


HPV DNA-test for livmorhalskreft

Notat fra Kunnskapssenteret
februar 2007

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om notatet: Livmorhalskreft er den tredje vanligste kreftformen blant kvinner på verdensbasis og utgjør ca. 10 prosent av all kreft hos kvinner. Livmorhalskreft er primært et resultat av vedvarende infeksjon med høyrisikotyper av humant papillomavirus (HPV). Over 95 prosent av dem som har livmorhalskreft er HPV-positive. Forstadier til livmorhalskreft oppdages ved analyse av celleprøver (cytologi), men siden HPV er så sterkt assosiert med kreftformen, har testing for HPV vært foreslått til å velge ut pasienter for videre diagnose av mulige forstadier til livmorhalskreft eller kreft i tidlig stadium. Sosial- og helsedirektoratet har derfor bedt Kunnskapssenteret om å vurdere HPV DNA-testers testegenskaper, det vil si hvilken evne de har til å skille godt mellom friske og syke. Notatet belyser HPV DNA-testers diagnostiske egenskaper sammenliknet med cytologi til å diagnostisere forstadier til livmorhalskreft. **Metode:** Det ble søkt i HTA- og Cochrane-databasene etter systematiske oversikter som har vurdert HPV DNA-testing ved masseundersøkelser (screening) for livmorhalskreft, og resultater fra disse oversiktene er oppsummert. **Hovedfunn:** HPV DNA-testing *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN: 978-82-8121-150-6

februar 2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi både ved primær- og sekundærscreening.

Tittel: HPV DNA-test for livmorhalskreft
Institusjon: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig: John Arne Røttingen, direktør
Forfattere: Ingvil Sæterdal og Inger Natvig Norderhaug
ISBN: 978-82-8121-150-6
Notat: februar 2007
Prosjektnummer: 233
Antall sider: 22
Oppdragsgiver: Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Innhold

Sammendrag	3
1. Bakgrunn	3
1.1 Diagnostiske tester for livmorhalskreft.....	5
1.2 Diagnostiske egenskaper	6
2. Metode	7
2.1 Litteratursøk	7
2.2 Oppsummering av resultater	7
3. Resultat	7
3.1 Litteratursøk	7
3.2 HPV DNA-test versus cytologi.....	8
3.2.1 HPV DNA-test versus cytologi i primærscreening	9
3.2.2 HPV DNA-test versus cytologi i sekundærscreening.....	10
4. Oppsummering	10
5. Konklusjon	15
6. Referanser	15
Vedlegg 1: Oversikt over studiene som er inkludert i notatet.....	19

Sammendrag

Livmorhalskreft er den tredje vanligste kreftformen blant kvinner på verdensbasis og utgjør ca. 10 % av all kreft hos kvinner. Livmorhalskreft er primært et resultat av vedvarende infeksjon med høyrisikotyper av humant papillomavirus (HPV), og over 99 % av dem som har livmorhalskreft er HPV-positive (35).

Forstadier til livmorhalskreft oppdages ved analyse av celleprøver, men siden HPV er så sterkt assosiert med denne kreftformen, har DNA-testing for HPV vært foreslått til å velge ut pasienter for videre diagnose av mulige forstadier til livmorhalskreft eller kreft i tidlig stadium.

Kunnskapssenteret har derfor på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet utarbeidet en kort oversikt over HPV DNA-testers testegenskaper. Vi har basert denne gjennomgangen på eksisterende HTA-rapporter og systematiske oversikter. Dette notatet belyser HPV DNA-testers diagnostiske egenskaper sammenliknet med cytologi i å påvise forstadier til livmorhalskreft.

Konklusjonene er at HPV DNA-testing er mer sensitiv og mindre spesifikk enn cytologi til å påvise forstadier til livmorhalskreft både når det gjelder primærscreening og sekundærscreening.

En test som skal anvendes i et masseundersøkelsesprogram må skille godt mellom friske og syke. HPV DNA-tester gjør ikke dette i tilstrekkelig grad, og det er særlig den høyere andelen falske positive (HPV DNA-tester har lavere spesifisitet enn cytologi), som gjør at disse testene foreløpig ikke er egnet til primærscreening. Tester med høy spesifisitet er viktige for å unngå å feildiagnostisere friske individer som syke. Tester med høy sensitivitet er viktig for å unngå at syke feilaktig blir diagnostisert som friske.

I en sekundærscreeningssituasjon der man i utgangspunktet har påvist unormale celler i livmorhalsen, endrer disse forholdene seg. Selv om HPV DNA-testen også i en sekundærscreeningssituasjon har lavere spesifisitet, så vil konsekvensene av en høyere andel av falske positive måtte veies opp mot en høyere sensitivitet, der formålet er å fange opp flest mulig behandlingstrengende forstadier gjennom utvidet diagnostikk med kolposkopi og biopsi.

Notatet er utarbeidet av Ingvil Sæterdal og Inger Norderhaug. Notatet har vært til fagfelleevaluering hos Finn Egil Skjeldestad.

1. Bakgrunn

Livmorhalskreft rammer færre enn 300 kvinner i Norge hvert år, og omtrent 100 kvinner dør av sykdommen. På verdensbasis er livmorhalskreft den tredje vanligste kreftformen, og utgjør ca. 10 % av all kreft hos kvinner. Livmorhalskreft utvikler seg via forstadier som kan påvises ved en celleprøve og behandles før de utvikler seg til kreft. Siden 1970 har forekomsten av

livmorhalskreft i Norge vært synkende (fig. 1). For å redusere forekomsten av livmorhalskreft har Norge siden 1995 hatt en landsdekkende masseundersøkelse mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25–69 år.

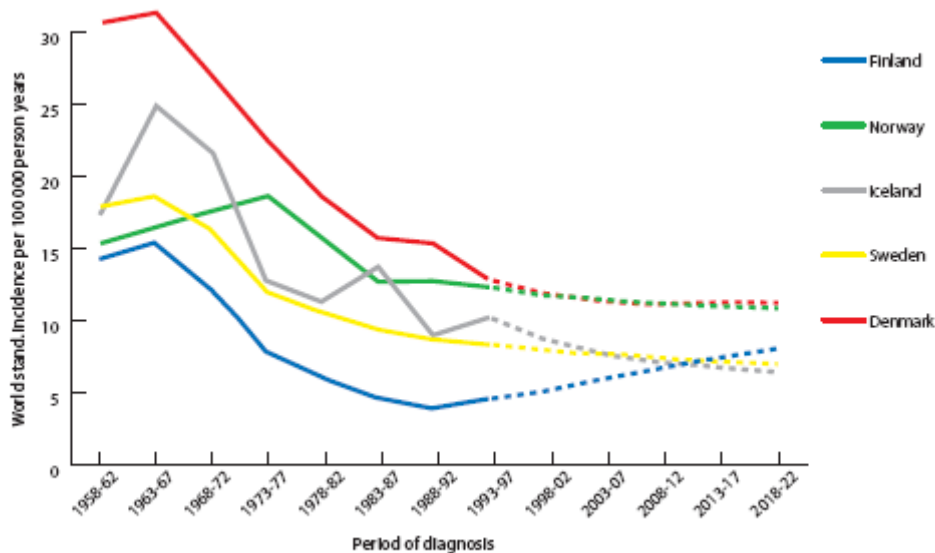


Fig. 1 Forekomst av livmorhalskreft i Norden. (Fig. fra kvalitetsmanualen, masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret).

Masseundersøkelsen av livmorhalskreft baserer seg på cytologiske undersøkelser der kvinnene oppfordres til å ta celleprøver fra livmorhalsen hvert tredje år. Oppslutning om dette programmet var på 79,1 % i 2005 mens man har som mål å nå en dekningsgrad på 80 %. Tiltak for nå en enda høyere oppslutning om screeningsprogrammet kan for eksempel være å kalle inn en spesifikk gruppe kvinner til fastsatt time i invitasjonsbrevet. Innføring av nye og bedre tester for å identifisere forstadier til livmorhalskreft vil øke oppdagelsen av behandlingstrengende forstadier og derved redusere gruppen med størst potensial for kreftutvikling.

Infeksjoner med humant papillomavirus (HPV) medfører økt risiko for livmorhalskreft. Det finnes flere enn 100 ulike typer HPV, men bare de onkogene typene av viruset regnes som en medvirkende faktor ved utviklingen av livmorhalskreft. Multinasjonale studier viser at det er HPV-typene 16, 18, 31, 33, 35 og 45 som er sterkest assosiert med kreftutvikling (1).

Viruset overføres hovedsakelig seksuelt og er så vanlig at majoriteten av seksuelt aktive kvinner har hatt en eller flere infeksjoner. De fleste har en forbigående infeksjon, men hos noen blir infeksjonen kronisk og kan medføre at celleforandringer utvikler seg. Det tar i gjennomsnitt over 6 år fra HPV-infeksjon påvises til grov dysplasi utvikles og minst 13 år ut fra en normal celle utvikler seg til livmorhalskreft (2).

Studier viser at over 99 % av dem som har livmorhalskreft er HPV positive og at 75 % av høygradig skvamøse intraepiteliale lesjoner er assosiert med en positiv

HPV-test på celleprøver (3). Vedvarende infeksjon med høyriskotyper (onkogene typer) av HPV er første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til kreft.

1.1 Diagnostiske tester for livmorhalskreft

Screening for livmorhalskreft utføres i dag ved cytologi. Det tas en celleprøve fra livmorhalsen som så blir overført til objektglass, fiksert og farget med HE (Papanicolaous metode (Pap-smear)) for påvisning av celleforandringer. Cytologi kan også utføres med en væskebasert metode der celleprøven overføres til et fikseringsmedium før den blir overført til objektglass og farget (væskebasert cytologi er delvis automatisert). Cellene vurderes i mikroskop og celleforandringer klassifiseres etter følgende system (The Bethesda System 2001):

Epithelial Cell Abnormalities

Squamous cell

Atypical squamous cells (ASC)
of undetermined significance (ASC-US)
cannot exclude HSIL (ASC-H)

Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
encompassing: human papillomavirus infection/mild dysplasia/cervical
intraepithelial neoplasia (CIN) 1¹

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ; CIN 2 and
CIN 3

Squamous cell carcinoma

Glandular cell

Atypical glandular cells (AGC) (*specify endocervical, endometrial, or not
otherwise specified*)

Atypical glandular cells, favor neoplastic (*specify endocervical or not otherwise
specified*)

Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)

Adenocarcinoma

¹Cervical intraepithelial neoplasia grad 1-3 (CIN 1/2/3) brukes i beskrivelsen av histologiske biopsier.

Klassifikasjonene som er brukt i dette notatet omfatter:

- ASCUS:** Irregulær plateepitelceller med forandringer av usikker betydning.
LSIL: Lavgradig skvamøs intraepitel lesjon, omfatter HPV, mild dysplasia, CIN 1.
HSIL: Høygradig skvamøs intraepitel lesjon, omfatter moderat til grov dysplasia, carcinoma in situ, CIN 2, CIN 3.

For HPV-DNA testing er det utviklet to ulike testmetoder; en analyse basert på RNA:DNA-hybridisering, Hybrid Capture II (HC II), en annen på PCR-baserte analyser. HC II er en ikke radioaktiv signal amplifiserings metode som er basert på at prøven som inneholder HPV-DNA hybridiseres med en spesifikk HPV RNA probeblanding. HC II kan skille mellom to HPV grupper: lav risiko HPV typer (6, 11, 42, 43, 44) og høy/middels risiko HPV typer (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), men for å bestemme spesifikk HPV type(r) i prøven må man gjøre ytterligere tester. HC II er utviklet og selges av Digene og er den eneste kommersielle HPV DNA-testen som er godkjent av FDA (US Food and Drug Administration).

PCR analyser kan påvise HPV-gensekvenser fra et bredt spekter av HPV-typer ved å bruke konsensusprimere spesifikke for et konservert område i virusgenomet. Alternativt kan man benytte typespesifikke primere og amplifisere utvalgte virustyper. Det finnes tilgjengelig kommersielle PCR-tester.

HPV DNA-testing kan innføres som en del av masseundersøkelsesprogrammet mot livmorhalskreft ved at den inngår som en del primærscreeningen eller ved en sekundærscreening i de tilfeller hvor pasienten allerede har fått påvist celleforandringer.

1.2 Diagnostiske egenskaper

Forutsetningen for at vi skal ha nytte av en diagnostisk test er at testen har gode diagnostiske egenskaper, dvs. at den diskriminerer godt mellom syke og friske. En test med høy sensitivitet (høy andel syke som har en positiv test) vil identifisere de fleste som er syke. En test med høy spesifisitet (høy andel friske som har negativ test) vil sjelden gi falske positive og dermed klassifisere friske som syke. Tester med høy spesifisitet er viktige for å unngå å feildiagnostisere friske individer. Ingen tester har 100 % sensitivitet og 100 % spesifisitet. Sensitivitet og spesifisitet vil ikke være tilstrekkelig for å vurdere om testen er nyttig i en screeningsammenheng. For å vurdere dette må man også se på forekomst av sykdom. Hva man anser som akseptable egenskaper vil variere med forekomsten for de ulike tilstander. En test med høy sensitivitet vil ha liten verdi dersom prevalensen for sykdom er lav. Dette fordi de fleste som fremviser positiv test vil være falskt positive. Hvis pretestsansynligheten for sykdom er rimelig høy, blir vi mye sikrere på at det foreligger sykdom ved et positivt testresultat (prediktiv verdi).

En ny test bør alltid sammenliknes med en referansestandard (eller gullstandarden) med kjente egenskaper. Referansestandarden er "sann" diagnose og dermed kan den nye testen vurderes mot referansestandarden.

For å kunne bedømme om en test er god er det en forutsetning at man velger en grense (terskel) for hva som tolkes som sykt og hva som bedømmes som ikke-sykt. Tester på celleprøver fra livmorhalsen påviser grader av lesjoner og valg av terskel for hva som rapporteres som positivt er av stor betydning. Det er lavere risiko for å utvikle cancer fra lavgradige lesjoner enn fra høygradige lesjoner. Et positivt testresultat for en lavgradig lesjon vil ha økonomiske implikasjoner i en masseundersøkelse siden det medfører repeterende undersøkelser og/eller alternative undersøkelser (HPV-test, kolposkopi og/eller biopsi).

Dette notatet belyser hvor god HPV DNA-testing for livmorhalskreft er ved å undersøke testens sensitivitet og spesifisitet sammenliknet med cytologisk testing. Det er valgt å oppgi sensitivitets- og spesifisitetsdata som utfallsmål for testen fordi disse var brukt i de rapportene som dette notatet bygger på. Testresultatene er rapportert ved tre terskler; ASCUS, LSIL og HSIL.

2. Metode

2.1 Litteratursøk

Vi har søkt etter systematiske oversikter i HTA (Health Technology Assessment) og Cochrane databasene som har vurdert HPV DNA-screening.

Søketerm:

Human Papilloma*

Endepunkt:

Sensitivitets- og spesifisitetsdata for HPV DNA-tester sammenliknet med cytologi. Prediktive verdier for HPV DNA-tester.

Språk:

Engelsk- og skandinaviskspråklige artikler.

2.2 Oppsummering av resultater

De predefinerte endepunktene er presentert i tabellform og som en beskrivende oppsummering.

3. Resultat

3.1 Litteratursøk

Litteratursøket identifiserte følgende systematiske oversikter:

HAS 2004 *Assessment of human papilloma virus (HPV) testing in primary screening for cervical cancer in France* <http://www.has-sante.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/Rechercher.nsf/Rechercher?OpenAgent&Fuzzy=c&query=hpv§rec=all>

CCOHTA 2003 *Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening* <http://dev.ccohta.ca>

MSAC 2002 *Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality* <http://www.msac.gov.au/reports.htm>

AHRQ 2002 *Screening for cervical cancer* <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfscerv.htm#related>

NSH- HTA 1999 *A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme* <http://www.nccta.org/execsumm/summ314.htm>

ICSI 2005 *HPV DNA testing for the screening and monitoring of cervical cancer* <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=286>

CCOHTA 2003 og ICSI 2005 ble inkludert som grunnlag for dette notatet fordi de representerer de nyeste studiene. HAS 2004 ble ekskludert pga språk (fransk).

Litteratursøket identifiserte også en Cochrane-protokoll, "HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix", fra 2003 som vil bestemme verdien av HPV-testing i primærskanning for livmorhalskreft for den generelle befolkningen sammenliknet med nåværende praksis (cytologi) (2). Rapporten er forventet ferdigstilt våren 2007.

CCOHTA 2003:

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) publiserte i november 2003 rapporten "Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening" (4). Et av målene for rapporten var å evaluere diagnostisk nøyaktighet for å detektere forstadier til kreft eller maligne lesjoner i livmorhalsen ved HPV DNA-testing sammenliknet med Pap smears. Rapporten omfattet også sammenlikning av Liquid based cytology versus Pap smears og en nytte-kostnadsdel som ikke blir omtalt i dette notatet. Studier ble funnet ved et systematisk søk i databasene The Cochrane Library, BIOSIS Previews, CANCERLIT, EMBASE, MEDLINE, PubMed og PASCAL. Søkene ble foretatt i tidsrommet 1997–2003. I tillegg ble det søkt etter grå litteratur og pågående studier. Referanselister til utvalgte artikler ble gjennomgått.

Seleksjonskriterier for å inkludere studier var:

Studiedesign: Fullstendige rapporter av komparative studier om diagnostisk nøyaktighet av pap smear versus HPV DNA-test.

Populasjon: Kvinner som testes i primærskanning samt kvinner som ble evaluert på grunn av tidligere cytologiske lesjoner (sekundærskanning).

Intervensjon: Kvinner som fikk celleprøve fra livmorhalsen analysert med HPV DNA-test. Kontrollgruppe var kvinner som ble screenet med Pap smear.

Endepunkt: Estimer for testenenes sensitivitet og spesifisitet for ulike cytologiske og histologiske diagnoser.

ICSI 2005:

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) publiserte i oktober 2005 rapporten "HPV DNA Testing for the Screening and Monitoring of cervical Cancer" (5). Målet med studien er ikke klart formulert, men var antakelig å studere HPV DNA-testing som et alternativ til eller som et tillegg til cytologi. Rapporten gjør ikke rede for litteratursøket, og den gjør ikke rede for hvordan de inkluderte studiene ble valgt ut. Rapporten ble inkludert til dette notatet fordi den er nyere enn CCOHTA-rapporten og ble antatt å være mer oppdatert.

3.2 HPV DNA-test versus cytologi

Data for sensitivitet og spesifisitet for HPV DNA-test og cytologi er lagt til grunn for resultatene. I dette notatet har vi inkludert data fra studier som sammenlikner HPV DNA-testing alene med cytologi (pap smear) alene og utelatt data som sammenlikner HPV DNA-testing kombinert med cytologi. En klinisk

diagnose basert på histologisk biopsi materiale eller en uavhengig gjennomgang av cytologieresultater av minst to cytologer har vært referansestandard i alle studiene. Sensitivitets- og spesifisitetsdata er rapportert for tre ulike terskler for positiv diagnose (ASCUS, LSIL og HSIL).

Resultatene er i all hovedsak basert på funnene i CCOHTA-rapporten, supplert med data fra noen studier i ICSI-rapporten. Sensitivitets- og spesifisitetsdata for HPV DNA-test og cytologi er beregnet både i primær- og sekundærscreeningsstudier, og de er oppsummert hver for seg nedenfor. Detaljer fra hver enkelt studie er gitt i vedlegg 1.

3.2.1 HPV DNA-test versus cytologi i primærscreening

Studiene om HPV DNA-test i primærscreening er utført i 12 land; USA, UK, Frankrike, Tyskland, Canada, Costa Rica, Hellas, Sør-Afrika, Zimbabwe, Russland, Hviterussland og Latvia. Rekrutteringen av deltakere til studiene er lite beskrevet. Deltakernes alder var fra 16 til 90 år.

12 av studiene i CCOHTA rapporten sammenliknet HPV DNA-test med cytologi i primærscreening. Fra ICSI rapporten var det 2 studier som ikke var rapportert i CCOHTA rapporten (7;8). Referansestandard i studiene var histologisk diagnose av CIN 2/3. HPV test resultater var vurdert for ASCUS+ i 2 studier, LSIL+ i 6 studier og HSIL+ i 6 studier. Sensitivitets- og spesifisitetsdata for de inkluderte studiene er samlet i tabell 1.

- Variasjonen i sensitivitetsdata for HPV DNA-testing for alle studiene er 68–100 % mens den er 20–89 % for cytologi (tabell 1). Studiene som benyttet HC 2-testen rapporterte om høyere sensitivitet sammenliknet med cytologi, og studiene som benyttet HPV DNA-påvisning med PCR, rapporterte høyere eller tilsvarende sensitivitet sammenliknet med cytologi.
- Alle studiene rapporterte lavere spesifisitet for HPV DNA-testing (16–97 %) sammenliknet med cytologi (82–99 %) (tabell 1).

Tabell 1. Oppsummering av sensitivitets og spesifisitetsdata fra primærscreening.

Positiv terskel	HPV DNA-test		Cytologi	
	Sensitivitet %	Spesifisitet %	Sensitivitet %	Spesifisitet %
ASCUS+ (n=2)	88 - 98	89 - 96	42 - 78	94 - 98
LSIL+ (n=6)	68 - 95	61 - 97	20 - 89*	87 - 99*
HSIL+ (n=6)	84 - 100	16 - 87	57 - 86	82 - 99

* n=5

HPV-test resultater er vurdert i forhold til ASCUS+, LSIL+ og HSIL+

3.2.2 HPV DNA-test versus cytologi i sekundærscreening

Studiene om bruk av HPV DNA-test i sekundærscreening er utført i minst seks land (alle studiene oppgav ikke land); Canada, Frankrike, USA, Tsjekkia, Korea og Nederland. I de fleste studiene var deltakerne 18 år og eldre.

Ni av studiene i CCOHTA-rapporten sammenlikner HPV DNA-test med cytologi i sekundærscreening. Fra ICSI-rapporten var det fem studier som rapporterte sensitivitets- og spesifisitetsdata (10-14), men to av disse studiene var også rapportert i CCOHTA-rapporten (11; 12). Referansestandard i studiene var histologisk diagnose av CIN 2+. HPV-testresultater var vurdert for ASCUS+ i fire studier, LSIL+ i to studier og HSIL+ i seks studier. Sensitivitets- og spesifisitetsdata for de inkluderte studiene er samlet i tabell 2.

- Variasjonen i sensitivitetsdata for HPV DNA-testing for alle studiene er 66 –97 % mens den er 35–93 % for cytologi, tabell 2. 10 av studiene rapporterte om høyere sensitivitet for HPV DNA-testing sammenliknet med cytologi (både HC 2- og PCR-test).
- Variasjonen i spesifisitetsdata for HPV DNA-testing for alle studiene er 35 –74 %, mens den er 31–92 % for cytologi, tabell 2. 6 av studiene rapporterte om lavere spesifisitet for HPV DNA-testing sammenliknet med cytologi.

Tabell 2. Oppsummering av sensitivitets- og spesifisitetsdata fra sekundærscreening.

Positiv terskel	HPV DNA-test		Cytologi	
	Sensitivitet %	Spesifisitet %	Sensitivitet %	Spesifisitet %
ASCUS+ (n=4)	67 - 88	35 – 67	56 -93	31 – 62
LSIL+ (n=2)	89 -96	59 - 74	56 – 74	63 – 76
HSIL+ (n=6)	66 - 97	42 - 74	35 – 90*	53 – 92**

*n=5, **n=4

HPV-test resultater er vurdert i forhold til ASCUS+, LSIL+ og HSIL+

4. Oppsummering

Dette notatet baserer seg på to publiserte rapporter (CCOHTA og ICSI) om HPV DNA-testing versus cytologi for screening av livmorhalskreft. Etter at rapportene er gjennomgått, kan det konkluderes at:

- HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi både i primær- og sekundærscreening.

Datagrunnlaget har vært studier i CCOHTA- og ICSI-rapportene som oppgav sensitivitets- og spesifisitetsdata for HPV DNA-testing versus cytologi for diagnostisering av forstadier til livmorhalskreft eller livmorhalskreft i tidlige stadier. Resultatene er i all hovedsak basert på funnene i CCOHTA-rapporten fordi bare noen få av studiene som inngår i ICSI-rapporten oppgir sensitivitets- og spesifisitetsdata.

Ved å basere resultatene på eksisterende rapporter vil en svakhet være at vi ikke har tilgang til primærstudiene og alle data fra disse. Resultatene er oppgitt kun som sensitivitets- og spesifisitetsestimater, og vi kan ikke rapportere testenes prediktive verdi uten også å vite prevalens av endepunktene (cytologiske/histologiske tilstander) i studiepopulasjonene.

CCOHTA-rapporten konkluderer med at nytten av HPV DNA-test i screening er aldersavhengig. HPV DNA-testing kan være uhensiktsmessig for screening i yngre kvinner fordi mange vil teste positivt pga. forbigående infeksjoner med onkogene HPV-typer. Disse infeksjonene er klinisk uten betydning selv om noen få kvinner kan få påvist lavgradige cytologiske forandringer. Heldigvis vil få kvinner ha en vedvarende infeksjon (bare ca. 10 prosent forblir infiserte etter fem år) og faren for overbruk av HPV DNA-testing er særlig stor for kvinner i yngre aldersgrupper (under 30 år).

Det er vanskelig å oppsummere data fra studiene som inngår i ICSI-rapporten basert på resultatene slik de er beskrevet i rapporten. Dataene er oppsummert på en uoversiktlig måte, og for flere av studiene er sensitivitets- og spesifisitetsestimater ikke oppgitt. I ICSI-rapporten har de på tross av dette trukket noen hovedkonklusjoner som er gjengitt her:

- For kvinner over 30 år med ASCUS bestemt med cytologi, er en HPV DNA-test sikker og effektiv for å henvise pasienter til kolposkopi og biopsi (positiv HPV DNA-test) eller for monitorering etter 6 og 12 måneder (negativ HPV DNA-test)
- For kvinner under 30 år er HPV DNA-testing sikker og effektiv for bruk som et tillegg til cytologi. Hvis både HPV DNA-testen og cytologiprøven er negativ, blir kvinnen vurdert til å ha lav risiko for å utvikle livmorhalskreft. Disse kvinnene kan screenes med lengre intervall. Denne konklusjonen gjelder ikke for kvinner med nylig bytte av seksualpartner
- Det er ikke evidens for at HPV DNA-testing kan brukes alene som et primærscreeningsverktøy
- Testprosedyren for HPV DNA medfører ikke noen risiko for pasienten

Eventuelle risikoer ved å ta en HPV DNA-test anses å være det samme som ved cytologi siden prøvematerialet er samlet med samme metode. Arrdannelse i livmorhalsen og sår i slimhinnene kan forekomme, men dette anses ikke som risikabelt for senere negative helseeffekter. Indirekte er det et større helserisiko knyttet til falske negative (for eksempel overse en HSIL-diagnose) og falske positive tester (unødig oppfølging med kolposkopi eller biopsi) enn ved å utføre en HPV DNA-test.

Primærscreening

Etter at dette notatet var sammenstilt, ble det publisert en systematisk oversikt med meta-analyse som ser på testegenskaper for HPV DNA-testing versus cytologi for å detektere histologisk verifisert CIN 2 eller 3 hos kvinner som deltar i screening for livmorhalskreft (37). Resultatene er oppsummert nedenfor:

Testegenskaper for deteksjon av CIN 2 eller 3 som endepunkt

Test	Sensitivitet	Spesifisitet
HC2	90 % (95 % CI=86.4 -93.7 %)	86.5 % (95 % CI=83.1-89.8 %)
PCR	80.9 % (95 % CI=70.0-91.7 %)	94.7 % (95 % CI=92.5-96.9 %)
Cytologi (med ASCUS som terskel)	72.7 % (95 % CI=63.9-81.5 %)	91.9 % (95 % CI=90.2-93.6 %)
Cytologi (med LSIL som terskel)	61.6 % (95 % CI=48.9-75.2 %)	96.0 % (95 % CI=94.8-97.2 %)

Positiv prediktiv verdi (PPV) er avhengig av forekomst av sykdommen i populasjonen. I disse studiene varierte PPV fra 6 til 47 prosent.

Testegenskaper for deteksjon av CIN 3 + som endepunkt

På linje med resultatene for en terskel på CIN2+ ble den høyeste sensitivitet for deteksjon av CIN3+ oppnådd for HC2 og PCR, mens høyest spesifisitet ble oppnådd for cytologi der LSIL var terskel og for cytologi med ASCUS som terskelverdi.

HPV-testing versus cytologi hos kvinner over 30 år

Samlet sensitivitet for HC2 for påvisning av CIN2+ var 94.8 % (95 % CI=90.9-98.7 %) og samlet spesifisitet var 86 % (95 % CI=81.9-90 %). Samlet sensitivitet for cytologi (ASCUS som terskel) var 73.8 (95 % CI=62.9-84.7 %) og samlet spesifisitet var 95.8 % (95 % CI=94.2-97.3).

Konklusjon

Sammenliknet med cytologi er HC2- og PCR-testene vesentlig mer sensitive for deteksjon av CIN2 eller CIN 3, men betydelig mindre spesifikke.

Det er foreslått at spesifisiteten for HPV-testing er aldersavhengig og høyere hos eldre kvinner. Dette ble ikke bekreftet av Kolipoulos et al. (37).

Sekundærscreening, ASCUS/LSIL Triage-studien

En stor, randomisert kontrollert multisenterstudie som ikke er oppsummert i resultatdelen i dette notatet, er "the ASCUS/LSIL Triage Study" (ALTS). Bakgrunnen for denne studien var ønsket om å finne en god strategi for sekundærscreening av kvinner som får diagnosen ASCUS ved cytologi. ASCUS er den vanligste diagnosen ved unormal cytologi, og en stor andel (ca. 39 %) av disse kvinnene har høygradig sykdom definert som CIN2 eller CIN3. Det er derfor viktig å finne en god strategi for sekundærscreening av disse pasientene slik at

de som har høygradig sykdom og trenger behandling, blir identifisert samtidig med at antall kvinner som får unødig oppfølging blir begrenset. Studien er finansiert av the US National Cancer Institute.

Studien evaluerte tre strategier for å påvise CIN3 eller kreft hos kvinner med ASCUS eller LSIL:

- 1) Direkte kolposkopi.
- 2) HPV DNA-testing med henvisning til kolposkopi for pasienter med onkogene HPV.
- 3) Repeterte cytologiundersøkelser med henvisning til kolposkopi for pasienter med HSIL eller dårligere.

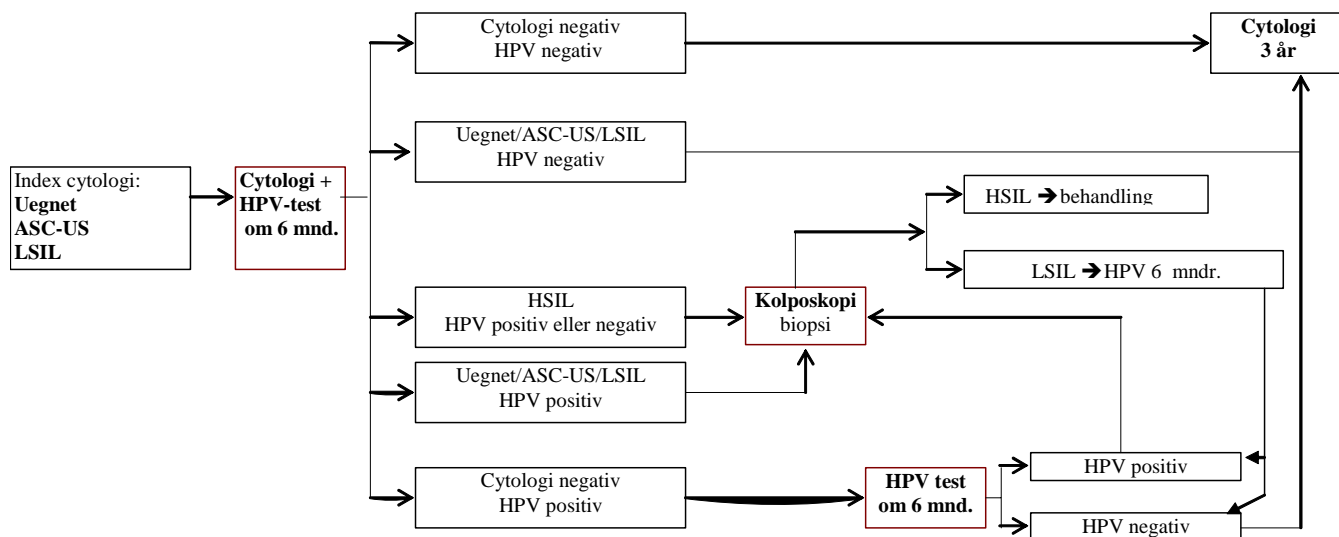
Studien er publisert i flere artikler og det er også utført en nytte-kostnadsanalyse av ALTS for å finne ut om HPV DNA-testing er et kostnadseffektivt alternativ til direkte kolposkopi og oppfølging med cytologi (34).

Noen av hovedfunnene fra ALTS er oppsummert nedenfor:

- LSIL ble funnet å være så sterkt assosiert med onkogene HPV-typer at videre HPV DNA-testing av denne gruppen ikke var nyttig
- For kvinner med ASCUS er sekundærscreening med HPV DNA-testing et nyttig alternativ
- HPV DNA-testing av kvinner med ASCUS førte til at flere CIN3+ tilfeller ble oppdaget og denne strategien var mindre kostbar enn direkte henvisning til kolposkopi eller strategien med opptil tre repeterende cytologiundersøkelser med henvisning til kolposkopi ved HSIL
- Sammenliknet med én cytologiundersøkelse med henvisning til kolposkopi ved HSIL var HPV DNA-testing assosiert med en kostnad-nytte ratio på \$3517 per påviste CIN3+
- Kostnadsestimatet var like robust om CIN2 var satt som terskel istedenfor CIN3.
- For kvinner under 30 år var direkte kolposkopi mindre kostnadseffektivt for å påvise HSIL enn to repeterende cytologiundersøkelser. For unge kvinner var HPV DNA-testing den mest kostnadskrevenende strategien, men også den som var mest effektiv til å oppdage CIN3+
- Blant kvinner over 30 år var HPV DNA-testing mer kostnadseffektiv i å oppdage HSIL enn direkte kolposkopi og henvisning til kolposkopi etter to og tre repeterende cytologiundersøkelser. HPV DNA-testing var også mer effektiv til å oppdage CIN3+ i denne aldersgruppen

Praksis i Norge i dag

I Norge anbefales HPV-testing ved sekundærscreening basert på cytologisk indikasjon av ASCUS, LSIL eller for materiale som er uegnet for diagnostikk (36 og Fig 2). HPV-testing frarådes i primærscreeningen både alene og sammen med cytologisk prøve.



Flytskjema for anbefalt bruk av HPV-test sekundært til cytologisk prøve som viser uegnet, ASC-US eller LSIL.

Fig. 2 Flytskjema for anbefalt bruk av HPV-test sekundært til cytologisk prøve som viser uegnet, ASCUS eller LSIL (36).

ALTS er den største studien vi har å forholde oss til når det gjelder å vurdere nytte ved HPV i en sekundærscreeningssituasjon. Denne randomiserte kontrollerte studien viser at HPV DNA-testing er nyttig ved sekundærscreening av kvinner med ASCUS. De norske anbefalingene foreslår at også kvinner med LSIL bør HPV-testes. Ifølge resultatene fra ALTS-studien var HPV DNA-test for denne gruppen ikke nyttig.

En test som skal anvendes i et screeningsprogram må skille godt mellom friske og syke. HPV DNA-testen gjør ikke dette i tilstrekkelig grad, og det er særlig den høyere andelen falske positive (HPV DNA-testen har lavere spesifisitet enn cytologi) som gjør at denne testen foreløpig ikke er egnet i en primærscreeningssituasjon. Tester med høy spesifisitet er viktige for å unngå å feildiagnostisere friske individer.

I en sekundærscreeningssituasjon forandrer disse forholdene seg fordi man har en forutgående analyse av celleprøver, og bare tester ved positive funn. Selv om HPV DNA-testen også i en sekundærscreeningssituasjon har lavere spesifisitet, vil konsekvensene av en høyere andel falske positive måtte veies opp mot en høyere andel sanne positive.

Målet for masseundersøkelse for livmorhalskreft er å redusere insidens og dødelighet av livmorhalskreft. Det vil derfor være ønskelig at en test som brukes i screening vil ha en effekt på insidens og dødelighet på lang sikt og evne til å påvise forstadier til kreft på kort sikt. Foreløpig finnes det ingen data på effekt av HPV-testing på insidens og dødelighet av livmorhalskreft, men det pågår flere randomiserte kontrollerte studier som vil forsøke å belyse dette (31-33).

5. Konklusjon

Studiene viser at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi for primær- og sekundærscreening for endepunktene ASCUS og HSIL (CIN2 og CIN3).

6. Referanser

1. Lie AK, Bjorge T, Helland A, Hagen B, Skjeldestad FE, Hagmar B, et al. [Can human papillomavirus testing and vaccination prevent cervical cancer?]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121(25):2947-51.
2. Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix (Protocol). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004709/frame.html>.
3. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3(14):i-196.
4. Noorani H, Brown A, Skidmore B, Stuart G. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening [Rapport]. 2003. Available from: <https://www.ccohta.ca/>.
5. Kopher R, Akkerman D, Brooker D, Strike D. HPV DNA Testing for the Screening and Monitoring of Cervical cancer 2005. Available from: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=286>.
6. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.
7. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6.
8. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288(14):1749-57.
9. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283(1):87-93.
10. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a

- meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):280-93.
11. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):821-7.
 12. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281(17):1605-10.
 13. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):102-7.
 14. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM, Jr. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):410-6.
 15. Petry K, Mentin M, Böhmer G, Iftner T. Human papillomavirus DNA-testing for primary cervical cancer screening in Germany [Abstract]. *Anticancer Res* 2002;22(1B):482.
 16. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81(3):554-8.
 17. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-51.
 18. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.
 19. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283(1):81-6.
 20. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):47-53.
 21. Paraskevaïdis E, Malamou-Mitsi V, Koliopoulos G, Pappa L, Lolis E, Georgiou I, et al. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):355-9.

22. Levert M, Clavel C, Graesslin O, Masure M, Birembaut P, Quereux C, et al. [Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients]. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28(10):722-8.
23. Syrjänen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risk for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union. *J Lower Genital Tract Dis* 2002;6(2):97-110.
24. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326(7392):733-7.
25. Adam E, Kaufman RH, Berkova Z, Icenogle J, Reeves WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(6):1235-44.
26. Lytwyn A, Sellors J, Mahony J, Daya D, Chapman W, Ellis N, et al. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial *CMAJ*: 2000;163(6)701-707. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/163/6/701.pdf>.
27. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(11):1453-7.
28. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 2001;46(9):799-805.
29. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;195(3):300-6.
30. Zdenek H, Lukac J, Jabor A, Chvalova M, Voracek J, Brozkova M. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in screening of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Saudi Med J* 1999;20(11):861-4.
31. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, Franco EL; CCCaST Study Group. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006;119(3):615-23.

32. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, Sargent A, Peto J; ARTISTIC Trial Study Group. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1):56-61.
33. Cotton SC, Sharp L, Little J, Duncan I, Alexander L, Cruickshank ME, Gray NM, Jenkins D, Phillips Z, Robertson A, Seth R; The TOMBOLA group. Trial of management of borderline and other low-grade abnormal smears (TOMBOLA): Trial design. *Contemp Clin Trials*. 2006; 27(5):449-71.
34. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, et al. Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(2):92-100.
35. Walboomers JMM, de Roda Husman AM, van den Brule AJC et al. Detection of genital human papillomavirus infections. Critical review of methods and prevalence studies in relation to cervical cancer. In: Stern PL, editor(s). 1994; *Human papillomavirus and cervical cancer*. Oxford University press: 41-71.
36. Hagen B, Fiane B, Iversen OE, Onsrud M, Skjeldestad FE, Thomas S. Arbeidsgruppe i Sosial- og helsedirektoratet. Addendum, HPV-testing. 2005.
37. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1):232-246.

Vedlegg 1: Oversikt over studiene som er inkludert i notatet

CCOHTA – primærscreening:

Forfatter	Antall pasienter (alder)	Metode	Deltaker karakteristika	HPV DNA-test			Cytologi		
				Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Schiffman et al. 2000 (9)	n=8 554 (18-90 år)	HC 2	Delstudie av en større screening	ASCUS	88	89	ASCUS	78	94
Petry et al. 2002 (15)	n=8 468 (30-55 år)	HC 2	Rutineundersøkelse	ASCUS	98	96	ASCUS	42	98
Cuzick et al. 1999 (16)	n= 2 988 (34-70 år)	HC 2/ PCR	Rutineundersøkelse	LSIL	95/74	95/97	LSIL	79	99
Ratnam et al. 2000 (17)	n= 2 098 (18-69 år)	HC 1/2	Rutineundersøkelse	LSIL	68	91	LSIL	27	96
Schneider et al. 2000 (18)	n= 4 761 (18-70 år)	PCR	Legeundersøkelse*	LSIL	89	94	LSIL	20	99
Wright et al. 2000 (19)	n= 1 415 (35-65 år)	HC 2	Rutineundersøkelse	LSIL	84	84,5	LSIL	61	87
Blumenthal et al. 2001 (20)	n= 2 073 (25-55 år)	HC 2	Legeundersøkelse*	LSIL	80	61	LSIL	44	91
Paraskevaidis et al. 2001 (21)	n= 1 000 (17-79 år)	PCR	Legeundersøkelse*	LSIL	89	89		Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
Levert et al. 2000 (22)	n= 3 778 (15-85 år)	HC 2	Rutineundersøkelse	HSIL	100	86	HSIL	86	94
Clavel et al. 2001 (6)	n= 7 932 (15-76 år)	HC 2	Rutineundersøkelse	HSIL	100	87	HSIL	68	95
Syrjänen et al. 2002 (23)	n= 3 175 (15-85 år)	HC 2	Lege- og rutineundersøkelse	HSIL	97	16	HSIL	64	89
Coste et al. 2003 (24)	n= 1 757 (11-? år)	HC 2	Rutineundersøkelse	HSIL	96	85	HSIL	60	99

*Ikke rutinemessig screening

CCOHTA – sekundærskreeing:

Forfatter	Antall pasienter (alder)	Metode	Deltaker karakteristika	HPV DNA-test			Cytologi		
				Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Adam et al. 1998 (25)	n= 454 (Ikke oppgitt)	PCR	Deltakere med ASCUS eller LSIL	ASCUS	67,5	35	ASCUS	62	62
Bergeron et al. 2000 (11)	n= 378 (15-75 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS eller LSIL	ASCUS	88	53	ASCUS	83	58
Lytwyn et al. 2000 (26)	n= 212 (16-50 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS eller LSIL	ASCUS	87,5	51	ASCUS	56	56
Lee et al. 2001 (27)	n= 457 (19-85 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS eller LSIL	ASCUS	88	67	ASCUS	93	31
Morin et al. 2001 (28)	n= 360 (18-50 år)	HC 2 og PCR	Deltakere med ASCUS	LSIL	89,5/89,5	74/59	LSIL	74	63
Zielinski al. 2001 (29)	n= 278 (20-76 år)	HC 2	Deltakere med borderline or mild dyskaryosis	LSIL	96	60	LSIL	56	76
Manos et al. 1999 (12)	n= 995 (15-78 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS	HSIL	89	64	HSIL	76	Ikke oppgitt
Zdenek et al. 1999 (30)	n= 1 158 (16-73 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS	HSIL	66	66	HSIL	35	92
Coste et al. 2003 (24)	n= 828 (12-? år)	HC 2	Deltakere med ASCUS	HSIL	81	50	HSIL	85	92

ICSI – primærscreening:

Forfatter	Antall pasienter (alder)	Metode	Deltaker karakteristika	HPV DNA-test			Cytologi		
				Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Schiffman et al. 2000 (9)	n = 8 554 (18-90 år)	HC 1/2	Rutineundersøkelse	HSIL	88	89	ASCUS	78	94
Kulasingam et al. 2002 (8)	n = 4 075 (18-50 år)	PCR eller DNA:RNA hybridisering	Rutineundersøkelse	HSIL	84,2-90,8	76,2-86,2	HSIL	57,2-61,3	82,4-89,9
Cuzick et al. 2003 (7)	n = 10 358 (30-60 år)	Ikke oppgitt	Rutineundersøkelse	CIN 2	97,1	93,3	CIN 2	76,6	95,8
Clavel et al. 2001 (6)	n = 7 932 (16-76 år)	HC 2	Rutineundersøkelse	HSIL	100	85,6-87,3	HSIL	68,1	95,3

ICSI – sekundærscreening:

Forfatter	Antall pasienter (alder)	Metode	Deltaker karakteristika	HPV DNA-test			Cytologi		
				Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv terskel	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Sherman et al. 2002 (13)	n = 3 046 (29->)	Ikke oppgitt	Deltakere med ASCUS eller LSIL	CIN 3	93,9-97,8		CIN 3	90,9 (>29 år)	
Manos et al. 1999 (12)	n = 973 (15-78 år)	HC 2	Deltakere med ASCUS.	HSIL eller kreft	89	64	HSIL eller kreft	76	Ikke oppgitt
Bergeron et al 2000 (11)	n = 378 (15-75 år)	HC 2 og PCR	Deltakere med ASCUS eller LSIL	HSIL	88	42	HSIL	85	53
Shlay et al. 2000 (14)	n = 195 (15-76)	HC 2	Deltakere med ASCUS.	HSIL	93	74		Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
Arbyn et al. 2004 (10)	n = 5 454 (ikke oppgitt)	HC 2	Deltakere med ASCUS.	HSIL	84,4	72,9	ASCUS	81,8	57,6