) innen 31.01.1996. <b>Oppfølging:</b> 2 kontroller innen 12 mnd, deretter årlig. Lik oppfølging ved fri/ ufri reseksjonsrand. <b>Statistiske metoder:</b> SPSS, X <sup>2</sup> - statistikk, logistisk regresjon, overlevelsesanalyser, Mann-Whitney test. P < 0,05 signifikant. <b>Definisjoner:</b> <b>Frisk=</b> Første 2 pap innen 6-12 mnd var normale <b>Resterende sykdom:</b> Første 2 pap innen 6-12 mnd unormal <b>Tilbakefall:</b> Histologisk bekreftet CIN2-3 etter frisk.	Kun 19 av 1081 kvinner (1,8 %) ble «lost to follow-up». <u>Resterende sykdom (residual disease)</u> 28 (2,6 %) kvinner ble ekskludert fra analysen pga ikke møtt til første kontroll, kun hadde en (normal) kontroll eller ble hysterektomert innen 6 mnd etter koniseringen pga andre årsaker enn CIN. 1053 kvinner (97,4 %) ble inkludert i analysen. 20 (1,9 %) av 1081 kvinner hadde resterende sykdom etter konisering. Ingen av 80 kvinner med CIN2 hadde resterende sykdom. 17 (6,9 %) av 245 kvinner med CIN3 og <u>ufri</u> reseksjonsrand samt 3 (0,4 %) av 728 kvinner med CIN3 og <u>fri</u> reseksjonsrand hadde resterende sykdom. 3 krefttilfeller ble diagnostisert. <u>Tilbakefall (recurrent disease)</u> 1033 friskmeldte kvinner (-20 med resterende sykdom) ble inkludert i analysen. Kumulativ insidens av tilbakefall var lav. Kun 19 av 1033 (1,8 %) kvinner ble diagnostisert med tilbakefall histologisk. <b>Tabell 4- Risk of Recurrent Disease</b>	<b>Sjekkliste pasientserie (case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, n= 1081 kvinner. Kun 1,8 % lost to follow up.</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, alle var behandlet for CIN2-3.</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, oppfølging 3-13 år gir mulighet for å kartlegge resterende sykdom og tilbakefall.</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, histologisk undersøkelse av biopsi.</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktors fordeling beskrevet? <b>Kun en serie</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b> <b>Styrker</b> - Lang oppfølgingstid og stor studiepopulasjon - Skiller mellom resterende sykdom og tilbakefall - Har vurdert mange konfunderende faktorer som alder, paritet, tidligere behandling av CIN, tidsperiode av behandling, CIN-grad og reseksjonsrand - Redegjort for frafall (1,8 % lost to follow-up) <b>Svakheter</b> - Noen av kvinnene ble konisert flere ganger ilt studie-perioden. Hvordan ble dette tatt hensyn til? - Første kontroll 3-4 mnd etter konisering tidlig pga. reaktive forandringer etter behandlingen. - Lite informasjon om tidligere screeninghistorie - Kvinner med tidligere behandling/ alvorlige celleforandringer ble ikke ekskludert fra analysene																																																												
Konklusjon		Studien anbefaler ulik oppfølging avhengig av rand. Dersom det ikke er resterende sykdom, kan kvinner med fri rand returnere til vanlig screening hvert 3. år. Kvinner med ufri rand anbefales årlig pap første 4år før de kan returnere etter 3 år. Behandlingen viser god langtidseffekt.																																																													
Land		Norge																																																													
År data innsamling	1983-1996																																																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variabler</th> <th></th> <th>Antall kvinner (n=1033)</th> <th>Antall tilbakefall (n=19)</th> <th>Justert OR</th> <th>95 % CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Alder</td> <td>≤ 34</td> <td>582</td> <td>10</td> <td>1,3</td> <td>0. 5-3. 6</td> </tr> <tr> <td>≥35</td> <td>451</td> <td>9</td> <td>1,0</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Paritet</td> <td>0-1</td> <td>408</td> <td>10</td> <td>1,5</td> <td>0.6- 3.8</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>599</td> <td>9</td> <td>1,0</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tidl beh</td> <td>Ja</td> <td>36</td> <td>2</td> <td>3,3</td> <td>0. 7- 14.7</td> </tr> <tr> <td>Nei</td> <td>997</td> <td>17</td> <td>1,0</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CIN- grad</td> <td>CIN 2</td> <td>80</td> <td>2</td> <td>1,0</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td>CIN 3</td> <td>953</td> <td>17</td> <td>0,7</td> <td>0. 2- 3.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rand</td> <td>Fri</td> <td>788</td> <td>10</td> <td>1,0</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td>Ufri</td> <td>245</td> <td>9</td> <td>3,0</td> <td>1. 2- 7.5</td> </tr> </tbody> </table>	Variabler		Antall kvinner (n=1033)	Antall tilbakefall (n=19)	Justert OR	95 % CI	Alder	≤ 34	582	10	1,3	0. 5-3. 6	≥35	451	9	1,0	Ref	Paritet	0-1	408	10	1,5	0.6- 3.8	≥2	599	9	1,0	Ref	Tidl beh	Ja	36	2	3,3	0. 7- 14.7	Nei	997	17	1,0	Ref	CIN- grad	CIN 2	80	2	1,0	Ref	CIN 3	953	17	0,7	0. 2- 3.0	Rand	Fri	788	10	1,0	Ref	Ufri	245	9	3,0	1. 2- 7.5
Variabler		Antall kvinner (n=1033)	Antall tilbakefall (n=19)	Justert OR	95 % CI																																																										
Alder	≤ 34	582	10	1,3	0. 5-3. 6																																																										
	≥35	451	9	1,0	Ref																																																										
Paritet	0-1	408	10	1,5	0.6- 3.8																																																										
	≥2	599	9	1,0	Ref																																																										
Tidl beh	Ja	36	2	3,3	0. 7- 14.7																																																										
	Nei	997	17	1,0	Ref																																																										
CIN- grad	CIN 2	80	2	1,0	Ref																																																										
	CIN 3	953	17	0,7	0. 2- 3.0																																																										
Rand	Fri	788	10	1,0	Ref																																																										
	Ufri	245	9	3,0	1. 2- 7.5																																																										
		Ufri rand var signifikant assosiert med resterende sykdom (OR 18,1) og tilbakefall (justert OR 3,0) sammenlignet med fri reseksjonsrand, men kun 10 % av kvinner med ufri rand hadde resterende sykdom/tilbakefall. Ingen signifikant sammenheng mellom tilbakefall og alder, tidligere barn, tidligere behandling av CIN og histologi (CIN-grad).																																																													

<b>Referanse:</b> Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby B, Zheng B, Milsom I, et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2007;43(12):1849-55.		Studiedesign Case-control																																									
		Dokumentasjonsnivå	IIa																																								
		Anbefaling, GRADE	☺☺☺																																								
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																								
<p>Å undersøke om neg HPV test 6-12 mnd etter beh av CIN2+ reduserer behovet for hyppig langtidsoppfølging.</p>	<p><b>Studiedesign:</b> Case-control  <b>Rekruttering av deltakere:</b> Database med tidligere celleprøver og biopsier  <b>Inklusjonskriterier:</b> Beh for CIN2+ ila 1983-2000 med minst 2 cyt 3-24 mnd etter behandling.  <b>Kasus:</b> Tilbakefall av CIN2+ &gt;2 år etter behandling.  <b>Kontroll:</b> To kvinner med 2 neg kontroller matchet med hver kasus dersom lik alder, ikke hysterektomert (før tilbakefall av CIN2+ i kasus), ikke høygradig dysplasi innen 2002, celleprøve innen 12 mnd av tilbakefallet hos kasus.  <b>Eksklusjonskriterier:</b> Resterende sykdom (CIN2+) innen 2 år etter behandling  <b>Studiepopulasjon n=567</b>  Kasus n= 189  Kontrollgruppe n= 378  <b>Oppfølging:</b> To arkiverte celleprøver tatt 3-24 mnd etter beh ble hentet ut og HPV-testet (HPV-pos=eksponeringen).  <b>Statistiske metoder</b>  Logistisk regresjon, X<sup>2</sup>-test, Fisher exact test, Mantel-Haenzels utvidet test</p>	<p>24 % (45/189) av kasus og 12 % (44/378) av kontroller var HPV-positive i minst en av de to celleprøvene. OR for tilbakefall dersom en/ begge HPV-testene var positive var 2,5 (1,6-3,8). HPV pos ved både 6 – og 12 mnd var vanligere blant kasus enn kontroller.  <b>Tabell 3: HPV-status etter behandling</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kasus n (%)</th> <th>Kontroll n (%)</th> <th>P-verdi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HPV pos 1 cyt</td> <td>45/ 189 (23,8)</td> <td>44/ 378 (11,6)</td> <td>p &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>HPV pos 2 cyt</td> <td>13/ 181 (7,2)</td> <td>10/ 369 (2,7)</td> <td>p &lt; 0,01</td> </tr> <tr> <td>HPV neg 1. / pos 2.</td> <td>14/ 181 (8,7)</td> <td>10/ 369 (2,7)</td> <td>p &lt; 0,01</td> </tr> <tr> <td>HPV pos 1. / neg 2.</td> <td>17/ 181 (9,4)</td> <td>23/ 369 (6,2)</td> <td>Ns</td> </tr> <tr> <td>HPV type funnet</td> <td>34/ 189 (18)</td> <td>31/ 378 (8,2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Andel av HPV pos</td> <td>34/ 45 (76)</td> <td>31/ 44 (70)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ulike HPV typer</td> <td>2/ 181 (1,1)</td> <td>1/ 369 (0,3)</td> <td>Ns</td> </tr> <tr> <td>Samme HPV-typer</td> <td>8/ 181 (4,4)</td> <td>4/ 369 (1,1)</td> <td>p= 0,02</td> </tr> <tr> <td>Andel HPV pos begge</td> <td>8/13 (61)</td> <td>4/10 (40)</td> <td>Ns</td> </tr> </tbody> </table> <p>Høyere andel kasus pådro seg en ny HPV-infeksjon (re-infeksjon) mellom 6-12 mnd sammenlignet med kontrollgruppen.</p> <p>28 kvinner ble diagnostisert med invasiv livmorhalskreft. Kun 4 av 28 var HPV pos i noen av HPV testene tatt innen 2 år etter behandlingen.</p> <p>76 % av kvinner som utviklet høygradig dysplasi eller kreft etter behandlingen (kasus) hadde negativ HPV-status etter behandlingen. Kvinner med neg HPV etter behandling hadde dermed fortsatt høy risiko for å utvikle CIN2+ over 2 år etter behandling.</p>		Kasus n (%)	Kontroll n (%)	P-verdi	HPV pos 1 cyt	45/ 189 (23,8)	44/ 378 (11,6)	p <0,001	HPV pos 2 cyt	13/ 181 (7,2)	10/ 369 (2,7)	p < 0,01	HPV neg 1. / pos 2.	14/ 181 (8,7)	10/ 369 (2,7)	p < 0,01	HPV pos 1. / neg 2.	17/ 181 (9,4)	23/ 369 (6,2)	Ns	HPV type funnet	34/ 189 (18)	31/ 378 (8,2)		Andel av HPV pos	34/ 45 (76)	31/ 44 (70)		Ulike HPV typer	2/ 181 (1,1)	1/ 369 (0,3)	Ns	Samme HPV-typer	8/ 181 (4,4)	4/ 369 (1,1)	p= 0,02	Andel HPV pos begge	8/13 (61)	4/10 (40)	Ns	<p><b>Sjekkliste case-control</b>  Var kasus- og kontrollgruppe hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? <b>Ja</b>  Er gruppene (kasus og kontroll) sammenlignbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer? <b>Ja</b>  Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/ eller diagnosen validert? <b>Ja, hist bekreftet CIN2+</b>  Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden? <b>Usikker. Kontrollgruppen har nok ikke negativ biopsi som avkrefter tilbakefall, men de har sannsynligvis ingen unormal celleprøve som gir indikasjon for biopsi. Ikke beskrevet i studien.</b>  Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/ eller analyse? <b>Ja</b>  Er eksponering for fare/ skade/ tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen? <b>Ja, med celleprøve, HPV-DNA test og evt. biopsi</b>  Var den som målte eksposisjonen blindet mht hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det evt noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)? <b>Nei</b>  Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper? <b>Ikke relevant. Nokså stor studiepopulasjon. Styrker</b>  - Høyt antall kvinner med tilbakefall  - Lang oppfølgingstid (gjennomsnittlig 14,6 år)  - Ekskluderer resterende sykdom (CIN2+ innen 2 år)  - Ekstern ekspert har vurdert 100 celleprøver  <b>Svakheter</b>  - Stolte på originale histologiske diagnoser  - Ikke ekskludert 17 kvinner (3 %) som ikke hadde 2 tilgjengelige celleprøver 3- 24 mnd etter behandling.  - Skeptisk til at HPV er tatt på arkiverte celleprøver.  Liten forskjell i HPV-status blant kasus og kontroller kan skyldes lav sensitivitet av HPV-analysen.</p>
	Kasus n (%)	Kontroll n (%)	P-verdi																																								
HPV pos 1 cyt	45/ 189 (23,8)	44/ 378 (11,6)	p <0,001																																								
HPV pos 2 cyt	13/ 181 (7,2)	10/ 369 (2,7)	p < 0,01																																								
HPV neg 1. / pos 2.	14/ 181 (8,7)	10/ 369 (2,7)	p < 0,01																																								
HPV pos 1. / neg 2.	17/ 181 (9,4)	23/ 369 (6,2)	Ns																																								
HPV type funnet	34/ 189 (18)	31/ 378 (8,2)																																									
Andel av HPV pos	34/ 45 (76)	31/ 44 (70)																																									
Ulike HPV typer	2/ 181 (1,1)	1/ 369 (0,3)	Ns																																								
Samme HPV-typer	8/ 181 (4,4)	4/ 369 (1,1)	p= 0,02																																								
Andel HPV pos begge	8/13 (61)	4/10 (40)	Ns																																								
Konklusjon																																											
HPV-status 6-12 måneder etter beh av CIN2+ er av begrenset verdi for utforming av langtidsoppfølging. Studien støtter ikke ulik oppfølging basert på HPV-status innen 24 mnd etter behandling av CIN2 og CIN 3.																																											
Land																																											
Sverige																																											
År data innsamling																																											
1983-2002																																											

<b>Referanse:</b> van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16(2):615-9.			Studiedesign Pasientserie (Case-serie)		
			Dokumentasjonsnivå	III	
			GRADE	☺☺	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer		
Vurdere langtids-erfaring med behandling av CIN2+ med LLETZ over 22 år samt vurdere forekomst av tilbakefall over 5 år etter behandling.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Rekruttering deltakere:</b> Retrospektiv gjennomgang av alle kvinner som ble behandlet med LLETZ ved en klinikk i Nederland mellom 1981-2001. Bakgrunnsinformasjon ble innhentet fra en elektronisk database. <b>Inklusjon:</b> Histologisk bekreftet CIN2/3, behandlet med LLETZ <b>Eksklusjon:?</b> <b>Studiepopulasjon:</b> n=1696 kvinner <b>Oppfølging:</b> Pap 3, 6, 9, 12 og 24 mnd etter LLETZ. Deretter årlig i 5 år hos fastlegen. Gjennomsnittlig i denne studien 6,5 år. <b>Statistiske metoder:?</b> <b>Definisjoner</b> <u>Resterende sykdom:</u> CIN 2+ < 2 år etter behandling <u>Tilbakefall:</u> CIN 2+ ≥ 2 år etter behandling	Jan 1981- des 2001: 1696 kvinner behandlet med LLETZ for CIN2+. Forholdet mellom CINII/ III var 26 / 74 %. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 78 mnd (6,5 år). 90 % fullførte oppfølging i 1 år, 80 % fullførte oppfølging i 2 år. 361 kvinner ble ikke fulgt i 2 år.  Ytterligere prosedyrer ble utført blant 268 kvinner: 179 re-LLETZ, 48 hysterektomier, 26 biopsier, 11 koniseringer, 4 endocervical curetage. I 147 tilfeller (8,5 %), viste histologi etter den andre prosedyren CIN2+, 3 av disse var kreft. 48 hadde CIN1.  <u>Behandlingssvikt med bekreftet CIN2+ 8,5 %</u> - 80 % (118/ 147) resterende sykdom (≤2 år) - 20 % (29/147) tilbakefall (> 2 år)- Halvparten oppsto > 5 år  Over 50 % av tilfellene av residual/ recurrent CIN2+ (n=147), ble oppdaget innen 4 måneder etter første behandling. Innen 2 år etter behandlingen var 80,3 % av CIN2+-tilfellene oppdaget (=residual). Ytterligere 14 (9,5 %) tilfeller av CIN2+ ble oppdaget 2-5 år etter behandling. 15 (10,2 %) av CIN2+ ble oppdaget over 5 år etter behandling (=recurrence).  Tabell 1: Distribusjon av prosedyrer og unormal histologi	<b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja.</b> <b>Manglet dog eksklusjonskriterier.</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja. 90 % møtte til kontroller første året, 80 % møtte til kontroller andre året.</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, alle ble behandlet for CIN2-3</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, gjennomsnittlig oppfølging på 6,5 år.</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, histologisk bekreftet CIN2+</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <b>Ikke relevant</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja. Retrospektiv og prospektiv.</b>  <b>Styrker:</b> - Det er gjort rede for hvor mange som ble fulgt de første 2 årene. Ingen direkte frafallsanalyse. - Lang oppfølgingstid (gjennomsnittlig 6,5 år) - Stor studiepopulasjon (n=1696) - Resterende sykdom tilbakefall er tydelig definert. <b>Svakheter:</b> - Det er ikke beskrevet hvor mange kvinner som ble fulgt over 2 år etter behandlingen. - Mangler eksklusjonskriterier og hvilke statistiske metoder som er brukt. Virker som det er gjort få analyser.		
Konklusjon					
De fleste tilfeller av residual/ recurrent CIN2+ ble oppdaget innen de første 4 mnd etter behandlingen (=residual). 10 % av tilbakefall oppsto så lenge som over 5 år etter behandling.					
Land					
Nederland					
År data innsamling					
1981-2001					

	Lavgradig		Høygradig		Total
	CIN I	CIN II	CIN III	Kreft	
<b>Biopsi</b>	7	1	7	1	16
<b>Curetage</b>	1	1	2	0	4
<b>Cone biopsy</b>	1	0	6	0	7
<b>Hysterectomy</b>	0	2	11	1	14
<b>Re-LLETZ</b>	39	39	75	1	154
<b>Total</b>	48 (17,9)	43 (16,0)	101 (37,7)	3 (1,1)	195

\* % av 268


<b>Referanse:</b> Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. Lancet Oncology. 2011;12(5):441-50.		Studiedesign Pasientserie (Case-serie)																																					
		Dokumentasjonsnivå	III																																				
		GRADE	☺☺☺																																				
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																				
Å vurdere langtidsforekomst av CIN2+ og CIN3+ etter konisering, samt effektiviteten av nåværende celleprøver i å fange opp CIN2+. Hensikten var også å vurdere om kotesting kan redusere antall nødvendige kontroller etter konisering.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Inklusjon:</b> Kvinner inkludert i 3 studier behandlet (LLETZ/ kald kniv) for CIN2+ juli 1988 - november 2004. <b>Eksklusjon:</b> Ufullstendig data, behandlet for persisterende lav-gradige forandringer <b>Studiepopulasjon:</b> n= 435 <b>Oppfølging:</b> Pap og Hr-HPV ved 6, 12 og 24 mnd. Deretter årlig cyt til 3 neg. <b>Utfall:</b> Kumulativ risiko for CIN2+ etter konisering innen desember 2009. Studien vurderte også risiko for CIN2+ ved 3 påfølgende normale celleprøver og ved 2 negative kotester (6 og 24 mnd). <b>Statistikk:</b> Cox regresjon ga HR, utført med SPSS.	76 (17 %) av 435 kvinnene utviklet CIN 2+. Median tid fra behandling til CIN2+ var 15,5 mnd, som indikerer at mange var resterende sykdom. 54 % av tilfeller oppdaget innen 2 år etter behandling. 5-års risiko for CIN 2+ var <b>16,5 %</b> (CI 13,0-20,7) og 10-års risiko var <b>18,3 %</b> (CI 13,8-24,0). 5-års risiko for CIN3+ var <b>8,6 %</b> (CI 6,0-12,1) og 10 års risiko <b>9,2 %</b> (CI 5,8-14,2). <b>3 påfølgende neg cyt:</b> 5-års risiko for CIN2+ <b>2,9 %</b> (CI 1,2-7,1) og 10 års risiko <b>5,2 %</b> (CI 2,1-12,4). Blant disse var 5-års risiko for CIN3+ <b>0,7 %</b> (CI 0,0-3,9) og 10års risiko for CIN3+ <b>0,7 %</b> (CI 0,0-6,3). <b>2 neg kotest:</b> 5-års risiko for CIN2+ på <b>1,0 %</b> (CI 0,2-4,6) og 10 års risiko på <b>3,6 %</b> (CI 1,1-10,7). 5-års risiko for CIN3+ var <b>0,0 %</b> (CI 0,0-3,0) og 10 års risiko for CIN3+ var <b>0,0 %</b> (CI 0,0-5,3). Kvinner neg for kotesting ved 6 mnd kan trygt returnere etter 24 mnd.  Tabell2- Risiko for utvikling av CIN 2+ og konfunderende faktorer <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-års risiko CIN2+</th> <th>10-års risiko CIN2+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nobbenhuis et al (n=184)</td> <td>20,1 % (14,8-26,8)</td> <td>21,9 % (16,2-28,9)</td> </tr> <tr> <td>Hogewoning et al (n= 78)</td> <td>12,1 % (6,3-22,8)</td> <td>13,8 % (6,2-28,1)</td> </tr> <tr> <td>Bais et al (n=183)</td> <td>11,4 % (6,9-18,2)</td> <td>29,9 % (15,0-50,8)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Alvorlighetsgrad av behandlet lesjon</th> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>9,3 % (4,4-18,5)</td> <td>11,1 % (3,5-29,8)-ns</td> </tr> <tr> <td>CIN3</td> <td>16,7 % (12,9-21,4)</td> <td>19,3 % (14,4-25,4)-ns</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Hr HPV-status ved behandling</th> </tr> <tr> <td>Neg</td> <td>13,4 % (4,6-33,1)</td> <td>13,4 % (1,8-56,8)-ns</td> </tr> <tr> <td>Pos</td> <td>15,5 % (12,0-19,8)</td> <td>18,1 % (13,5-23,8)-ns</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Røyking ved behandling</th> </tr> <tr> <td>&gt; 10 sigaretter/ d</td> <td>27,1 % (17,4-39,6)</td> <td>33,5 % (20,0-50,3)</td> </tr> </tbody> </table> Det var høyere risiko for post-beh CIN2+ ved HPV-16 infeksjon sammenlignet med andre HPV-typer (p=0,2). Blant røykere var det økt risiko for CIN2+ kun dersom kvinnen røykte over 10 sigaretter per dag. Ingen økt risiko for CIN2+ blant kvinner som brukte oral prevensjon, ikke brukte kondom, hadde født, eller hadde > 5 partnere.		5-års risiko CIN2+	10-års risiko CIN2+	Nobbenhuis et al (n=184)	20,1 % (14,8-26,8)	21,9 % (16,2-28,9)	Hogewoning et al (n= 78)	12,1 % (6,3-22,8)	13,8 % (6,2-28,1)	Bais et al (n=183)	11,4 % (6,9-18,2)	29,9 % (15,0-50,8)	Alvorlighetsgrad av behandlet lesjon			CIN2	9,3 % (4,4-18,5)	11,1 % (3,5-29,8)-ns	CIN3	16,7 % (12,9-21,4)	19,3 % (14,4-25,4)-ns	Hr HPV-status ved behandling			Neg	13,4 % (4,6-33,1)	13,4 % (1,8-56,8)-ns	Pos	15,5 % (12,0-19,8)	18,1 % (13,5-23,8)-ns	Røyking ved behandling			> 10 sigaretter/ d	27,1 % (17,4-39,6)	33,5 % (20,0-50,3)	<b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Var det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Nei</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Totalt stor studiepopulasjon, frafallsanalyser ikke utført.</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, alle var behandlet for CIN2+</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, oppfølging 5-21 år</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, histologisk bekreftet CIN2+</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <b>Ja i tabell 1.</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b> <b>Styrker</b> - Lang oppfølgingstid (5-21,5 år) - For kvinner som ikke utviklet CIN2+ innen 24 mnd, ble det estimert risiko for Post 24 mnd CIN (=recurrence). <b>Svakheter</b> - Residual og recurrent CIN2+ slått sammen til «post treatment CIN». De fleste CIN2+ oppsto innen 2 år, altså var dette tilfeller av resterende sykdom. - De tre studiene som ble inkludert kom fra ulike tidsperioder, hadde ulike eksklusjonskriterier og behandlingssteder. I følge forfatteren er dette justert for. - Brede konfidensintervall pga. få deltakere i studien. - Kun 214 av 435 kvinner svarte på spørreskjema om andre risikofaktorer, men de ble antatt å være representative for hele studiepopulasjonen. - Frafallsanalyser ikke utført.
	5-års risiko CIN2+	10-års risiko CIN2+																																					
Nobbenhuis et al (n=184)	20,1 % (14,8-26,8)	21,9 % (16,2-28,9)																																					
Hogewoning et al (n= 78)	12,1 % (6,3-22,8)	13,8 % (6,2-28,1)																																					
Bais et al (n=183)	11,4 % (6,9-18,2)	29,9 % (15,0-50,8)																																					
Alvorlighetsgrad av behandlet lesjon																																							
CIN2	9,3 % (4,4-18,5)	11,1 % (3,5-29,8)-ns																																					
CIN3	16,7 % (12,9-21,4)	19,3 % (14,4-25,4)-ns																																					
Hr HPV-status ved behandling																																							
Neg	13,4 % (4,6-33,1)	13,4 % (1,8-56,8)-ns																																					
Pos	15,5 % (12,0-19,8)	18,1 % (13,5-23,8)-ns																																					
Røyking ved behandling																																							
> 10 sigaretter/ d	27,1 % (17,4-39,6)	33,5 % (20,0-50,3)																																					
Konklusjon																																							
Kvinner med 3 påfølgende normale celleprøver kan returnere til rutine-screening fordi 5-års risiko for CIN2+ er < 3 %. Kvinner med neg kotest ved 6 mnd kan returnere etter 24 mnd. Kvinner med neg kotest ved 6- og 24 mnd har 5-års CIN2+-risiko på 1 %, som ligner kvinner med normal cyt i rutinescreening, retur til rutinescreening.																																							
Land																																							
Nederland																																							
År data innsamling																																							
1988- 2004																																							

Referanse: Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcon JM, Leon L, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2- CIN 3 in a single institution. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;161(1):71-4.			Studiedesign Pasientserie (Case-serie)	
			Dokumentasjonsnivå	III
			GRADE	☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Vurdere betydning av reseksjonsrand for persisterende sykdom/ tilbakefall samt vurdere andre faktorer som Hr-HPV som potensielt kan predikere resterende sykdom/ tilbakefall tidlig.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Inklusjon:</b> Histologisk bekreftet CIN2-3, behandlet med LEEP i 2000-2006 <b>Eksklusjon:</b> ? <b>Studiepopulasjon:</b> n=682 <b>Utfall:</b> Alder, Hr-HPV og reseksjonsrand ble vurdert som mulige prediktorer for behandlingssvikt. <b>Oppfølging:</b> Klinisk undersøkelse, pap, kolposkopi og evt biopsi ved 6- og 12 mnd etter behandling. Deretter hver 6. mnd i to år, deretter årlig. Ved ufri rand ble første kontroll utført 3 mnd etter behandling. <b>Statistiske metoder:</b> SPSS. Student's t-test/ Mann Whitney test, Chi-squared test/Fisher's exact test, logistisk regresjon (OR), p< 0.05 signifikant. <b>Definisjoner</b> <u>Resterende sykdom:</u> Ufri rand og/ eller CIN ved kontroll 3-6 mnd <u>Tilbakefall:</u> Fri rand, normal første kontroll (6 mnd), deretter histologisk bekreftet CIN. <u>Frisk:</u> To påfølgende normale pap og normal kolposkopi	Gjennomsnittlig oppfølgingstid 39,9 mnd. 6,6 % (45/ 682) lost to follow up og ble ikke inkludert i analyser av persisterende sykdom/ tilbakefall.  64,7 % (441/ 682) hadde fri reseksjonsrand. 20,1 % (137/ 682) hadde ufri reseksjonsrand – 3 % (4/137) hysterektomert 8,6 % (59/682) hadde usikker reseksjonsrand  Histologisk bekreftet resterende sykdom/ tilbakefall hos 13,9 % (88/637). 77,3 % (68/88) utviklet CIN1, 22,7 % (20/88) utviklet CIN2+ (total andel med resterende sykdom/ tilbakefall av CIN2+ 20/ 637= 3,1 %). Ingen signifikant sammenheng mellom alder og resterende sykdom/ tilbakefall. De med høygradig resterende sykdom/ tilbakefall var gj.sn. 6 år eldre enn de med lavgradig resterende sykdom/ tilbakefall (p=0,058, ns).  Signifikant sammenheng mellom reseksjonsrand og risiko for resterende sykdom/ tilbakefall. 24,8 % (34/137) med ufri rand og 11,1 % (49/441) med fri rand fikk post-beh CIN (p< 0,0001). Pasienter med høygradig resterende sykdom/ tilbakefall hadde større andel med ufri rand (p> 0,05). 75,2 % med ufri rand hadde ikke resterende sykdom/ tilbakefall. Støtter teori om at reseksjonsrand har begrenset betydning for predikering av beh-svikt.  HC2 pos 6 mnd etter beh hos 85 % av pasienter med CIN2/3 resterende sykdom/ tilbakefall, 35 % ved CIN1 (p=0,003).  Tabell 3- Risiko for resterende sykdom/ tilbakefall	<b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja. Kun 6,6 % lost to follow up</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, behandlet for CIN2-3</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja. 39,9 mnd gjennomsnittlig oppfølging gir mulighet for å påvise resterende sykdom/ tilbakefall men oppfølging burde vært lengre.</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, histologisk bekreftet CIN bekreftet resterende sykdom/ tilbakefall.</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? <b>Ikke relevant</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b> <b>Styrker:</b> - Redegjort for frafall (6,6 % ikke møtt) - Stor studiepopulasjon (n=682) - Definert «residual disease» og «recurrence». <b>Svakheter:</b> - Kort oppfølgingstid (39,9mnd) - Manglende eksklusjonskriterier - «Residual disease» og «recurrence» er slått sammen i analysen, CIN-1 er inkludert i resterende sykdom/ tilbakefall - HC2 kun utført etter 2003. Hr-HPV test ble dermed kun utført hos 439 kvinner.	
Konklusjon				
Den viktigste prognostiske faktoren for persistens/ tilbakefall blant pasienter behandlet med LEEP er ufri reseksjonsrand og persisterende HPV-infeksjoner. Anbefaler vurdering av rand + Hr-HPV test etter behandling.				
Land	Spania			
År data innsamling	2000-2006			

Referanse: Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):405-11.		Studiedesign Pasientserie (Case-serie)																																																																																																					
		Dokumentasjonsnivå	III																																																																																																				
		GRADE	☺☺☺																																																																																																				
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																				
Vurdere betydningen av å teste for Hr- HPV alene, cyt alene og i kombinasjon for å finne CIN2+ innen de to første årene etter konisering.	<p><b>Studiedesign:</b> Pasientserie</p> <p><b>Rekruttering:</b> Kvinner konisert i 2002-2005 ved 4 danske gynekologiske avdelinger.</p> <p><b>Inklusjon:</b> Konisert, møtt til <math>\geq 2</math> kontroller, HPV og cyt resultater</p> <p><b>Eksklusjon:</b> Manglet personnummer, ikke møtt første kontroll (n=55), manglet HPV (n=5)/ cyt (n=2), rekon (n=4), hysterektomi (n=7), ingen kontroll etter første (n=6)</p> <p><b>Studiepopulasjon:</b> N=588. 419 (71,3 %) fri rand, 126 (21,4 %) ufri rand, 43 (7,3 %) usikker</p> <p><b>Oppfølging:</b> Pap og HPV 4-6 mnd etter beh. Fulgt passivt i to år etter første kontroll via database. Kvinnene var anbefalt årlig pap i 5 år etter beh.</p> <p><b>Definisjon</b> Relapse= CIN2+ ila 2 år etter første kontroll.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Chi-square, Fisher exact test</p>	<p>Ved første kontroll etter konisering (median tid 3,4 mnd) hadde 20,4 % pos Hr-HPV test og 17,2 % <math>\geq</math>ASC-US i celleprøve. 2-års insidens av histologisk bekreftet CIN2+ etter konisering var 3,6 % (n=21). Median tid fra konisering til relapse var 8,4 mnd (1,8-27,3 mnd). Kvinner med relapse var eldre (ikke signifikant). Kon histologi hadde ikke betydning for relapse (bortsett fra kreft). Risiko for relapse signifikant lavere for kvinner med fri rand (P= 0,003-0,05). Risiko for relapse høyere hvis HPV pos ved 1. kontroll (p&lt; 0,001) og cyt pos (<math>\geq</math> ASC-US) ved 1. kontroll (p&lt; 0,001). Alle tilfeller bortsett fra ett oppsto i HPV-pos gruppen. Sens for CIN2+ innen 2 år etter konisering var 81,0 % for pos cyt (ASC-US +), 95,2 % for HPV test og kotest ved 3-4 mnd. Spes var høyere for pos cytologi (85,2 %) enn HPV test (82,4 %) og mye høyere enn kotest (73,2 %). PPV for cyt (16,8 %) og HPV (16,7 %) var lik, lavere for kotest (11,6 %). NPV høy for cyt (99,2 %) og HPV (99,8 %) og dermed også kotesting (99,8 %). Trygg retur til rutinescreening krever en test med høy NPV.</p> <p>Tabell 1: Karakteristika og tilbakefall av CIN2+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ingen relapse, n=567</th> <th>Relapse, n= 21</th> <th>%</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median alder</td> <td>30,5</td> <td>35,4</td> <td></td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>Kon histologi</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>  Normal</td> <td>45</td> <td>1</td> <td>2,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CIN1</td> <td>52</td> <td>2</td> <td>3,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CIN2</td> <td>102</td> <td>5</td> <td>4,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CIN3</td> <td>365</td> <td>12</td> <td>3,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Kreft</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reseksjonsand</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>  Neg</td> <td>410</td> <td>9</td> <td>2,1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Pos</td> <td>119</td> <td>7</td> <td>5,6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Usikker</td> <td>38</td> <td>5</td> <td>11,9</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>Hr-HPV 1. kontroll</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>  Neg</td> <td>467</td> <td>1</td> <td>0,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Pos</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>16,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Missing</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cyt 1. kontroll</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>  Normal</td> <td>483</td> <td>4</td> <td>0,8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  <math>\geq</math>ASC-US</td> <td>84</td> <td>17</td> <td>16,8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Missing</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Ingen relapse, n=567	Relapse, n= 21	%	p	Median alder	30,5	35,4		0,1	Kon histologi				0,2	Normal	45	1	2,2		CIN1	52	2	3,7		CIN2	102	5	4,7		CIN3	365	12	3,2		Kreft	3	1	25		Reseksjonsand				0,05	Neg	410	9	2,1		Pos	119	7	5,6		Usikker	38	5	11,9	0,003	Hr-HPV 1. kontroll				<0,001	Neg	467	1	0,2		Pos	100	20	16,7		Missing	0	0			Cyt 1. kontroll				<0,001	Normal	483	4	0,8		$\geq$ ASC-US	84	17	16,8		Missing	0	0			<p><b>Sjekkliste pasientserie (Case-serie)</b></p> <p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b></p> <p>Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b></p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b></p> <p>Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, de som ikke møtte til <math>\geq 2</math> kontroller ble ekskludert. 91 % møtte til <math>\geq 2</math> kontroller.</b></p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Alle var behandlet med konisering, men kon viste normal- kreft.</b></p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Burde vært lengre oppf-tid</b></p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, HPV, cytologi, biopsi</b></p> <p>Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? <b>Ikke aktuelt</b></p> <p>Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b></p> <p><b>Styrker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prospektiv design</li> <li>- Fullstendig registrering av outcome</li> <li>- Frafallsanalyse utført</li> </ul> <p><b>Svakheter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kort oppfølgingstid (2 år), finner bare resterende sykdom og ikke tilbakefall.</li> <li>- Brukt ulike koniseringsmetoder: 562 LEEP, 21 nålelektrode, 5 ukjent</li> <li>- Manglet HPV/ cyt resultat hos 62 kvinner (9 %) ved 1. kontroll, hvor 9 fikk relapse</li> <li>- Lav forekomst av relapse kan skyldes inklusjon av CIN1/ normal i baseline kon</li> </ul>
	Ingen relapse, n=567	Relapse, n= 21	%	p																																																																																																			
Median alder	30,5	35,4		0,1																																																																																																			
Kon histologi				0,2																																																																																																			
Normal	45	1	2,2																																																																																																				
CIN1	52	2	3,7																																																																																																				
CIN2	102	5	4,7																																																																																																				
CIN3	365	12	3,2																																																																																																				
Kreft	3	1	25																																																																																																				
Reseksjonsand				0,05																																																																																																			
Neg	410	9	2,1																																																																																																				
Pos	119	7	5,6																																																																																																				
Usikker	38	5	11,9	0,003																																																																																																			
Hr-HPV 1. kontroll				<0,001																																																																																																			
Neg	467	1	0,2																																																																																																				
Pos	100	20	16,7																																																																																																				
Missing	0	0																																																																																																					
Cyt 1. kontroll				<0,001																																																																																																			
Normal	483	4	0,8																																																																																																				
$\geq$ ASC-US	84	17	16,8																																																																																																				
Missing	0	0																																																																																																					
Konklusjon																																																																																																							
HrHPV test 3-4 mnd etter behandling har høyere sensitivitet enn ASC-US + cyt for å finne beh-svikt innen to år. HPV test kan trygt brukes alene som TOC. HPV-testing alene og kotesting har samme sensitivitet for CIN2+ 2 år etter behandling.																																																																																																							
Land																																																																																																							
Danmark																																																																																																							
År data innsamling																																																																																																							
2002-2006																																																																																																							



<b>Referanse:</b> Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstetrics and gynecology. 1998;92(5):737-44.			Studiedesign RCT																																																																																
			Dokumentasjonsnivå	Ib																																																																															
			GRADE	😊😊																																																																															
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																
Å sammenligne komplikasjonsrate og svikt-rate ved kryoterapi, laserfordamping og LEEP i behandling av CIN.	<b>Studiedesign:</b> RCT <b>Rekruttering deltakere:</b> De inkluderte ble randomisert tilfeldig til ulike behandlingsmetoder <b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk bekreftet CIN, prevensjon, neg graviditetstest, neg endocervical curretage, godkjent kolposkopi, samsvarende pap og biopsi. <b>Eksklusjon:</b> < 4 mnd oppf, mistanke om invasiv sykdom, gravide, PID/gyn- infeksjon, tidligere dårlig etterlevelse av retningslinjer <b>Studiepopulasjon:</b> n= 390 <b>Oppfølging:</b> Bekken-us, kolposkopi, pap og evt biopsi ved 1, 4, 8, 12, 16, 20 og 24 mnd. Gj.sn. 16 mnd. (6-37 mnd). <b>Utfall:</b> Komplikasjoner (infeksjon, blødning, stenose), beh-svikt (persisterende sykdom, tilbakefall) <b>Statistiske metoder:</b> SPSS. Pearson x <sup>2</sup> -statistikk, logistisk regresjon, log-rank test og Cox proporsjonal Hazards modell <b>Definisjoner</b> <u>Resterende sykdom:</u> CIN < 6 mnd <u>Tilbakefall:</u> CIN > 6 mnd minst 1 normal pap etter behandling <u>Lost to follow up:</u> Ikke møtt, forsøkt kontaktet x3 → Ekskludert <u>Komplikasjon:</u> 10 % forskjell <u>Svikt:</u> 20 % forskjell	139 beh med kryoterapi, 121 med laser og 130 med LEEP. Ingen signifikant forskjell i komplikasjonsrate, persistens eller tilbakefall mellom behandlings-metodene. Litt høyere (ikke signifikant) total behandlings-sviktrate (persistens + tilbakefall) etter kryoterapi (24 %) enn laser (17 %) og LEEP (16 %). Risiko for <u>persisterende sykdom</u> økt hos kvinner med store lesjoner > 2/3 av cervix (RR 18,9). Risiko for <u>tilbakefall</u> økt hos kvinner ≥ 30 år (RR 2,61), ved HPV 16/ 18 (RR 2,02) og tidligere behandling for CIN (RR 2,60). Tabell 4/5- Logistisk regresjon av risikofaktorer for persisterende/resterende CIN	<b>Sjekkliste RCT</b> Er formålet med studien klart formulert? <b>Ja</b> Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? <b>Ja</b> Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? <b>Nei. Men forfatteren redegjør for lost-to follow up opptil 5 kontroller (20 mnd).</b> Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? <b>Ja, patologer som analyserte prøver i oppfølging etter behandling var blindet for hvilken behandling pasienten hadde fått.</b> Var gruppene like ved starten? <b>Ja, nokså likt antall. Ingen forskjell i alder, grad/ størrelse/ lokalisasjon av lesjon, demografisk karakteristika, HPV-positivitet, historie med tidligere behandling eller røyke-status.</b> Ble gruppene behandlet likt? <b>Nei, deltakerne ble randomisert til ulike behandlingsmetoder</b> Hva er resultatene? <b>Se resultater</b> Kan resultatene overføres til praksis. <b>Ja</b> Ble alle utfallsmål vurdert? <b>Ja</b> Er fordelene verdt ulemper/kostnader? <b>Ja</b> Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/ svekker resultatene? <b>Rater av persistens og tilbakefall stemmer med tidligere litteratur</b> <b>Styrker:</b> RCT, stor studiepopulasjon, lengre oppfølgingstid enn tidligere lignende studier, signifikante resultater <b>Svakheter:</b> Mange «lost to follow up», kun 25 % fulgt i 20 mnd (5 kontroller). Kvinner som tidligere var behandlet for CIN burde sannsynligvis vært ekskludert, brukt andre definisjoner av «residual» og «recurrence».																																																																																
Konklusjon		Studien viser høy suksessrate for alle tre behandlings-metoder. Ingen forskjell i suksessrate var observert mellom de tre studerte metodene.			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Risiko (95 % CI) justert for andre variabler</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Persistence</th> <th>Recurrence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandling</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kryoterapi</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>Laser</td> <td>0,70 (0,19-2,54)</td> <td>0,77 (0,38-1,59)</td> </tr> <tr> <td>LEEP</td> <td>0,50 (0,13-2,00)</td> <td>0,68 (0,34-1,38)</td> </tr> <tr> <td>Diagnose</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CIN1</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>1,60 (0,47- 5,48)</td> <td>1,08 (0,49-2,39)</td> </tr> <tr> <td>CIN3</td> <td>0,16 (0,02-1,17)</td> <td>1,37 (0,62-3,03)</td> </tr> <tr> <td>Lesjonsstørrelse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 1/3</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>1/3-2/3</td> <td>1,80 (0,40-8,0)</td> <td>1,30 (0,59-2,84)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2/3</td> <td>18,91 (3,23-110,6)*</td> <td>1,40 (0,46-4,21)</td> </tr> <tr> <td>Alder</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 25</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>25-29</td> <td>0,12 (0,01-1,31)</td> <td>1,51 (0,71-3,23)</td> </tr> <tr> <td>30+</td> <td>2,32 (0,72-7,50)</td> <td>2,61 (1,28-5,31)*</td> </tr> <tr> <td>HPV 16/ 18 pos</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nei</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>0,38 (0,09-1,63)</td> <td>2,02 (1,08-3,80)*</td> </tr> <tr> <td>Tidligere beh</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nei</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>0,32 (0,04-2,84)</td> <td>2,58 (1,25-5,35)*</td> </tr> <tr> <td>Røyking</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nei</td> <td>Referanse</td> <td>Referanse</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>1,22 (0,39-3,76)</td> <td>1, 13 (0,66-1,94)</td> </tr> </tbody> </table>		Risiko (95 % CI) justert for andre variabler			Persistence	Recurrence	Behandling			Kryoterapi	Referanse	Referanse	Laser	0,70 (0,19-2,54)	0,77 (0,38-1,59)	LEEP	0,50 (0,13-2,00)	0,68 (0,34-1,38)	Diagnose			CIN1	Referanse	Referanse	CIN2	1,60 (0,47- 5,48)	1,08 (0,49-2,39)	CIN3	0,16 (0,02-1,17)	1,37 (0,62-3,03)	Lesjonsstørrelse			< 1/3	Referanse	Referanse	1/3-2/3	1,80 (0,40-8,0)	1,30 (0,59-2,84)	> 2/3	18,91 (3,23-110,6)*	1,40 (0,46-4,21)	Alder			< 25	Referanse	Referanse	25-29	0,12 (0,01-1,31)	1,51 (0,71-3,23)	30+	2,32 (0,72-7,50)	2,61 (1,28-5,31)*	HPV 16/ 18 pos			Nei	Referanse	Referanse	Ja	0,38 (0,09-1,63)	2,02 (1,08-3,80)*	Tidligere beh			Nei	Referanse	Referanse	Ja	0,32 (0,04-2,84)	2,58 (1,25-5,35)*	Røyking			Nei	Referanse	Referanse
	Risiko (95 % CI) justert for andre variabler																																																																																		
	Persistence	Recurrence																																																																																	
Behandling																																																																																			
Kryoterapi	Referanse	Referanse																																																																																	
Laser	0,70 (0,19-2,54)	0,77 (0,38-1,59)																																																																																	
LEEP	0,50 (0,13-2,00)	0,68 (0,34-1,38)																																																																																	
Diagnose																																																																																			
CIN1	Referanse	Referanse																																																																																	
CIN2	1,60 (0,47- 5,48)	1,08 (0,49-2,39)																																																																																	
CIN3	0,16 (0,02-1,17)	1,37 (0,62-3,03)																																																																																	
Lesjonsstørrelse																																																																																			
< 1/3	Referanse	Referanse																																																																																	
1/3-2/3	1,80 (0,40-8,0)	1,30 (0,59-2,84)																																																																																	
> 2/3	18,91 (3,23-110,6)*	1,40 (0,46-4,21)																																																																																	
Alder																																																																																			
< 25	Referanse	Referanse																																																																																	
25-29	0,12 (0,01-1,31)	1,51 (0,71-3,23)																																																																																	
30+	2,32 (0,72-7,50)	2,61 (1,28-5,31)*																																																																																	
HPV 16/ 18 pos																																																																																			
Nei	Referanse	Referanse																																																																																	
Ja	0,38 (0,09-1,63)	2,02 (1,08-3,80)*																																																																																	
Tidligere beh																																																																																			
Nei	Referanse	Referanse																																																																																	
Ja	0,32 (0,04-2,84)	2,58 (1,25-5,35)*																																																																																	
Røyking																																																																																			
Nei	Referanse	Referanse																																																																																	
Ja	1,22 (0,39-3,76)	1, 13 (0,66-1,94)																																																																																	
Land	USA	1992-1994																																																																																	

Referanse: Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, et al. "Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management". J Low Genit Tract Dis. 2013;17:S78-S84.			Design Pasientserie (case-serie)																																															
			Dokumentasjonsnivå	III																																														
			GRADE																																															
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																															
Å vurdere bruk av kotest i oppfølging etter konisering, ved å estimere risiko for post- beh CIN2+ etter 1 eller 2 neg pap/ HPV/ kotest i KPNC.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Metode:</b> Estimerte 5-års risiko for CIN2+ etter beh for 3 ulike oppf-strategier: Pap, HPV, kotest. <b>Rekruttering deltakere:</b> Fra KPNC (Kaiser Permanente Northern California). <b>Inklusjonskriterier:</b> Alle kvinner ≥ 25 år behandlet for CIN2, CIN3 eller AIS i 2003-2010. <b>Eksklusjonskrit:</b> Manglende data, < CIN2/ manglende biopsi, kreftdiagnose, ikke-koniserte, manglende oppfølging etter behandling <b>Studiepopulasjon:</b> n= 3273 kvinner behandlet for CIN2+ <b>Oppfølging:</b> Kotest anbefales ved 6- og 12-18 mnd etter konisering. Etter to neg kotester kan kvinnen returnere til vanlig screening hvert 3. år. <b>Utfall:</b> 5-år risiko for CIN2+ etter behandling. <b>Statistiske metoder</b> Ikke beskrevet.	5-års risiko for CIN2+ etter behandling avhenger både av forutgående screeningsresultat og histologi på konen. Halvparten av CIN2+ og krefttilfeller etter konisering oppsto blant de 28 % med forutgående HSIL+ celleprøve.	<b>Sjekkliste pasientserie (case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja, men KPNC er velscreenet</b> Var det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Nei</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, n=3273</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen <b>Ja, alle var behandlet for CIN2+</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ikke lang nok oppfølgingstid</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, histologi for å bekrefte CIN2+</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? <b>Kun en serie</b> Var registrering av data prospektiv? <b>Ja, historisk</b> <b>Styrker</b> - Stor studiepopulasjon (n=3273 kvinner) - Lang oppf (8 år) – Men ifølge forfatterne kreves lengre oppfølgingstid for å finne antall kotester som gir lav nok CIN2+ risiko for 5-år-return. <b>Svakheter</b> - Mangler definisjon på «recurrent CIN2+» - Få tilfeller av CIN2+ ga usikre risikoestimater - Ikke nok info til å vurdere betydning av alder- alle mellom 25-64 ble slått sammen til en gruppe. - Ingen informasjon om reseksjonsrand - Kvinner med tidligere alvorlige celleforandringer/ behandling ble ikke ekskludert fra analyser - Frafallsanalyse ikke utført - Ifølge forfatter en kohort, men ingen kontrollgruppe																																															
Konklusjon		Kvinner med forutgående AGC/ ASC-H/ HSIL+ og beh for CIN3/ AIS hadde høyere risiko for CIN2+ etter behandling. Ingen test ga lav nok risiko for retur til screening om 5 år. Negative kotester etter behandling ga mer trygghet mot CIN2+ enn Pap/ HPV tester alene.			5- års risiko for CIN2+ etter behandling varierte fra 5 % ved behandlet CIN2 og forutgående HPV +/- ASC-US eller LSIL til 16 % ved behandlet CIN3/AIS og forutgående AGC/ ASC-H/ HSIL+ (p<0,0001). Ved negative tester etter behandlingen, falt risikoen for CIN2+ uavhengig av tidligere screeningresultat eller histologi på konen. En negative kotest (2,4 %) ga lavere CIN2+ risiko enn en neg HPV-test (3,7 %) og 1 neg pap-test (4,2 %). En neg kotest (2,4 %) ga ca samme risiko som 2 neg pap/ HPV-tester (2,7 %).  Risiko ved neg pap/ HPV- alene ga risiko tilsvarende oppfølging etter 6-12 mnd eller mellom 1-3 år. Risiko ved 1 neg kotest (2,4 %) ga risiko tilsvarende oppfølging innen 1-3 år. Risiko ved 2 neg kotester (1,5 %) nærmet seg terskelnivået (0,68 %) som gir oppfølging etter 3 år.																																													
Land	USA	Tabell 2-Risiko for CIN2+ ved ulike oppfølgingsstrategier etter behandling:																																																
År data innsamling	2003-2010	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Retningslinjer basert på pap-alene</th> <th rowspan="2">5-års risiko(%) CIN2+ ved base-line</th> <th colspan="2">Oppfølging Pap – alene</th> <th colspan="2">Oppfølging HPV - alene</th> <th colspan="2">Oppfølging Kotest</th> </tr> <tr> <th>Pap</th> <th>5 års risiko CIN 2+, %</th> <th>HPV</th> <th>5 års risiko CIN 2+, %</th> <th>Kotest</th> <th>5 års risiko CIN 2+, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Kolposkopi</b></td> <td>LSIL 16</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>6-12 mnd</b></td> <td>ASC-US 6,9</td> <td>1 neg</td> <td>4,2</td> <td>1 neg</td> <td>3,7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>1-3 år</b></td> <td></td> <td>2 neg</td> <td>2,7</td> <td>2 neg</td> <td>2,7</td> <td>1 neg</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td><b>3 år</b></td> <td>Pap- 0,68</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2 neg</td> <td>1,5</td> </tr> </tbody> </table>			Retningslinjer basert på pap-alene	5-års risiko(%) CIN2+ ved base-line	Oppfølging Pap – alene		Oppfølging HPV - alene		Oppfølging Kotest		Pap	5 års risiko CIN 2+, %	HPV	5 års risiko CIN 2+, %	Kotest	5 års risiko CIN 2+, %	<b>Kolposkopi</b>	LSIL 16							<b>6-12 mnd</b>	ASC-US 6,9	1 neg	4,2	1 neg	3,7			<b>1-3 år</b>		2 neg	2,7	2 neg	2,7	1 neg	2,4	<b>3 år</b>	Pap- 0,68					2 neg	1,5
Retningslinjer basert på pap-alene	5-års risiko(%) CIN2+ ved base-line	Oppfølging Pap – alene		Oppfølging HPV - alene			Oppfølging Kotest																																											
		Pap	5 års risiko CIN 2+, %	HPV	5 års risiko CIN 2+, %	Kotest	5 års risiko CIN 2+, %																																											
<b>Kolposkopi</b>	LSIL 16																																																	
<b>6-12 mnd</b>	ASC-US 6,9	1 neg	4,2	1 neg	3,7																																													
<b>1-3 år</b>		2 neg	2,7	2 neg	2,7	1 neg	2,4																																											
<b>3 år</b>	Pap- 0,68					2 neg	1,5																																											
		5-års risiko for CIN2+ var alltid høyere, uavhengig av oppfølgingsstrategi, enn terskelnivået som muliggjør oppfølging etter 5-år (0,27 %).																																																

Referanse: Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. Gynecologic Oncology. 2004;93(2):479-83.			Studiedesign Case-serie (pasientserie)													
			Dokumentasjonsnivå	III												
			GRADE	☺☺												
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer													
Å vurdere betydning av reseksjonsrand som prognostisk markør for behandlingssvikt (persistens og tilbakefall) blant kvinner konisert for CIN2 og CIN3.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Rekruttering deltakere:</b> Retrospektiv gjennomgang av journaler. Kald kniv 371 kvinner (81 %), CO2 laser 88 kvinner (19 %). <b>Inklusjon:</b> 18-81 år ved konisering, konisert for CIN 2-3 mellom 1980-1984 <b>Eksklusjon:</b> Hysterektomi umiddelbart etter konisering (n=41). <b>Studiepopulasjon:</b> n= 459. 50 kvinner med CIN2 (10,9 %) og 409 med CIN3 (89,1 %). <b>Oppfølging:</b> Pap/ biopsi, bekkenundersøkelse og kolposkopi. Hver tredje måned første året, deretter hver sjettede måned andre og tredje året etter konisering. Deretter årlig i 10 år. <b>Statistiske metoder</b> SAS system for windows 8.0. Chi- square analyse ble brukt med signifikansnivå på 0,05	379 (82,6 %) kvinner hadde fri reseksjonsrand. 80 kvinner (17,4 %) hadde ufri reseksjonsrand. 3 kvinner med CIN2 (6 %) og 39 med CIN3 (9,2 %) fikk tilbakefall. Totalt fikk 42 kvinner (9,2 %) tilbakefall.  CIN2: Fri rand 3 (8 %), ufri rand 0 (0 %) CIN3: Fri rand 31 (9 %), ufri rand 8 (11,5 %)	<b>Sjekkliste pasientserie (case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Var det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, n=459</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Ja, alle var behandlet for CIN 2-3</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Ja, oppfølging i 19-23 år</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja, behandlingssvikt var histologisk bekreftet CIN2+</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <b>Kun en serie</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja, retrospektiv og prospektiv</b>  <b>Styrker</b> - Stor studiepopulasjon, n=459 - Lang oppfølgingstid, 19-23 år - Mange variabler er inkludert i analysene. <b>Svakheter</b> - Ingen frafallsanalyse - Ulike koniseringsmetoder - Ingen definisjoner av «recurrence», «relapse» og «residual disease». Det kommer ikke frem i artikkelen om de vurderer tilbakefall eller resterende sykdom. Det virker som de vurderer det totale antallet kvinner med CIN2+ etter konisering. Mange tilfeller oppsto innen 3 år, altså vil mange være resterende sykdom.													
Konklusjon		Kun 10 % av kvinner med ufri reseksjonsrand utviklet tilbakefall. Dette er mye lavere enn hva som er funnet i tidligere litteratur (behandlingssviktrate mellom 22-78 % ved ufri rand).														
Det var ingen signifikant sammenheng mellom reseksjonsrand og behandlingssvikt etter konisering. Fri reseksjonsrand er ikke et positivt prognostisk kriterium for behandlingssvikt.		Det var ingen signifikant sammenheng mellom reseksjonsrand og tilbakefall (P=0,7). Variabler som CIN gruppe, kirurgisk prosedyre, alder ved sykdom, alder ved- og antall år til tilbakefall var ikke signifikant assosiert med forekomst av tilbakefall.														
Land		Ingen signifikant forskjell mellom tilbakefall i lasergruppen (6,7 %) sammenlignet med kald-kniv gruppen (9,7 %).														
Norge	Ingen signifikant forskjell mellom tilbakefall i lasergruppen (6,7 %) sammenlignet med kald-kniv gruppen (9,7 %).															
År data innsamling	Ingen signifikant forskjell mellom tilbakefall i lasergruppen (6,7 %) sammenlignet med kald-kniv gruppen (9,7 %).															
1980- 2003	Ingen signifikant forskjell mellom tilbakefall i lasergruppen (6,7 %) sammenlignet med kald-kniv gruppen (9,7 %).															
		44 % av tilfeller av tilbakefall oppsto innen de første 3 årene etter behandlingen. Fem kvinner med CIN 3 (1,1 %) utviklet livmorhalskreft.														
		Forfatteren ønsker tettere oppfølging istedenfor rekonisering ved ufri rand da reseksjonsrand virker til å være en upålitelig prognostisk markør for tilbakefall. Ifølge forfatteren bør koniserte kvinner følges tettere i mer enn 10 år før de returnerer til vanlig screening hvert 3. år.														
		Tabell 4- Forekomst av Relapse i forhold til utgangsdiaagnose														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Original/ behandlingssvikt</th> <th>CIN 2</th> <th>CIN 3</th> <th>Ca. cervix</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN 2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CIN 3</td> <td>14</td> <td>24</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Original/ behandlingssvikt	CIN 2	CIN 3	Ca. cervix	CIN 2	2	2	0	CIN 3	14	24	5		
Original/ behandlingssvikt	CIN 2	CIN 3	Ca. cervix													
CIN 2	2	2	0													
CIN 3	14	24	5													

Referanse: Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, Crossley J, Dudding N, Smith JH, et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology. 2016;27(3):210-7.			Studiedesign Pasientserie (Case-serie)																																										
			Dokumentasjonsnivå	III																																									
			GRADE	☺☺																																									
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																										
Vurdere betydning av reseksjonsrand for residual CIN blant kvinner som tar Hr-HPV test som TOC etter LLETZ.	<b>Studiedesign:</b> Pasientserie <b>Rekruttering deltakere:</b> Det ble gjort søk i flere databaser for å finne kvinner behandlet med LLETZ og fulgt med TOC ved 6- 8 mnd. <b>Inklusjon:</b> LLETZ, Cyt og HPV 6-8 mnd etter beh. <b>Eksklusjon:</b> Kreft, glandel lesjoner, kon uten CIN <b>Studiepopulasjon:</b> 2093 kvinner med LEETZ, 1396 fri rand, 697 ufri rand. <b>Oppfølging:</b> Hr-HPV test 6 mnd etter LEETZ. Ved neg TOC (til tross for lavgradig pap) retur til rutinescreening (3 år). Alle med pos Hr-HPV (til tross for neg pap) henvist til kolposkopi. <b>Definisjoner</b> - Residual disease? - TOC= HrHPV test 6 mnd <b>Utfall</b> - Kon histologi - Kon størrelse - Reseksjonsrand - Pap 6 mnd - Hr-HPV 6 mnd <b>Statistiske metode:</b> Graphpad software. Chi-Square test og logistisk regresjon.	6-8 mnd etter behandling - 1294 (93 %) av fri rand og 633 (91 %) av ufri rand tok cyt - 1223 (95 %) av fri rand og 561 (89 %) av ufri rand tok hrHPV (TOC) - 298 av 1794 (13 %) kvinner var Hr-HPV positive ved TOC (6 mnd). - 379 ble henvist til kolposkopi: 235 (22,7 %) fri rand og 144 (18 %) ufri rand, 29 (7,6 %) møtte ikke. 288 av disse (188 med fri rand og 100 med ufri rand) ble henvist tilbake til rutinescreening pga normal kolp. - Etter gjennomført TOC kunne 1732 (96,5 %) returnere om 3 år. Kun 36 kvinner som hadde pos TOC og møtte til kolposkopi hadde resterende CIN. Dette utgjorde 14 % CIN – deteksjonsrate blant de med pos TOC som møtte til kontroll. - Cure rate ved 6 mnd. for TOC var 98 % blant de som møtte til TOC.  Tabell 3- LEETZ reseksjonsrand og utfall ved TOC <table border="1"> <thead> <tr> <th>N=2093</th> <th>Fri rand</th> <th>Ufri rand (total)</th> </tr> <tr> <th>Oppfølgingscytologi</th> <th>N= 1396</th> <th>N=697</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ingen resultat</td> <td>102</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td><b>N</b></td> <td><b>1294</b></td> <td><b>633</b></td> </tr> <tr> <td><b>N Hr-HPV</b></td> <td><b>1223 (94,5 %)</b></td> <td><b>561 (88,6 %)</b></td> </tr> <tr> <td>Uegnet</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>1236 (95,5 %)</td> <td>586 (92,6 %)</td> </tr> <tr> <td>  Neg Hr-HPV -</td> <td>998 (81,6 %)</td> <td>446 (79,5 %)</td> </tr> <tr> <td>  Neg Hr-HPV +</td> <td>189 (15,5 %)</td> <td>101 (18,0 %)</td> </tr> <tr> <td>  Neg Hr-HPV ikke vurdert</td> <td>49</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Lavgradig Hr-HPV -</td> <td>11 (0,89 %)</td> <td>4 (0,71 %)</td> </tr> <tr> <td>Lavgradig Hr-HPV +</td> <td>25 (2,04 %)</td> <td>10 (1,78 %)</td> </tr> <tr> <td>Lavgradig Hr-HPV ikke v</td> <td>15</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Høygradig</td> <td>4 (0,46 %)</td> <td>12 (1,89 %)</td> </tr> </tbody> </table> Ingen signifikant sammenheng mellom reseksjonsrand og resterende CIN ved 6 mnd kontroll. Ingen sammenheng mellom reseksjonsrand og Hr-HPV-status ved TOC. Ufri rand ikke viktigste faktor for beh-svikt.  Kvinner med ufri reseksjonsrand hadde større risiko for høygradig dysplasi i pap (n=16) ved 6 mnd sammenlignet med fri rand (p=0,0004).	N=2093	Fri rand	Ufri rand (total)	Oppfølgingscytologi	N= 1396	N=697	Ingen resultat	102	64	<b>N</b>	<b>1294</b>	<b>633</b>	<b>N Hr-HPV</b>	<b>1223 (94,5 %)</b>	<b>561 (88,6 %)</b>	Uegnet	1	0	Negativ	1236 (95,5 %)	586 (92,6 %)	Neg Hr-HPV -	998 (81,6 %)	446 (79,5 %)	Neg Hr-HPV +	189 (15,5 %)	101 (18,0 %)	Neg Hr-HPV ikke vurdert	49	39	Lavgradig Hr-HPV -	11 (0,89 %)	4 (0,71 %)	Lavgradig Hr-HPV +	25 (2,04 %)	10 (1,78 %)	Lavgradig Hr-HPV ikke v	15	21	Høygradig	4 (0,46 %)	12 (1,89 %)	<b>Sjekkliste Pasientserie (Case-serie)</b> Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <b>Ja</b> Bar det sikret at utvalget ikke er for selektert? <b>Ja</b> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <b>Ja</b> Er svarprosenten høy nok? <b>Ja, 1784/ 2093 (85 %) tok TOC ved 6-8 mnd etter LLETZ.</b> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? <b>Alle var behandlet med LLETZ, studien nevner ikke indikasjon for behandling</b> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <b>Kort oppfølging, 6-8 mnd, burde hatt lengre oppfølgingstid</b> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet? <b>Ja HPV-test, cyt og kolposkopi</b> Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <b>Ikke aktuelt</b> Var registreringen av data prospektiv? <b>Ja</b>  <b>Styrker:</b> - Stor studiepopulasjon (n=2093) - Frafallsanalyse viser at 166 kvinner ikke møtte til første kontroll. 7,6 % møtte heller ikke til indisert kolposkopi. <b>Svakheter:</b> - Kort oppfølgingstid (6-8 mnd) - Bruk a ulike HPV-test ıla studieperioden: HC2 før april-2012, Cobas etter april 2012 - Få tilfeller av residual disease, n=36 - Mangler definisjon på «residual disease» - Burde hatt flere oppfølgingskontroller
N=2093	Fri rand	Ufri rand (total)																																											
Oppfølgingscytologi	N= 1396	N=697																																											
Ingen resultat	102	64																																											
<b>N</b>	<b>1294</b>	<b>633</b>																																											
<b>N Hr-HPV</b>	<b>1223 (94,5 %)</b>	<b>561 (88,6 %)</b>																																											
Uegnet	1	0																																											
Negativ	1236 (95,5 %)	586 (92,6 %)																																											
Neg Hr-HPV -	998 (81,6 %)	446 (79,5 %)																																											
Neg Hr-HPV +	189 (15,5 %)	101 (18,0 %)																																											
Neg Hr-HPV ikke vurdert	49	39																																											
Lavgradig Hr-HPV -	11 (0,89 %)	4 (0,71 %)																																											
Lavgradig Hr-HPV +	25 (2,04 %)	10 (1,78 %)																																											
Lavgradig Hr-HPV ikke v	15	21																																											
Høygradig	4 (0,46 %)	12 (1,89 %)																																											
Konklusjon																																													
Kvinner med ufri rand hadde større risiko for høygradig pap ved 6 mnd. Ingen signifikant forskjell mellom fri og ufri rand og forekomst av resterende CIN ved 6-8 mnd. Ingen sammenheng mellom reseksjonsrand og HrHPV status ved TOC. Studien fant ingen problemer med ny metode (TOC). Det er på tide å stille spørsmål ved nytten av rapportering av rand i fravær av invasjon.																																													
Land																																													
UK																																													
År data innsamling																																													
2007-2012																																													

Referanse: Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Gynecologic Oncology. 2013;130(2):264-8.			Studiedesign Kohort																					
			Dokumentasjonsnivå II																					
			GRADE ☺☺☺																					
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																					
Vurdere om vaksinerings med kvadriple HPV-vaksine blant kvinner 20-45 år etter LEEP for CIN2-3 er effektiv i forebygging av tilbakefall.	<p><b>Studiedesign:</b> Kohort</p> <p><b>Rekruttering deltakere:</b> Retrospektiv gjennomgang journaler. 737 kvinner 20-45 år konisert og fulgt. 360 fikk vaksine, 377 fikk ikke.</p> <p>Karakteristika var lik mellom gruppene.</p> <p><b>Inklusjon:</b> LEEP for CIN 2-3, oppf minst 2 år, 20-45 år, tilgjengelige HPV tester før og etter LEEP, ikke tidligere vaksine.</p> <p><b>Eksklusjon:</b> Hysterektomi, resterende sykdom (CIN 2-3 ≤ 3 mnd etter behandling)</p> <p><b>Studiepopulasjon:</b> n=737</p> <p><b>Oppfølging:</b> HPV-DNA test og cyt ved 3, 6, 9, 12, 18 og 24 mnd, deretter årlig. Kolposkopi ved pos HPV eller ≥ASC-US i cyt.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> SPSS.</p> <p>T-test, Fisher exact test. P &lt; 0,05 regnet som signifikant</p> <p><b>Definisjoner</b></p> <p><u>Resterende sykdom:</u> CIN2-3 ≤3 mnd etter LEEP</p> <p><u>Tilbakefall:</u> CIN 2-3 ≥ 6 mnd etter LEEP</p>	<p>Av 737 pasienter utviklet 36 (4,9 %) tilbakefall av CIN2-3. Gjennomsnittlig tid til tilbakefall var 14,8 mnd (range 6-48 mnd).</p> <p>Alle kvinner med tilbakefall testet positiv for samme HPV-type som før LEEP.</p> <p><u>Vaksinegruppe:</u> 9 av 360 utviklet tilbakefall (2,5 %)</p> <p><u>Ikke-vaksine gruppe:</u> 27 av 377 utviklet tilbakefall (7,2 %)</p> <p>Blant kvinner med HPV 16 og/ eller 18 utviklet 5 (2,5 %) i vaksinegruppen og 18 (8,5 %) i ikke-vaksine gruppen tilbakefall med vaksine HPV-typer (16 og 18) etter LEEP (p&lt; 0,01). De som ikke fikk vaksine hadde signifikant høyere risiko for tilbakefall med HPV 16/18 sammenlignet med de som fikk vaksine (8,5 % vs. 2,5 %, P&lt; 0,05).</p> <p>Ingen vaksine etter LEEP var en uavhengig risikofaktor for tilbakefall av CIN2-3 (p&lt; 0,01).</p> <p><i>Tabell 5- Progresjonsfri overlevelsesanalyse av Cox-modell</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> <th>P- verdi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Reseksjonsrand</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positiv vs. negativ</td> <td>4,869 (2,365-10,221)</td> <td>&lt; 0,01</td> </tr> <tr> <td><b>Endocervical cytology</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positiv vs. negativ</td> <td>3,102 (1,363- 7,962)</td> <td>&lt; 0,01</td> </tr> <tr> <td><b>Vaksine</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mottaker vs. ikke</td> <td>2,840 (1,335-6,042)</td> <td>&lt; 0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Høyere risiko for tilbakefall dersom kvinnen ikke fikk vaksine, hadde involvert reseksjonsrand og positiv endocervical cytology (p&lt; 0,01).</p>		Hazard ratio (95% CI)	P- verdi	<b>Reseksjonsrand</b>			Positiv vs. negativ	4,869 (2,365-10,221)	< 0,01	<b>Endocervical cytology</b>			Positiv vs. negativ	3,102 (1,363- 7,962)	< 0,01	<b>Vaksine</b>			Mottaker vs. ikke	2,840 (1,335-6,042)	< 0,01	<p><b>Sjekkliste Kohort</b></p> <p>Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte) sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <b>Ja</b></p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon? <b>Ja, for kvinner i Korea 20-45 år behandlet med LEEP for CIN 2-3</b></p> <p>Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte? <b>Ja</b></p> <p>Var studien prospektiv? <b>Ja, retrospektiv og prospektiv</b></p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <b>Ja, histologisk bekreftet CIN2-3 var endemål blant de som fikk vaksine (ikke-eksponert) og de som ikke fikk (eksponert)</b></p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <b>Ja, 737</b></p> <p>Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? <b>Nei</b></p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positiv og/ eller negative utfall? <b>Median oppfølgingstid 3,5 år. Dette er nok til å finne noen tilfeller av tilbakefall, men de fleste tilfeller av CIN2+ vil sannsynligvis være resterende sykdom.</b></p> <p>Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design og/ eller analyse? <b>Ja, kvinner med resterende sykdom ble ekskludert (men definisjon ≤3 mnd) samt kvinner med tidligere vaksine ble ekskludert.</b></p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? <b>Ikke beskrevet, sannsynligvis ikke</b></p> <p><b>Styrker:</b> Stor studiepopulasjon, design, signifikante resultater</p> <p><b>Svakheter:</b> Ingen frafallsanalyse, kort f-up (median 3,5 år), ulik definisjon av «resterende sykdom» (≤ 3 mnd.), ukjent tidligere screening, brukt ulike HPV-tester.</p>
	Hazard ratio (95% CI)	P- verdi																						
<b>Reseksjonsrand</b>																								
Positiv vs. negativ	4,869 (2,365-10,221)	< 0,01																						
<b>Endocervical cytology</b>																								
Positiv vs. negativ	3,102 (1,363- 7,962)	< 0,01																						
<b>Vaksine</b>																								
Mottaker vs. ikke	2,840 (1,335-6,042)	< 0,01																						
Konklusjon																								
Vaksinerings med HPV-vaksine til kvinner 20-45 år etter LEEP er effektiv i forebygging av tilbakefall av CIN2-3.																								
Land																								
Korea																								
År data innsamling																								
2007-2010																								