

RAPPORT

2022

SYSTEMATISK OVERSIKT

HPV-test i screening-
programmet mot
livmorhalskreft for
aldersgruppen 25-33 år

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år: systematisk oversikt

English title HPV-testing in the screening program for cervical cancer of the 25 to 33 age group

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Jon-Vidar Gaustad, prosjektleder,
Randi Ingebjørg Krontveit,
Martin Smådal Larsen

ISBN 978-82-8406-319-5

Publikasjonstype Systematisk oversikt

Antall sider 52 (72 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet

Emneord(MeSH) Cervical Intraepithelial Neoplasia; Papillomavirus Infections; Mass Screening

Sitering Gaustad J-V, Krontveit RI, Larsen MS. HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år: systematisk oversikt. [HPV-testing in the cervical cancer program for the age group of 25 to 33 years. A systematic review]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	14
Beskrivelse av problemet	14
Beskrivelse av tiltaket	15
Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?	16
Mål og problemstilling	16
METODE	18
Prosjektplan	18
Inklusjonskriterier	18
Litteratursøk	20
Utvelging av studier	20
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	21
Uthenting av data	21
Analyser	22
Vurdering av tillit til resultatene	23
Andre vurderinger	24
RESULTATER	25
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	25
Beskrivelse av de inkluderte studiene	26
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	30
Effekter av screeningstrategi 1 (primær HPV-test)	32
Effekter av screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting)	38
Effekter av screeningstrategi 3 (HPV-test for å kvalitetssikre cytologi)	40
DISKUSJON	41
Hovedfunn	41
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?	42
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	43

Styrker og svakheter ved denne systematiske oversikten	44
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	44
Resultatenes betydning for praksis	45
Kunnskapshull	47
KONKLUSJON	48
REFERANSER	49
VEDLEGG	53
Vedlegg 1: Ordliste	53
Vedlegg 2: Søkestrategi	54
Vedlegg 3: Screening på tittel- og sammendragsnivå	57
Vedlegg 4: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst	58
Vedlegg 5: Oversikt over numeriske data som er hentet fra de inkluderte RCTene	65
Vedlegg 6: Aldersundergrupper og sammenligning av 1. og 2. screeningrunde	66
Vedlegg 7: GRADE-vurderinger og statistisk styrkeberegning	68

Hovedbudskap

Livmorhalsprogrammet er et landsdekkende screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år. Det har vært basert på primær cytologi av livmorhalsprøver, men fra 2022 er primær HPV-test innført for kvinner mellom 34 og 69 år. Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekt av tre screeningstrategier for kvinner under 34 år: (1) erstatte primær cytologi med primær HPV-test, (2) bruke både HPV-test og cytologi samtidig (cotesting) og (3) bruke HPV-test til å kvalitetssikre cytologi.

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk og identifiserte relevante studier. Vi inkluderte seks randomiserte studier: fire undersøkte effekten av screeningstrategi 1, og to undersøkte effekten av screeningstrategi 2. Vi fant ingen studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 3. En av studiene undersøkte HPV-vaksinerte kvinner, mens de fem andre undersøkte uvaksinerte kvinner.

Vi sammenstilte studiene i metaanalyser og vurderte tilliten til resultatene ved hjelp av GRADE. For uvaksinerte kvinner fant vi at:

- Primær HPV-test sannsynligvis fører til flere tilleggsundersøkelser og oppdager alvorlige forstadier til livmorhalskreft tidligere enn primær cytologi
- HPV-test og cytologi (cotesting) muligens fører til flere tilleggsundersøkelser og oppdager alvorlige forstadier til livmorhalskreft tidligere enn cytologi alene

For HPV-vaksinerte kvinner er kunnskapsgrunnlaget svakt, men primær HPV-test fører muligens til flere tilleggsundersøkelser og oppdager alvorlige forstadier til livmorhalskreft tidligere enn primær cytologi. Det er behov for nye studier som undersøker effekt av screeningstrategier for HPV-vaksinerte kvinner.

Tittel:

HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år: systematisk oversikt

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket avsluttet?

April 2022

Fagfellevurdering:

Kjetil Gundro Brurberg, FHI

Birgit Engesæter,
Kreftregisteret

Christina Vogt,
St. Olavs Hospital og NTNU

Sammendrag

Innledning

Langvarig infeksjon med humant papillomavirus (HPV) er en initierende årsak til livmorhalskreft i 99 % av tilfellene. Det er likevel stor sannsynlighet for at en HPV-infeksjon går over av seg selv uten å føre til livmorhalskreft. Siden 1995 har Norge hatt et landsdekkende screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år (*Livmorhalsprogrammet*). *Livmorhalsprogrammet* har vært basert på primær cytologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen. Fra 2015 har imidlertid primær HPV-test av livmorhalsprøvene for kvinner mellom 34 og 69 år gradvis blitt innført. Implementering var ferdigstilt første kvartal 2022. I 2022 inviteres også det første årskullet som har fått HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet til screeningprogrammet.

Hensikt

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av ulike kombinasjoner av HPV-test og cytologisk vurdering i screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner mellom 25 og 33 år. Vi skulle undersøke tre screeningstrategier: (1) erstatte primær cytologisk vurdering med primær HPV-test, (2) bruke både HPV-test og cytologi samtidig (cotesting) og (3) bruke HPV-test til å kvalitetssikre cytologi. Separate analyser og vurderinger skulle gjøres for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner.

Metode

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk i relevante databaser. To prosjektmedarbeidere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst og vurderte publikasjonene mot inklusjonskriteriene. Vi benyttet det digitale verktøyet EPPI-Reviewer i seleksjonsprosessen, og brukte ulike maskinlæringsfunksjoner for å effektivisere prosessen. Én prosjektmedarbeider hentet ut og analyserte data fra de inkluderte studiene og en annen kontrollerte dataauthenticeringen. To prosjektmedarbeidere vurderte risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene og vurderte tilliten til hvert resultat ved hjelp av GRADE. Vi vurderte også overføringsverdi til norsk sammenheng.

Resultater

Vi inkluderte seks randomiserte studier. Fire av studiene undersøkte effekten av screeningstrategi 1 og to undersøkte effekten av screeningstrategi 2. Vi fant ingen studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 3. Alle studiene ble gjennomført i nasjonale eller regionale screeningprogram i høy-inntektsland (i Australia, Sverige, Finland,

Nederland, Italia og Canada). En av studiene undersøkte HPV-vaksinerte kvinner, mens de fem andre i all hovedsak undersøkte uvaksinerte kvinner. Studiene undersøkte brede aldersgrupper, men rapporterte også egne data for aldersgruppen som er relevant for denne oppsummeringen (25-33 år) og/eller for relevante aldersundergrupper (25-29 år eller 30-33 år).

For HPV-vaksinerte kvinner fant vi at primær HPV-test muligens gir flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av alvorlige forstadier til kreft (CIN2+ og CIN3+) enn primær cytologi i første screeningrunde (oppsummeringstabell 1). For uvaksinerte kvinner fant vi at primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi sannsynligvis gir flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ og CIN3+ i første screeningrunde (oppsummeringstabell 1), og sannsynligvis færre funn av CIN2+ og muligens færre funn av CIN3+ i andre screeningrunde. Effektene i første screeningrunde ble observert i begge aldersundergrupper (25-29 år og 30-33 år), og så ut til å være størst for den yngste aldersundergruppen.

Oppsummeringstabell 1. Primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner i aldersgruppen 25-33 år

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere	Tillit til effektestimaten (GRADE)
	Primær cytologi	Primær HPV-test			
HPV-vaksinerte kvinner					
CIN2+	5 per 1 000	26 per 1 000 (3 til 202)	RR 5,55 (0,72 til 42,7)	629	⊕⊕○○ Lav ^a
CIN3+	5 per 1 000	22 per 1 000 (3 til 169)	RR 4,54 (0,58 til 35,6)	629	⊕⊕○○ Lav ^a
Kolposkopi	47 per 1 000	82 per 1 000 (41 til 162)	RR 1,72 (0,86 til 3,41)	629	⊕⊕○○ Lav ^a
Uvaksinerte kvinner					
CIN2+	21 per 1 000	25 per 1 000 (22 til 29)	RR 1,18 (1,03 til 1,36)	35 234	⊕⊕⊕○ Middels ^b
CIN3+	14 per 1 000	22 per 1 000 (14 til 34)	RR 1,50 (0,96 til 2,35)	4 849	⊕⊕⊕○ Middels ^c
Kolposkopi	40 per 1 000	58 per 1 000 (44 til 77)	RR 1,45 (1,10 til 1,92)	35 234	⊕⊕⊕○ Middels ^b

a. Ekstremt bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse. Vi har trukket to enheter.

b. En av studiene har høy risiko for skjevhet. Vi har trukket en enhet.

c. Bredt konfidensintervall som omfatter liten og stor effekt, og litt få deltakere. Vi har trukket en enhet.

Studiene som undersøkte screeningstrategi 2 undersøkte uvaksinerte kvinner. Vi fant at HPV-test og cytologi (cotesting) sammenlignet med cytologi alene muligens gir flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ i første screeningrunde (oppsummeringstabell 2) og muligens færre funn av CIN2+ i andre screeningrunde. Kunnskaps-

grunnlaget for CIN3+ var svært usikkert for denne sammenligningen (oppsummeringstabell 2). Ingen av studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling eller livskvalitet.

Oppsummeringstabell 2. HPV-test og cytologi (cotesting) sammenlignet med cytologi alene for uvaksinerte kvinner i aldersgruppen 25-33 år

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere	Tillit til effektestimatet (GRADE)
	Cytologi	Cotesting			
CIN2+	14 per 1 000	20 per 1 000 (12 til 32)	RR 1,43 (0,89 til 2,29)	18 677	⊕⊕○○ Lav ^a
CIN3+	9 per 1 000	10 per 1 000 (3 til 169)	RR 1,07 (0,80 til 1,43)	18 677	⊕○○○ Svært lav ^{a,b}
Kolposkopi	41 per 1 000	48 per 1 000 (41 til 162)	RR 1,17 (0,93 til 1,48)	6 267	⊕⊕○○ Lav ^a

a. Bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Vi har trukket to enheter.

b. Studiene viser motsatt effekt. Vi har trukket en enhet.

Diskusjon

Kunnskapsgrunnlaget i denne oppsummeringen dekker screeningstrategi 1 og 2. Vi fant ingen studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 3. Alle de inkluderte studiene var gjennomført i nasjonale eller regionale screeningprogram i høy-inntektsland, og resultatene bør derfor være overførbare til en norsk sammenheng. De fleste studiene som undersøkte screeningstrategi 1 sammenlignet med den undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalsprogrammet* i Norge per i dag. Denne sammenligningen er derfor direkte overførbart til norsk praksis. Studiene som undersøkte screeningstrategi 2 sammenlignet med cytologi alene, og det er ikke opplagt hvilken effekt screeningstrategien ville hatt sammenlignet med undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalsprogrammet*. Bare én studie undersøkte HPV-vaksinerte kvinner og studien har få deltakere. Kunnskapsgrunnlaget for HPV-vaksinerte er derfor betydelig svakere enn for uvaksinerte. Det er behov for nye studier som undersøker effekten av screeningstrategier blant HPV-vaksinerte kvinner. Dette behovet er allerede aktuelt fordi de første kvinnene som ble tilbudt HPV-vaksiner gjennom barnevaksinasjonsprogrammet i Norge inviteres til screeningprogrammet for livmorhalskreft i 2022.

Konklusjon

Å erstatte primær cytologi med primær HPV test vil sannsynligvis innebære at flere henvises til kolposkopi og at alvorlige forstadier til livmorhalskreft oppdages tidligere for uvaksinerte kvinner under 34 år. HPV-test og cytologi (cotesting) vil muligens føre til flere henvisninger til kolposkopi og tidligere deteksjon av alvorlige forstadier til livmorhalskreft enn cytologi alene. Kunnskapsgrunnlaget for HPV-vaksinerte kvinner er betydelig svakere enn for uvaksinerte. Primær HPV-test fører muligens til flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av alvorlige forstadier til livmorhalskreft enn primær cytologi, men det er behov for nye studier som undersøker effekten av screeningsstrategier for HPV-vaksinerte kvinner.

Key messages

The Norwegian national screening program for cervical cancer invites women aged 25 to 69 years to regular screening and has used primary cytology to assess cell samples. From 2022 cell samples will be assessed by primary HPV-testing for the age group of 34 to 69 years. The purpose of this systematic review was to evaluate the effect of three screening strategies for women below 34 years: (1) replace primary cytology with primary HPV-test, (2) use both HPV-test and cytology (cotesting), and (3) use HPV-test as quality assurance for cytology.

We conducted a systematic literature search. We included six randomized trials, four investigating the effect of screening strategy 1 and two investigating the effect of strategy 2. We found no studies evaluating strategy 3. One trial investigated HPV-vaccinated women, and five investigated unvaccinated women.

We performed meta-analyses and assessed our confidence in the results using GRADE. For unvaccinated women we found that:

- Primary HPV-test probably results in more referrals to additional tests and earlier detection of precancerous transformation compared to primary cytology
- HPV-test and cytology (cotesting) possibly results in more referrals to additional tests and earlier detection of precancerous transformation than cytology alone

For HPV-vaccinated women, the evidence is weak, but primary HPV-test possibly results in more referrals to additional tests and earlier detection of precancerous transformation compared to primary cytology also for HPV-vaccinated women. Novel studies investigating the effect of screening strategies for HPV-vaccinated women are needed.

Title:

HPV-testing in the cervical cancer program for the age group of 25 to 33 years. A systematic review

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from Norwegian Directorate of Health

Updated:

Last search for studies: April 2022

Peer review:

Kjetil Gundro Brurberg, NIPH

Birgit Engesæter, Cancer Registry of Norway

Christina Vogt, St. Olavs Hospital and NTNU

Executive summary (English)

Introduction

Prolonged infections with human papillomavirus (HPV) have a causative role in 99% of cervical cancer cases. The majority of HPV infections is nevertheless defeated by the immune system without causing cervical cancer. Since 1995, Norwegian women in the age group of 25 to 69 years have been invited to a national screening program for cervical cancer. The screening program has used conventional cytology to assess cell samples, but from 2015 primary HPV-testing has gradually been introduced for the age group of 34 to 69 years. This implementation was completed first quarter 2022. Also in 2022, the first cohort that was offered the HPV vaccine in the national vaccine program will be invited to participate in the national screening program for cervical cancer.

Objective

The objective of this systematic review was to investigate the effect of combinations of HPV-test and cytology in screening programs for cervical cancer for women aged 25-33 years. We intended to evaluate three interventions: (1) replace primary cytological evaluation with primary HPV-test, (2) use both HPV-test and cytology (cotesting), and (3) use HPV-test as quality assurance for cytology. Separate analyses and assessments were required for HPV-vaccinated and unvaccinated women.

Method

We conducted a systematic literature search in relevant databases. Two researchers assessed titles, abstracts, and full text of relevant references against the selection criteria. We used EPPI-Reviewer in the selection process, including various machine learning functionalities to streamline the selection process. One researcher extracted and analysed data from the included studies and another checked the data extraction. Two researchers assessed the methodological quality with validated checklists and tools and assessed our confidence in the results using GRADE. We also assessed the transferability to the Norwegian context.

Results

We included six randomized trials. Four trials investigated the effect of intervention 1 and two investigated the effect of intervention 2. We found no studies evaluating intervention 3. All trials were conducted in national or regional screening programs in high-income countries (in Australia, Sweden, Finland, Netherlands, Italy, and Canada). One trial investigated HPV-vaccinated women, and five trials investigated unvaccinated women. The trials investigated broad age groups, but also reported separate data for

the age group that was relevant for this review (25-33 years) and/or for relevant age subgroups (25-29 years or 30-33 years).

For HPV-vaccinated women, we found that primary HPV-test possibly results in more referrals to colposcopy and more findings of CIN2+ and CIN3+ than primary cytology in the first round of screening (Summary of findings 1). For unvaccinated women, we found that primary HPV-test compared to primary cytology probably results in more referrals to colposcopy and more findings of CIN2+ and CIN3+ in the first round of screening (Summary of findings 1), and probably less findings of CIN2+ and possibly less findings of CIN3+ in the second round of screening. The effects in the first round of screening were observed in both subgroups (25-29 years and 30-33 years) but were more pronounced for the youngest subgroup.

Summary of findings 1. Primary HPV-test compared to primary cytology for HPV-vaccinated and unvaccinated women aged 25-33 years

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants	Certainty (GRADE)
	Primary cytology	Primary HPV-test			
HPV-vaccinated women					
CIN2+	5 per 1 000	26 per 1 000 (3 to 202)	RR 5.55 (0.72 to 42.7)	629	⊕⊕○○ Low ^a
CIN3+	5 per 1 000	22 per 1 000 (3 to 169)	RR 4.54 (0.58 to 35.6)	629	⊕⊕○○ Low ^a
Colposcopy	47 per 1 000	82 per 1 000 (41 to 162)	RR 1.72 (0.86 to 3.41)	629	⊕⊕○○ Low ^a
Unvaccinated women					
CIN2+	21 per 1 000	25 per 1 000 (22 to 29)	RR 1.18 (1.03 to 1.36)	35 234	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
CIN3+	14 per 1 000	22 per 1 000 (14 to 34)	RR 1.50 (0.96 to 2.35)	4 849	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Colposcopy	40 per 1 000	58 per 1 000 (44 to 77)	RR 1.45 (1.10 to 1.92)	35 234	⊕⊕⊕○ Moderate ^b

a. Extremely broad confidence interval including no effect and both positive and negative effects. Less participants than the optimal information size. We have downregulated by two units.

b. One of the studies has high risk of bias. We have downregulated by one unit.

c. Broad confidence interval including large and small effects, and few participants. We have downregulated by one unit.

The trials investigating intervention 2 evaluated unvaccinated women. We found that HPV-test and cytologi (cotesting) compared to cytology alone possibly results in more referrals to colposcopy and more findings of CIN2+ in the first round of screening (Summary of findings 2), and possibly less findings of CIN2+ in the second round of screening. The evidence for CIN3+ was highly uncertain for this comparison (Summary of findings 2). None of the included studies reported referrals to conization, adverse effects after conization, overtreatment, or quality of life.

Summary of findings 2. HPV-test and cytology (cotesting) compared to cytology for unvaccinated women aged 25-33 years

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants	Certainty (GRADE)
	Cytology	Cotesting			
CIN2+	14 per 1 000	20 per 1 000 (12 to 32)	RR 1.43 (0.89 to 2.29)	18 677	⊕⊕○○ Low ^a
CIN3+	9 per 1 000	10 per 1 000 (3 to 169)	RR 1.07 (0.80 to 1.43)	18 677	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Colposcopy	41 per 1 000	48 per 1 000 (41 to 162)	RR 1.17 (0.93 to 1.48)	6 267	⊕⊕○○ Low ^a

a. Broad confidence interval including no effect and both positive and negative effects. We have downregulated by two units.

b. The included studies show opposite effects. We have downregulated by one unit.

Discussion

The evidence in this review addresses intervention 1 and intervention 2, but studies evaluating intervention 3 were not found. All the included trials were conducted in national or regional screening programs in high-income countries and should be transferable to the Norwegian context. Most trials evaluating intervention 1 used the test that Norwegian women below 34 years are offered in the national screening program as comparator. This comparison is thus directly transferable to the Norwegian practice. The trials evaluating intervention 2 used cytology alone as comparator, and it is unclear to what extent this intervention would compare to the test women below 34 years are offered in the Norwegian national screening program. Only one trial investigated HPV-vaccinated women, and the number of participants in this trial was low. The evidence for HPV-vaccinated women is thus substantially weaker than for unvaccinated women. Novel studies investigating the effect of screening strategies for HPV-vaccinated women are thus needed. This need is urgent because the first cohort of women that were offered the HPV-vaccine in the Norwegian vaccine program are invited to the national screening program for cervical cancer in 2022.

Conclusion

Replacing primary cytology with primary HPV-test probably results in more referrals to colposcopy and earlier detection of CIN2+ and CIN3+ for unvaccinated women below 34 years. HPV-test and cytology (cotesting) possibly results in more referrals to colposcopy and earlier detection of CIN2+ than cytology alone. The evidence for HPV-vaccinated women is substantially weaker than for unvaccinated women. Primary HPV-test possibly results in more referrals to colposcopy and earlier detection of CIN2+ and CIN3+ than primary cytology, but novel studies investigating effects of screening strategies for HPV-vaccinated women are needed.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i februar 2022 i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk kunnskapsoppsummering om effekter ved å bruke HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for kvinner under 34 år. Livmorhalsprogrammet har gradvis endret screeningmetode fra primær cytologisk vurdering av livmorhalsprøven til primær HPV-testing for kvinner mellom 34 og 69 år. Denne kunnskapsoppsummeringen skal inngå i kunnskapsgrunnlaget når Rådgivningsgruppa for Livmorhalsprogrammet skal vurdere om og hvordan HPV-test bør brukes for kvinner under 34 år.

Område for helsetjenester, FHI, følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

Bidragstere

Prosjektleder: Jon-Vidar Gaustad

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Randi Ingebjørg Krontveit, Martin Smådal Larsen

Takk til eksterne fagfeller Birgit Engesæter, Kreftregisteret og Christina Vogt, St. Olavs Hospital og NTNU, og intern fagfelle Kjetil Gundro Brurberg som har gjennomgått og gitt innspill til kunnskapsoppsummeringen. En stor takk også til kollega Ingvild Kirkehei for bistand med søkestrategi og fagfellevurdering av søket.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Hege Kornør
avdelingsdirektør

Jon-Vidar Gaustad
prosjektleder

Innledning

Beskrivelse av problemet

På verdensbasis er livmorhalskreft den fjerde vanligste kreftformen blant kvinner (1). I Norge får over 300 kvinner livmorhalskreft hvert år, og mellom 70 og 90 kvinner dør av sykdommen (2). Livmorhalskreft rammer i stor grad yngre kvinner og halvparten av de som får diagnosen er under 45 år (2).

I mer enn 99 % av tilfellene er årsaken til livmorhalskreft langvarig infeksjon med humant papillomavirus (HPV) (3). Det finnes over 200 ulike typer HPV og flere typer er assosiert med forhøyet risiko for livmorhalskreft (4). HPV er svært vanlig, og de fleste seksuelt aktive personer blir smittet med HPV en eller flere ganger i løpet av livet. De fleste HPV-infeksjoner gir ingen symptomer og går over av seg selv, men enkelte kvinner kan få en langvarig infeksjon som kan føre til utvikling av livmorhalskreft etter mange år (vanligvis mer enn 10 år) (5). Sykdommen utvikler seg via celleforandringer i livmorhalsslimhinnen, og celleforandringene kan oppdages ved cytologisk vurdering av celleprøve fra livmorhalsen.

Siden 1995 har Norge hatt en landsdekkende masseundersøkelse mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år (*Livmorhalsprogrammet*). *Livmorhalsprogrammet* drives av Kreftregisteret og sender påminnelse til kvinner to måneder før det er tid for ny livmorhalsprøve. For kvinner under 34 år vurderes livmorhalsprøven med primær cytologisk undersøkelse ved et patologilaboratorium. Ved normale funn, anbefales ny livmorhalsprøve om tre år. Ved funn av lavgradig celleforandringer foretas en HPV-test. Hvis det påvises alvorlige celleforandringer eller vedvarende HPV infeksjon, henvises kvinnen til kolposkopi og vevsprøver (6). Ved kolposkopi undersøker en gynekolog livmorhalsen med et spesialtilpasset mikroskop (kolposkop) (7). Gynekologen ser etter unormale områder og kan ta små vevsprøver (biopsier). Celleforandringer som blir påvist i vevsprøver klassifiseres som «cervical intraepithelial neoplasia» (CIN), og graderes etter alvorlighet (CIN1, CIN2 og CIN3). CIN2 og CIN3 regnes som alvorlige forstadier til kreft. Det er likevel ikke slik at alle ubehandlede tilfeller av CIN2 og CIN3 utvikles til livmorhalskreft. En stor metaanalyse fant at ~50 % av ubehandlede CIN2 tilfeller gikk tilbake (regresjon) i løpet av 24 måneder (8), mens McCredie og kolleger fant at 31 % av kvinner med ubehandlede CIN3 tilfeller utviklet livmorhalskreft i løpet av 30 år (9). Siden man ikke vet hvilke tilfeller som vil utvikle seg til livmorhalskreft henvises kvinner som får påvist CIN2 eller CIN3 til behandling (konisering) (7). Ved konisering fjernes en kjegleformet bit av livmorhalsen der celleforandringen er lokalisert. Dersom det påvises livmorhalskreft, behandles kvinnen med kirurgi, strålebehandling og/eller

medikamentell behandling (7). Detaljert beskrivelse av algoritmene i *Livmorhalsprogrammet* og flytdiagram er tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider (6): www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screening-strategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening

De siste 50 årene er den totale forekomsten av livmorhalskreft i Norge redusert med nesten 40 %, og *Livmorhalsprogrammet* antas å være hovedgrunnen til denne reduksjonen (2). For kvinner under 30 år er forekomsten av livmorhalskreft lav, men for denne aldersgruppen har forekomsten økt i samme periode (10). Et annet tiltak man forventer vil redusere forekomst av livmorhalskreft er HPV-vaksine. Fra 2009 har 12 år gamle jenter fått tilbud om HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet, og siden 2018 har også gutter fått samme tilbud (11). HPV-vaksiner gir beskyttelse mot HPV 16 og HPV 18 som er årsaken til ca. 70 % av alle livmorhalskrefttilfellene, og gir også kryssbeskyttelse mot andre HPV typer (1). Det er dokumentert at HPV-vaksiner gir mer enn 90 % beskyttelse mot utvikling av alvorlige forstadier til livmorhalskreft blant kvinner som ikke var smittet med HPV ved vaksinasjonstidspunktet (11). HPV-vaksine beskytter likevel ikke mot alle typer HPV, og også vaksinerte kvinner anbefales å delta i *Livmorhalsprogrammet*. Siden utviklingen av livmorhalskreft er langsom, forventes redusert forekomst av livmorhalskreft først om noen år når de første HPV-vaksinerte kullene når alderen hvor livmorhalskreft typisk opptrer.

Beskrivelse av tiltaket

Ved HPV-test brukes PCR-maskiner til å påvise arvestoffet til HPV i livmorhalsprøven, mens ved cytologisk vurdering granskes cellene i et mikroskop. Begge analysene kan gjøres på samme livmorhalsprøve og prøvetakingen av kvinnene ved screeningen er derfor den samme. Fordi celleforandringene som kan føre til livmorhalskreft i de aller fleste tilfeller forårsakes av HPV-infeksjon, kan HPV-test oppdage forstadier til livmorhalskreft tidligere enn cytologi (5). For unge kvinner er det likevel stor sannsynlighet for at en HPV-infeksjon går over av seg selv uten å føre til alvorlige celleforandringer (5). En positiv HPV-test innebærer derfor ikke nødvendigvis høyere risiko for livmorhalskreft for unge kvinner. En risiko ved å bruke HPV-test i *Livmorhalsprogrammet* er at kvinner som ikke vil utvikle kreft, utsettes for tilleggsundersøkelser, ekstra oppfølging og i verste fall unødvendig behandling som kan gi bivirkninger.

Primær HPV-test ble testet i et prøveprosjekt fra 2015 og gradvis innført i *Livmorhalsprogrammet* for kvinner mellom 34 og 69 år fra 2019 (5). Fra 2022 skal alle kvinner mellom 34 og 69 år tilbys primær HPV-test i stedet for primær cytologisk vurdering i *Livmorhalsprogrammet* (6). Hvis den primære HPV-testen er positiv, skal det også gjøres en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven. Dersom det påvises alvorlige celleforandringer ved cytologi, henvises kvinnene til kolposkopi og vevsprøver på samme måte som for kvinner under 34 år (beskrevet over) (6). Hvis HPV-testen er positiv for HPV 16 eller HPV 18, henvises kvinnene til kolposkopi og vevsprøver også ved lavgradig cytologi. Hvis HPV-testen er positiv for andre genotyper enn HPV 16 og HPV 18 og det på-

vises lavgradig cytologi, eller hvis HPV-testen er positiv og det ikke påvises celleforandringer, anbefales ny HPV-test etter 12 eller 24 måneder (5). Kvinner med negativ HPV-test har veldig liten risiko for å utvikle alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft de neste årene og kan vente fem år til neste livmorhalsprøve (6). Ved bruk av primær cytologisk vurdering anbefales det å gjøre ny livmorhalsprøve hvert tredje år. Detaljert beskrivelse av algoritmene i *Livmorhalsprogrammet* og flytdiagram for kvinner mellom 34 og 69 år er tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider (6):

www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screening-strategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening

HPV-test kan potensielt erstatte cytologisk vurdering i screeningprogram mot livmorhalskreft, men det finnes også andre måter de to testene kan kombineres. På bestilling fra Helsedirektoratet skal vi vurdere effekten av tre forskjellige tiltak som kan være aktuelle i *Livmorhalsprogrammet* for kvinner mellom 25 og 33 år:

1. Erstatte primær cytologisk vurdering med primær HPV-test, på samme måte som gjeldende anbefaling for kvinner mellom 34 og 69 år.
2. Bruke både cytologi og HPV-test samtidig (cotesting).
3. Bruke HPV-test til å kvalitetssikre cytologi. Dette innebærer at livmorhalsprøven først vurderes med cytologi. Hvis livmorhalsprøven har normal cytologi, gjøres HPV-test. Dersom HPV-testen er positiv skal det gjøres en ny cytologisk vurdering (regranskning). Hvis livmorhalsprøven har unormal cytologi (ved første eller andre vurdering) følges gjeldende anbefaling.

Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?

Etter at det ble besluttet å innføre primær HPV-test for kvinner mellom 34 og 69 år i *Livmorhalsprogrammet*, har det kommet ny kunnskap om HPV-test for kvinner under 34 år. Den nye kunnskapen stammer fra andre land som har testet eller innført primær HPV-test ved nasjonale screeningprogram for kvinner fra 25 eller fra 30 år, inkludert Sverige, Danmark, Finland, Nederland, England, Italia, Tyrkia og Australia. Det er derfor behov for en ny kunnskapsoppsummering om effekter av HPV-test for kvinner under 34 år.

Videre blir det første årskullet som ble tilbudt HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet invitert til *Livmorhalsprogrammet* i 2022. Fordeler og ulemper ved HPV-test kan være annerledes for HPV-vaksinerte enn for uvaksinerte. Fordi stadig flere HPV-vaksinerte vil inviteres til *Livmorhalsprogrammet* framover, bør en ny kunnskapsoppsummering om effekter av HPV-testing inneholde separate analyser og vurderinger for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner.

Mål og problemstilling

Vi vil undersøke hvordan bruk av HPV-test påvirker antall funn av livmorhalskreft eller alvorlige forstadier til livmorhalskreft, antall henvisninger til kolposkopi og konisering,

risiko for overbehandling, bivirkninger og livskvalitet for kvinner mellom 25 og 33 år. Vi vil sammenligne kombinasjoner av HPV-test og cytologisk vurdering med gjeldende norske anbefaling eller cytologisk vurdering alene.

Metode

For å svare på bestillingen utarbeidet vi en systematisk oversikt i tråd med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (12) og Cochrane Handbook (13).

Prosjektplan

Vi laget en prosjektplan som ble fagfellevurdert og publisert 6. mai 2022 (14). Vi avklarte prosjektplanen med oppdragsgiver Helsedirektoratet før vi utførte oppsummeringen.

Prosjektplanen oppgav at ikke-randomiserte studier skulle ekskluderes dersom vi fant relevante randomiserte studier. I denne oppsummeringen fant vi relevante randomiserte studier, men vi valgte likevel å inkludere ikke-randomiserte studier. De ikke-randomiserte studiene kan være av interesse for enkelte lesere og listes i egen tabell, men resultatene fra studiene ble ikke brukt i sammenstillingen og metaanalysene. Bortsett fra dette avviket har den systematiske oversikten blitt utarbeidet som beskrevet i prosjektplanen.

Inklusjonskriterier

Populasjon	<p>Kvinner under 34 år som deltar i screeningsprogram mot livmorhalskreft (eventuelt undergruppene 25-29 år og 30-33 år).</p> <p>Minst 50 % av populasjonen i primærstudiene måtte være innenfor oppgitt aldersgruppe (< 34 år), eventuelt måtte resultater rapporteres separat for undergrupper der minst 50 % av undergruppens deltakere var innenfor oppgitt aldersgrense.</p> <p>Vi skilte mellom HPV-vaksinerte og uvaksinerte i analysene. Dersom en primærstudie ikke oppga vaksinasjonsstatus antok vi at deltakerne var uvaksinerte.</p>
Intervensjon (screeningstrategi)	<ol style="list-style-type: none">1. Primær HPV-test av livmorhalsprøven og cytologisk vurdering ved positiv HPV-test (gjeldende anbefaling for kvinner mellom 34 og 69 år).2. Både cytologisk vurdering og HPV-test av livmorhalsprøven (cotesting).3. Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, HPV-test ved normal cytologi og ny cytologisk vurdering ved positiv HPV-test.

Sammenligning	1. prioritet: Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven og HPV-test ved funn av lavgradig cytologi (gjeldende anbefaling for kvinner under 34 år i Norge). 2. prioritet: Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven.
Utfall	Antall funn av: CIN grad 2 eller høyere (CIN2+) ¹ , CIN grad 3 eller høyere (CIN3+) ¹ , livmorhalskreft. Antall henvisninger til: kolposkopi ¹ , konisering ¹ . Antall overbehandlinger, der overbehandling defineres som funn av kun normale celler eller CIN grad 1 i konisatet. Dersom studiene rapporterte bivirkninger ved konisering hentet vi ut dette. Livskvalitet. Utfallene kan måles ved den aktuelle screeningen, ved oppfølgingsprøve for kvinner med testresultat som indikerer forhøyet risiko (normalt innen ett år) og/eller ved neste normale screening i henhold til screeningprogrammet (3 år ved cytologi-basert screening, 5 år ved HPV-screening).
Studiedesign	Prioritert rekkefølge: 1. Systematiske oversikter 2. Randomiserte kontrollerte studier (RCT) 3. Ikke-randomiserte studier Ikke-randomiserte studier ble bare brukt dersom vi ikke fant relevante RCT.
Publikasjonsår	2010 - 2022
Land/Kontekst	Høyinntektsland, som definert av Verdensbanken (15)
Språk	Engelsk og skandinavisk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Konferanseabstract/presentasjoner
- Kommentarer, debattinnlegg, lederartikler
- Studier som ikke var fagfellevurderte
- Tverrsnittstudier

Vi ekskluderte også studier publisert før 2010. Denne avgrensingen ble bestemt i samarbeid med oppdragsgiver Helsedirektoratet, fordi Helsedirektoratet ønsket en oppsummering av ny forskning som har kommet etter det norske prøveprosjektet ble gjennomført og evaluert i 2015 (6).

¹ Begrepene forklares i Innledningen og i Ordlisten i Vedlegg 1

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekarene Ingvild Kirkehei og Martin Smådal Larsen utarbeidet en søkestrategi (vedlegg 2) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Søket ble avsluttet i april 2022 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Medline, (Ovid)
- EMBASE, (Ovid)
- PsycInfo, (Ovid)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews)
- Epistemonikos

Søkets oppbygging baserte seg på kombinasjon av emneord og tekstord omkring konseptene livmorhalskreft, HPV og screening, for eksempel (cervical intraepithelial neoplasia OR cervical cancer) AND (papillomaviridae OR hpv) AND screening. Søket ble avgrenset til publikasjonsår fra og med 2010 i henhold til bestillingen. Videre ble referansene eksportert til EndNote for dublettkontroll.

Søk i andre kilder

Det ble ikke gjennomført egne søk etter pågående studier i databasene Clinical-Trials.gov og WHO ICTRP, da disse inngår i Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews) og på denne måten ble fanget opp i treffene fra denne databasen.

Utvelging av studier

To prosjektmedarbeidere (JVG, RIK og/eller MSL) gjorde uavhengige vurderinger («screening») av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som vi var enige om at var relevante innhentet vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (JVG, RIK og/eller MSL) gjorde uavhengige vurderinger av fulltekstene opp mot inklusjonskriteriene. Vi piloterte inklusjonskriteriene på de 200 første studiene, for å sikre at prosjektmedarbeiderne hadde en felles forståelse for inklusjonskriteriene. Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og fulltekster løste vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider. Vi brukte det elektroniske verktøyet EPPI-reviewer i utvelgelsesprosessen.

Vi brukte maskinlæringsfunksjoner for å hjelpe oss med å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data.

Vi lette først etter systematiske oversikter og RCTer (jfr. prioriteringsliste i inklusjonskriterier). For raskt å kunne identifisere referanser med systematiske oversikter som studiedesign, brukte vi eksisterende «systematic review classifier» i EPPI-Reviewer. «Classifieren» er bygget, trent opp og validert på et stort antall helsefaglige referanser (16), som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. For raskt å kunne identifisere referanser med RCT som studiedesign brukte vi «Cochrane RCT classifier» i EPPI-Reviewer (17). Denne «classifieren» er bygget, trent opp og validert på 280 000 helsefaglige referanser, som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. Vi fant relevante systematiske oversikter og RCTer for screeningstrategi 1 og 2, men ikke for screeningstrategi 3. Vi fortsatte derfor screening etter relevante studier blant referanser som ikke ble klassifisert som systematiske oversikter eller RCTer.

I arbeidet med å vurdere titler og sammendrag benyttet vi «priority screening» som er en rangeringsalgoritme i programvaren EPPI-Reviewer (16;18). Algoritmen læres opp av forskernes avgjørelser om inklusjon og eksklusjon av referanser på tittel- og sammendragsnivå. Referanser som algoritmen anså som mer relevante ble skjøvet frem i «køen». På denne måten fikk vi et raskere overblikk over hvor mange referanser som muligens traff inklusjonskriteriene enn om vi hadde lest referansene i tilfeldig rekkefølge. Ved en tydelig utflating av inklusjonskurven i programvaren, vurderte én prosjektmedarbeider de gjenstående referansene alene, og etter å ha screenet 500 studier uten å finne en relevant studie stoppet vi å screene manuelt basert på antakelsen om at de resterende referansene høyst sannsynlig var irrelevante. Inklusjonskurven for screening på tittel og sammendragsnivå vises i Vedlegg 3.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Vurderingene ble gjort på utfallsnivå. Vi benyttet Cochranes Risk of Bias 2 (RoB 2) tool (19) for RCTer. Vi fant også ikke-randomiserte studier for screeningstrategi 1, men vurderte ikke risiko for systematiske skjevheter i disse ettersom vi hadde funnet RCTer for screeningstrategi 1 (jfr. prioriteringsliste i inklusjonskriterier).

To medarbeidere (JVG og RIK) gjorde disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Uthenting av data

Én medarbeider (JVG eller RIK) hentet ut data fra de inkluderte studiene og en annen (RIK eller JVG) kontrollerte datauthentingene. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon. Vi brukte et pilotert datauthentingskjema.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon (inkludert alder og HPV-vaksinasjonsstatus), data om tiltak, data om sammenligning, data om utfallsmålene, data om kontekst, variabler som ble justert for i analysene og studienes modeller/forståelser av kausalitet.

I Rijkaart 2012 (20) ble antall funn av CIN2+, CIN3+ og livmorhalskreft ekstrahert og beregnet fra figur. Pikselposisjon til målepunkter og skala ble lest ut med standard bildebehandlingsprogram og brukt til å beregne verdien til utfallsmålene. I HPV FOCAL ble CIN2+, CIN3+ og henvisning til kolposkopi rapportert som rater per 1000 i første screeningrunde (21), og antall funn ble derfor beregnet ved å multiplisere rater med antall inkluderte deltakere per studiearm.

Analyser

Vi sorterte studiene og resultatene iht. sammenligningene identifisert på tvers av de inkluderte studiene (f.eks. screeningstrategi 1 som beskrevet i inklusjonskriteriene *versus* sammenligning 1). Vi gjorde separate analyser for HPV-vaksinerte og uvaksinerte deltakere der det var mulig.

Effektestimater

For dikotome utfall (CIN2+, CIN3+, henvisninger til kolposkopi og forekomst av livmorhalskreft), beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). Vi beregnet effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene, selv om det ikke var mulig å gjøre metaanalyser.

Metaanalyser

Vi sammenstilte resultatene fra de inkluderte studiene i metaanalyser der det var mulig. Det vil si at studiene måtte være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, screeningstrategi, sammenligning, utfallsmål, og ev. forvekslingsfaktorer som studien har justert for. Der det ikke var forsvarlig å utføre metaanalyser for grupper av studier, utførte vi metaanalyser for mindre undergrupper eller lagde separate effektestimat for enkeltstudier. Vi utførte parvis metaanalyse, og presenterte balanse-diagram (forestplots) og samlede effektestimat for hver metaanalyse.

I metaanalyse bestemmer effektmodellen hvordan de forskjellige studiene vektet (weight). Ettersom vi ikke kunne forvente at populasjoner, screeningstrategier og utfall er identiske i de inkluderte studiene brukte vi tilfeldig (random) effektmodell i metaanalysene. Tilfeldig effektmodell tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antok med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulik effekt, og at vi fant en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fast (fixed) effektmodell. Valg av tilfeldig effektmodell anbefales dersom man ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i studiene (13), men i tilfeller der mindre enn fem studier inkluderes er dette valget ikke helt opplagt fordi de fleste metoder for

tilfeldig effektmodellering krever fem eller flere studier og har lav styrke ved få studier(22;23). Vi utførte derfor metaanalyser med følgende metoder for tilfeldig effektmodellering: DerSimonian and Laird, Hartung, Knapp, og Sidik and Jonkman (22-24). I tillegg utførte vi metaanalyse med fast effektmodell. Valg av effektmodell (fast eller tilfeldig) og metode for tilfeldig effektmodellering påvirket effektestimaterne i liten grad og har ikke betydning for konklusjonene i denne oppsummeringen.

Samlet effekt ble vurdert ved hjelp av effektestimater (punktestimater og 95 % konfidensintervall) og ved Z-test (13). Vi undersøkte mulige kilder til heterogenitet ved å inspisere konfidensintervall, beregne Tau², Cochrans Q, og I² og ved å sammenligne subgruppeestimer (13). Heterogenitet mellom studier kunne ikke beregnes for analyser med bare én inkludert studie og heterogenitetsestimaterne er meget usikre for analyser som inkluderte to studier. Vi gjorde separate analyser for HPV-vaksinerte og uvaksinerte deltakere der det var mulig. Vi utførte også subgruppeanalyser for aldersundergrupper (25-29 år og 30-33 år), og for første og andre screeningrunde for studier som rapporterte dette.

Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager (25) og/eller Stata (26).

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (27) og det digitale verktøyet GRADEpro (28). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket sannsynlig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingskjevhet (publication bias).

Vi vurderte tilliten til resultatene for følgende utfall: Forekomst av CIN2+, CIN3+, og antall henvisninger til kolposkopi. Ettersom vi ikke fant studier som rapporterte antall henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, livskvalitet eller overbehandling, har vi ikke vurdert tilliten til resultater for disse utfallene.

To medarbeidere (JVG og RIK) vurderte tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene fins i Guyatt og medarbeidere (27) og www.gradeworkinggroup.org.

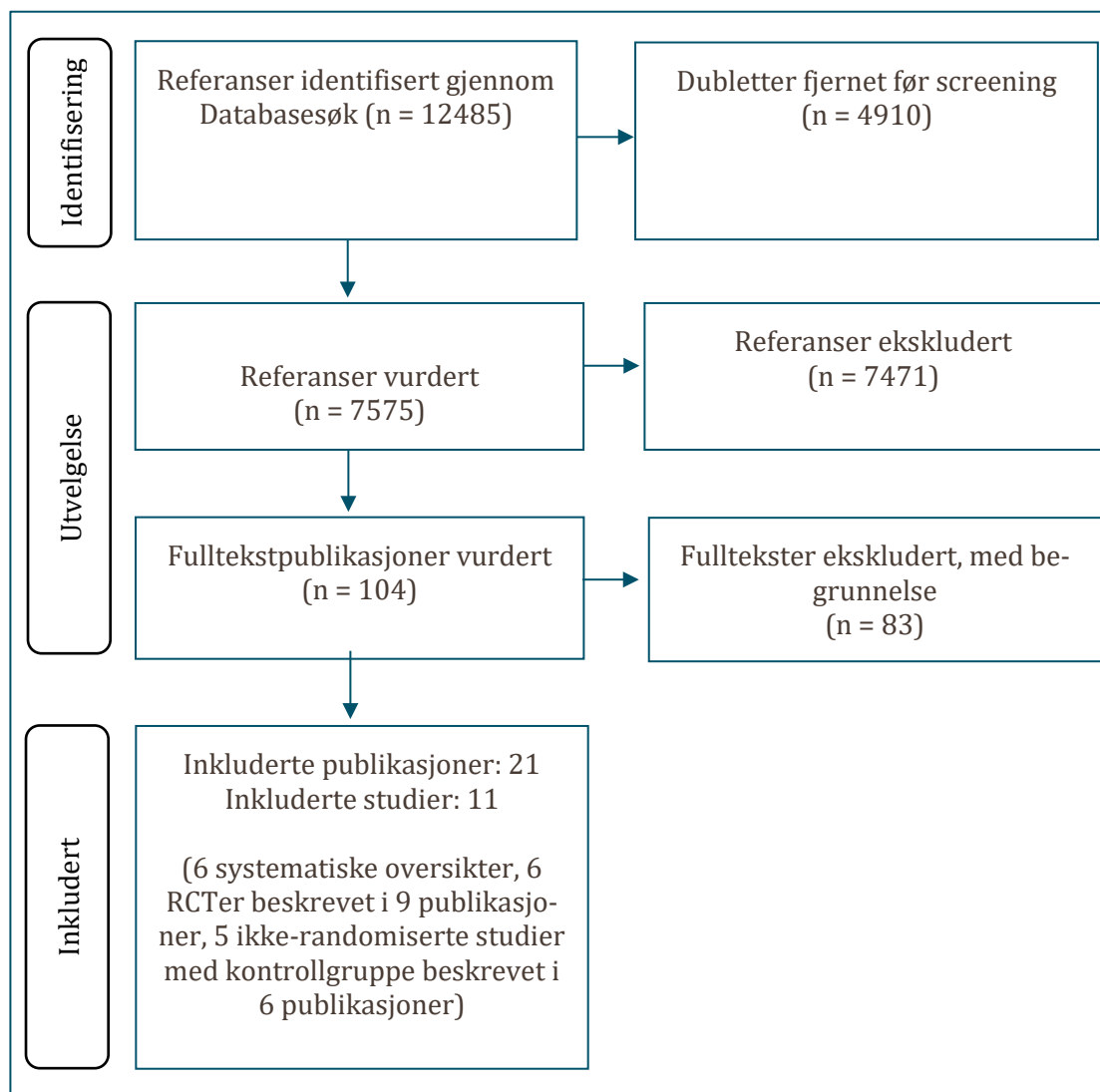
Andre vurderinger

Problemstillingen angikk effekter av å benytte HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for kvinner under 34 år. Siden det ikke var en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderte vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser ved tiltaket. Vi vurderte heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltaket samlet.

Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøkene ga 12485 treff før fjerning av dubletter (Figur 1). Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 7575 referanser. Av disse ekskluderte vi 7471 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi fikk tak i og vurderte 104 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 83. Eksklusjonsårsakene var at studiene ikke rapporterte separate data for ønsket aldersgruppe (46 studier), manglet kontrollgruppe (12 studier), var kommentarer, korreksjoner, duplikater, eller studieprotokoller (ni studier), var gjennomført i ikke-høyinntekstland (seks studier), hadde feil screeningstrategi eller feil utfall (seks studier), eller var retningslinjer eller oppsummeringer som ikke kan kalles systematiske oversikter (fire studier). Fullstendig liste over studiene som ble ekskludert etter vurdering av fulltekst presenteres i Vedlegg 4. Vi inkluderte 11 studier, seks RCTer og fem ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe. De seks RCTene ble beskrevet i ni publikasjoner og de fem ikke-randomiserte studiene ble beskrevet i seks publikasjoner. I tillegg inkluderte vi seks systematiske oversikter (Figur 1).



Figur 1. Flytdiagram over utvelgelse av studier.

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Systematiske oversikter

Vi inkluderte seks systematiske oversikter (29-34) (Tabell 1). De systematiske oversiktene undersøkte bredere aldersgrupper, inkluderte flere screeningstrategier og/eller inkluderte også andre sammenligninger enn det som var definert i inklusjonskriteriene for denne oppsummeringen. Vi brukte derfor de systematiske oversiktene som kilder for primærstudier, men vi laget våre egne sammenstillinger og metaanalyser i stedet for å gjenbruke oversiktens analyser. De systematiske oversiktene inkluderte bare primærstudier vi allerede hadde identifisert i vårt eget søk og allerede hadde inkludert eller ekskludert.

Tabell 1. Oversikt over inkluderte systematiske oversikter

Publikasjon (referanse)	Tittel
Chao 2019 (29)	HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment
Melnikow 2018a, Melnikow 2018b (30;31)	Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force
Patanwala 2013 (32)	A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening
Ronco 2014 (33)	Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials
Vesco 2011 (34)	Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force

Randomiserte kontrollerte studier (RCTer)

Vi inkluderte seks RCTer beskrevet i ni publikasjoner (20;21;35-41) (Tabell 2).

Screeningprogram, land og alder

Alle RCTene rekrutterte deltakere fra nasjonale screeningprogram (i Australia, Sverige, Finland, Nederland og Italia) bortsett fra HPV FOCAL som rekrutterte deltakere fra et regionalt screeningprogram i British Colombia, Canada. Studiene rekrutterte deltakere innenfor et bredt aldersspenn, men rapporterte også egne data for undergrupper med relevant alder (25-33 år). Noen av studiene hadde aldersundergrupper som også inkluderte alderen 34 år (25-34 år og 30-34 år; Tabell 2). Vi har inkludert disse aldersundergruppene fordi det er overveiende sannsynlig at de fleste deltakerne i undergruppene har relevant alder. Med ett unntak rapporterte RCTene at gravide og kvinner med tidligere hysterektomi, symptomer på eller behandling/oppfølging for livmorhalskreft var ekskludert. Elfström 2021 beskrev at det ikke var noen eksklusjoner fordi studien var populasjonsbasert.

Vaksinasjonsstatus

Canfell 2017 undersøkte kvinner som hadde fått tilbud om HPV-vaksine. Forfatterne oppgav at kvinner i aldersgruppen 25-33 år hadde fått tilbud om HPV-vaksine gjennom det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet, og at vaksinasjonsdekningen var på 77 % (3 doser) og 83 % (minst 2 doser) i 2013. Denne studien analyseres separat i vår oppsummering og brukes til å beregne effekten av screeningprogram for HPV-vaksinert populasjon. I HPV-FOCAL er deltakerne i all hovedsak ikke HPV-vaksinert (0,6 % oppgir at de har fått HPV-vaksine), mens vaksinasjonsstatus ikke oppgis i de øvrige studiene (Tabell 2). Vi har brukt HPV FOCAL og studiene som ikke oppgir vaksinasjonsstatus til å beregne effekt av screeningprogram for uvaksinerte populasjoner. Vi har dermed antatt at studiene som ikke oppgir vaksinasjonsstatus i all hovedsak inkluderte uvaksinerte kvinner. Denne antakelsen er i tråd med når de aktuelle landene innførte barnevaksinasjonsprogram for HPV-vaksine.

Screeningstrategi

Fire RCTer undersøkte screeningstrategi 1 (primær HPV-test og cytologisk vurdering ved positiv HPV-test), mens to RCTer undersøkte screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting). Vi fant ikke RCTer som undersøkte screeningstrategi 3 (cytologi, HPV-test ved normal cytologi og regransking av cytologi ved positiv HPV).

Tabell 2. Beskrivelse av de inkluderte RCTene

Studie (referanse)	Land, setting	Screeningperiode	HPV-vaksinasjon	Alder, rel. undergruppe	Antall totalt, undergruppe
Screeningstrategi 1: Primær HPV test					
Canfell 2017 (35)	Australia, nasjonalt screeningprogram	2013-2014	Vaksinerte *	25-64 år, 25-33 år	5 006, 629
Elfström 2021 (36)	Sverige, nasjonalt screeningprogram	2014-2016	Ikke oppgitt	30-64 år, 30-34 år	201 038, 32 573
HPV FOCAL (21;37-39)	Canada, regionalt screeningprogram **	2008-2012	Ikke vaksinerte ***	25-65 år, 25-29 og 30-34 år	25 152, 2 188 og 2 661
Leinonen 2012 (40)	Finland, nasjonalt screeningprogram	2003-2007	Ikke oppgitt	25-34 år	203 425, 40 915
Screeningstrategi 2: HPV test og cytologi (cotesting)					
Rijkaart 2012 (20)	Nederland, nasjonalt screeningprogram	1999-2002	Ikke oppgitt	29-56, 29-33	40 105, 6 267
Ronco 2010 (41)	Italia, nasjonalt screeningprogram	2002-2005	Ikke oppgitt	25-60, 25-34	94 371, 12 411

*, deltakerne i aldersgruppen 25-33 år har fått tilbud om HPV-vaksine gjennom nasjonalt barnevaksinasjonsprogram. **, British Colombia; ***, 0,6 % oppgir å ha fått HPV-vaksine

Sammenligning

Canfell 2017, Elfström 2021 og HPV FOCAL sammenlignet screeningstrategi 1 med cytologisk vurdering og HPV-test ved lavgradig cytologi (Tabell 3). I disse studiene fikk kontrollgruppen dermed undersøkelsen som er gjeldende anbefaling for kvinner under 34 år i Norge. Leinonen 2012 sammenlignet screeningstrategi 1 med cytologisk vurdering alene. Rijkaart 2012 og Ronco 2010 sammenlignet screeningstrategi 2 med cytologisk vurdering alene.

Oppfølgingstid

Oppfølgingstiden i studiene varierte. Canfell 2017, Elfström 2021 og Leinonen 2012 rapporterte data fra første screeningrunde med oppfølgingstid på henholdsvis 12 måneder, seks måneder og 5 år, mens HPV FOCAL rapporterte data fra to etterfølgende

screeningrunder med en total oppfølgingstid på 48 måneder. Også Rijkaart 2012 og Ronco 2010 rapporterte data fra to etterfølgende screeningrunder med total oppfølgingstid på henholdsvis 48 og 43 måneder. Studiene med to screeningrunder rapporterte egne data for hver screeningrunde slik at data fra første og andre screeningrunde kunne analyseres separat og sammenlignes. I andre screeningrunde fikk deltakerne i intervensjons- og kontrollgruppene samme undersøkelse. HPV FOCAL og Rijkaart 2012 brukte HPV-test og cytologi (cotesting) mens Ronco 2010 brukte cytologi alene i andre screeningrunde. Tidsintervallet mellom første og andre screeningrunde var 4 år i HPV FOCAL, 5 år i Rijkaart 2012 og ikke oppgitt i Ronco 2010.

Utfall

Alle studiene rapporterte antall funn av CIN2+, og flere av studiene rapporterte også antall funn av CIN3+ og antall livmorhalskrefttilfeller (Tabell 3). Med unntak av Ronco 2010 rapporterte også alle studiene antall henvisninger til kolposkopi, men ingen av de inkluderte studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling eller livskvalitet. De numeriske dataene som er hentet fra de inkluderte RCTene og som er brukt som inputdata i metaanalysene presenteres i Vedlegg 5. Halvparten av studiene rapporterte utfall for deltakerne som ble randomisert, og gjennomførte dermed intention-to-screen (ITS) analyser. ITS analyser tilsvarende intention-to-treat (ITT) analyser i legemiddelstudier. Canfell 2017, Elfström 2021 og HPV FOCAL rapporterte utfall for deltakerne som gjennomførte screeningen, og gjorde dermed per protokoll (PP) analyser. Leinonen 2012 rapporterte både ITS og PP data. Fra denne studien har vi brukt ITS data i vår oppsummering.

Tabell 3: Beskrivelse av screeningstrategi, sammenligning og utfallsmål i de inkluderte RCTene

Studie	Screeningsstrategi	Sammenligning	Oppfølgingstid	Utfallsmål	Analysesett
Screeningstrategi 1: Primær HPV test					
Canfell 2017 (35)	HPV-test, cytologi ved positiv HPV-test	Cytologi, HPV-test ved lavgradig cytologi	12 måneder (1 runde)	CIN2+, CIN3+, livmorhalskreft, henvisning til kolposkopi	PP
Elfström 2021 (36)	HPV-test, cytologi ved positiv HPV-test	Cytologi, HPV-test ved lavgradig cytologi	6 måneder (1 runde)	CIN2+, henvisning til kolposkopi	PP
HPV FOCAL (21;37-39)	HPV-test, cytologi ved positiv HPV-test	Cytologi, HPV-test ved lavgradig cytologi	48 måneder (2 runder)	CIN2+, CIN3+, henvisning til kolposkopi	PP
Leinonen 2012 (40)	HPV-test, cytologi ved positiv HPV-test	Cytologi alene	5 år (1 runde)	CIN2+, CIN3+, livmorhalskreft, henvisning til kolposkopi	ITS PP
Screeningstrategi 2: HPV test og cytologi (cotesting)					

Rijkaart 2012 (20)	HPV-test og cytologi (co- testing)	Cytologi alene	48 måneder (2 runder)	CIN2+, CIN3+, liv- morhalskreft, henvis- ning til kolposkopi	ITS
Ronco 2010 (41)	HPV-test og cytologi (co- testing)	Cytologi alene	43 måneder (2 runder)	CIN2+, CIN3+	ITS

*PP, per protokoll; ITS, intention-to-screen som tilsvarende intention-to-treat (ITT)

For screeningstrategi 1 vurderte vi at Elfström 2021 og HPV-FOCAL var tilstrekkelig homogene til å sammenstilles i samme metaanalyse. Elfström 2021 undersøkte kvinner i aldergruppen 30-34 år, mens HPV FOCAL undersøkte aldersgruppene 25-29 år og 30-34 år. I metaanalyser der vi sammenstiller Elfström 2021 og HPV-FOCAL har vi brukt data fra aldersgruppen 30-34 år i begge studier. Data fra HPV-FOCAL for aldersgruppen 25-29 år presenteres i separat subgruppeanalyse av aldersundergrupper. Leinonen 2012 brukte en annen sammenligning (cytologi alene) enn Elfström 2021 og HPV-FOCAL (cytologi og HPV-test ved lavgradig cytologi) og ble derfor analysert separat. For screeningstrategi 2 vurderte vi at Rijkaart 2012 og Ronco 2010 var tilstrekkelig homogene til å sammenstilles i samme metaanalyse.

Ikke-randomiserte studier

Vi fant fem ikke-randomiserte studier beskrevet i seks publikasjoner (42-47) (Tabell 4). De ikke-randomiserte studiene brukte i hovedsak historiske kontrollgrupper, og alle studiene undersøkte screeningstrategi 1 med uvaksinerte kvinner. Etersom vi fant RCTer som undersøkte screeningstrategi 1, brukte vi ikke de ikke-randomiserte studiene i våre sammenstillinger og metaanalyser (jfr. inklusjonskriteriene). Vi har ikke vurdert den metodiske kvaliteten til de fem ikke-randomiserte studiene, men resultatene i studiene samsvarte med resultatene vi fant i RCTene, som diskutert senere. Vi fant ingen relevante ikke-randomiserte studier som undersøkte screeningstrategi 2 og 3.

Tabell 4. Oversikt over ikke-randomiserte studier (N=5)

Publikasjon (referanse)	Beskrivelse
Aitken 2019 (42)	Registerstudie fra Nederland, historisk kontrollgruppe
Maggino 2016 (43)	Pilotprogram fra Italia, historisk kontrollgruppe
Rebolj 2019, Rebolj 2022 (44;45)	Pilotprogram fra England, har kontrollgruppe, men ikke randomisert
Zorzi 2013 (46)	Populasjonsbasert kohortstudie fra Italia, historisk kontrollgruppe
Pasquale 2015 (47)	Pilotprogram fra Italia, historisk kontrollgruppe

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert på utfallsnivå med verktøyet RoB-2 (19). Vurderingene for de ulike utfallene var de samme for hver studie. I avsnittene under

presenteres risiko for systematiske skjevheter for hver studie, og det oppgis hvilke utfall vurderingene gjelder for.

Screeningstrategi 1 (primær HPV-test)

For alle studiene som undersøkte screeningstrategi 1 fant vi noen svakheter i domene 4 som måler risiko for skjevhet ved utfallsmåling (Figur 2). For screeningstrategi 1 ble livmorhalsprøver også vurdert med cytologi ved positiv HPV-test. De som gjorde de cytologiske vurderingene visste at prøvene hadde positiv HPV-test i noen studier, mens det i andre studier ikke beskrives hvorvidt HPV-status var kjent. Det kan ikke utelukkes at kjennskap til HPV-status kan ha påvirket den cytologiske vurderingen. Videre oppgir ikke studiene hvorvidt de som vurderte biopsier ved kolposkopi kjente studiegruppetilhørighet. Kjennskap til studiegruppetilhørighet kan også ha påvirket vurdering av biopsier. Studiene Canfell 2017 og HPV FOCAL hadde lav risiko for skjevhet i alle de andre domene, og har samlet sett derfor en viss risiko for skjevheter (Figur 2). I Elfström 2021 og Leinonen 2012 visste både deltakerne og de som gjorde undersøkelsene studiegruppetilhørighet (ingen blinding), og deltakerne kunne trekke seg etter at de fikk kjennskap til gruppetildelingen. Elfström 2021 og Leinonen 2012 har derfor høy risiko for skjevhet i domene 1 som beskriver randomiseringsprosessen, og samlet sett har disse to studiene høy risiko for skjevhet (Figur 2).

Studie	Utfall vurdert	Domene 1: Risiko for skjevhet pga. randomiseringsprosessen	Domene 2: Risiko for skjevhet pga. avvik fra planlagt intervensjon	Domene 3: Risiko for skjevhet pga. manglende utfall	Domene 4: Risiko for skjevhet ved utfallsmåling	Domene 5: Risiko for skjevhet pga. seleksjon ved rapportering av data	Samlet risiko for skjevhet
Canfell 2017	CIN2+, CIN3+, LK, kolp.	Grønn	Grønn	Grønn	Gul	Grønn	Gul
Elfström 2021	CIN2+, kolp.	Rød	Grønn	Grønn	Gul	Grønn	Rød
HPV FOCAL	CIN2+, CIN3+, kolp.	Grønn	Grønn	Grønn	Gul	Grønn	Gul
Leinonen 2012	CIN2+, CIN3+, LK, kolp.	Rød	Grønn	Grønn	Gul	Grønn	Rød

Figur 2. Risiko for skjevheter i studier som undersøkte screeningstrategi 1. Grønn, lav risiko; gul, en viss risiko (noen svakheter); rød, høy risiko. LK, livmorhalskreft; kolp., henvisning til kolposkopi.

Screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting)

Rijkaart 2012 hadde lav risiko for skjevhet i alle domener og samlet sett lav risiko for skjevhet (Figur 3). Ronco 2010 hadde noen svakheter i domene 4 som måler risiko for skjevhet ved utfallsmåling. Forfatterne oppga ikke hvorvidt de som vurderte cytologi og biopsier visste HPV-status og/eller studiegruppetilhørighet. Det kan ikke utelukkes

at kjennskap til HPV-status og/eller studiegruppetilhørighet kan ha påvirket vurderingene. Ronco 2010 hadde lav risiko for skjevhet i alle de øvrige domener, og har samlet sett en viss risiko for skjevheter (Figur 3).

Studie	Utfall vurdert	Domene 1: Risiko for skjevhet pga. randomiseringsprosessen	Domene 2: Risiko for skjevhet pga. avvik fra planlagt intervensjon	Domene 3: Risiko for skjevhet pga. manglende utfall	Domene 4: Risiko for skjevhet ved utfallsmåling	Domene 5: Risiko for skjevhet pga. seleksjon ved rapportering av data	Samlet risiko for skjevhet
Rijkaart 2012	CIN2+, CIN3+, LK, kolp.	Grønn	Grønn	Grønn	Grønn	Grønn	Grønn
Ronco 2010	CIN2+, CIN3+	Grønn	Grønn	Grønn	Gul	Grønn	Gul

Figur 3. Risiko for skjevheter i studier som undersøkte screeningstrategi 2. Grønn, lav risiko; gul, en viss risiko (noen svakheter); rød, høy risiko. LK, livmorhalskreft; kolp., henvisning til kolposkopi.

Effekter av screeningstrategi 1 (primær HPV-test)

I dette avsnittet presenteres resultater for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner fra første screeningrunde for alle utfall og for hele aldersgruppen (25-33 år). Videre presenteres resultater for aldersundergrupper og resultater fra andre screeningrunde for utfallet CIN2+. Resultater for aldersundergrupper og andre screeningrunde for de andre utfallene presenteres i Vedlegg 6.

Effekter i første screeningrunde

CIN2+

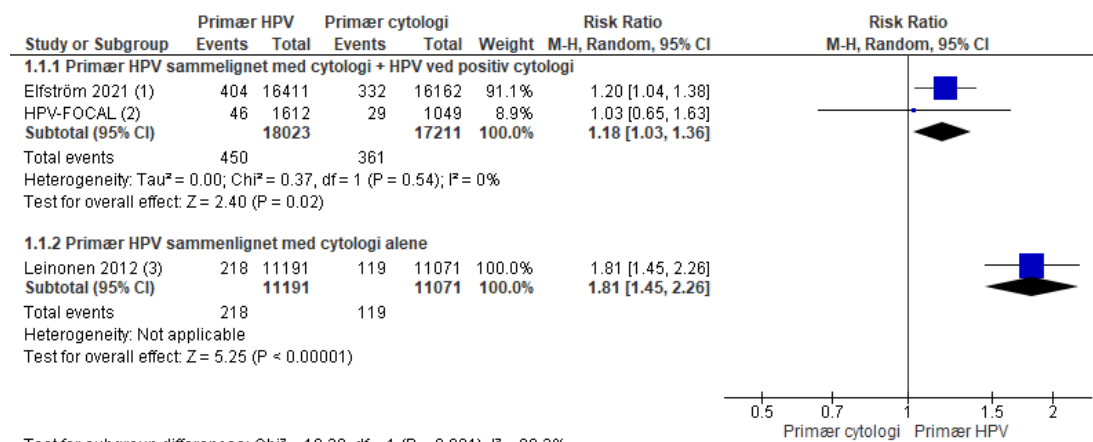
Blant HPV-vaksinerte kvinner viste effektestimaten (RR 5,55) at andelen kvinner med CIN2+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved primær cytologi i første screeningrunde, men konfidensintervallet utelukker ikke at andelen kan være lik i de to gruppene (95 % KI 0,72 til 42,72; Figur 4). Vi har lav tillit til effektestimaten. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaten fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter ingen, lav og stor effekt, og fordi antall deltakere var for lavt til å vurdere utfallet CIN2+ som opptrer såpass sjeldent (Vedlegg 7).



Footnotes
(1) 25-33 år

Figur 4. Funn av CIN2+ blant HPV-vaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

Blant uvaksinerte kvinner viste effektestimatene at andelen kvinner med CIN2+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved cytologi i første screeningrunde. Dette gjaldt både når primær HPV-test ble sammenlignet med cytologi etterfulgt av HPV-test ved lavgradig cytologi (RR 1,18; 95 % KI 1,03 til 1,36; Figur 5) og når primær HPV-test ble sammenlignet med cytologi alene (RR 1,81; 95 % KI 1,45 til 2,26; Figur 5). Vi har henholdsvis middels og lav og tillit til effektestimatene. Vi har nedgradert tilliten til effektestimatene fordi en av to studier i det første effektestimatet og den ene studien i det andre effektestimatet hadde høy risiko for skjevhet (Vedlegg 7). Vi lagde også et samlet effektestimat ved å kombinere studiene med forskjellig sammenligning. Det samlede effektestimatet hadde bredere konfidensintervall enn effektestimatene for hver av sammenligningene, og presenteres ikke i figuren. Dette tyder på at de to sammenligningene var så forskjellig at det ikke er hensiktsmessig å kombinere studiene med ulik sammenligning i samme metaanalyse.



Test for subgroup differences: Chi² = 10.30, df = 1 (P = 0.001), I² = 90.3%

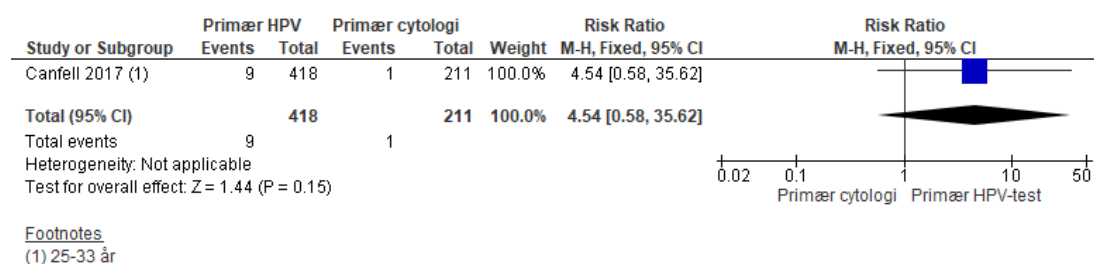
Footnotes
(1) 30-34 år
(2) 30-34 år
(3) 25-34 år

Figur 5. Funn av CIN2+ blant uvaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

CIN3+

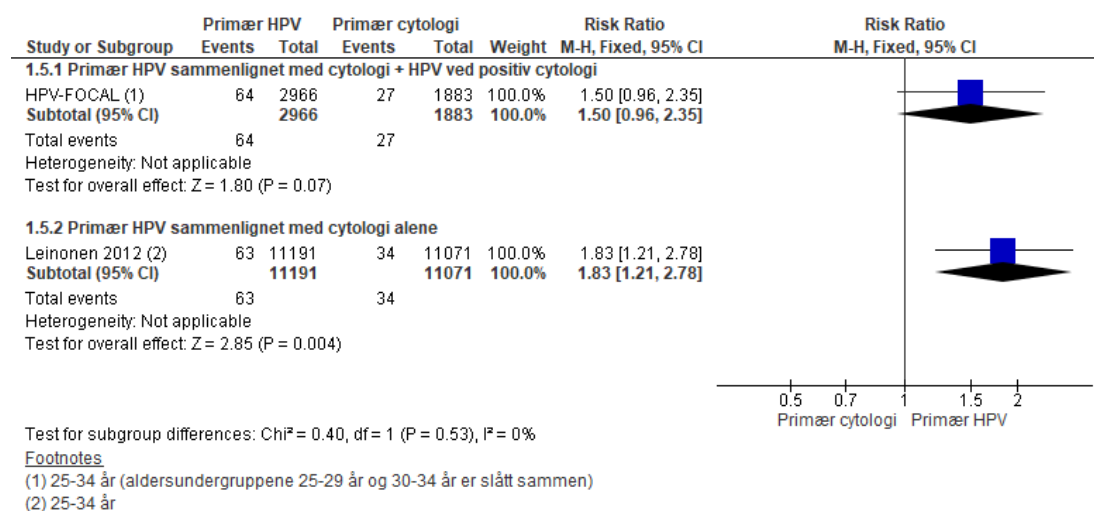
Blant HPV-vaksinerte kvinner viste effektestimatet (RR 4,54) at andelen kvinner med CIN3+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved primær cytologi i første screeningrunde, men konfidensintervallet utelukker ikke at andelen kan være lik i de to gruppene (95 % KI 0,58 til 35,62; Figur 6). Vi har lav tillit til effektestimatet. Vi har nedgradert tilliten til effektestimatet fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter ingen,

lav og stor effekt, og fordi antall deltakere var for lavt til å vurdere utfallet CIN3+ som opptrer såpass sjeldent (Vedlegg 7).



Figur 6. Funn av CIN3+ blant HPV-vaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

Blant uvaksinerte kvinner viste effektestimater (RR 1,50) at andelen kvinner med CIN3+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved cytologi etterfulgt av HPV-test ved lavgradig cytologi, men konfidensintervallet utelukker ikke at andelen kan være lik i de to gruppene (95 % KI 0,96 til 2,35; Figur 7, øverst). Videre viste effektestimater (RR 1,83; 95 % KI 1,21 til 2,78) at andelen kvinner med CIN3+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved cytologi alene (Figur 7, nederst). Vi har henholdsvis middels og lav og tillit til effektestimaterne. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter både effekt og ingen effekt for det første effektestimater (øverst), og fordi studien i det andre effektestimater (nederst) hadde høy risiko for skjevhet (Vedlegg 7).



Figur 7. Funn av CIN3+ blant uvaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

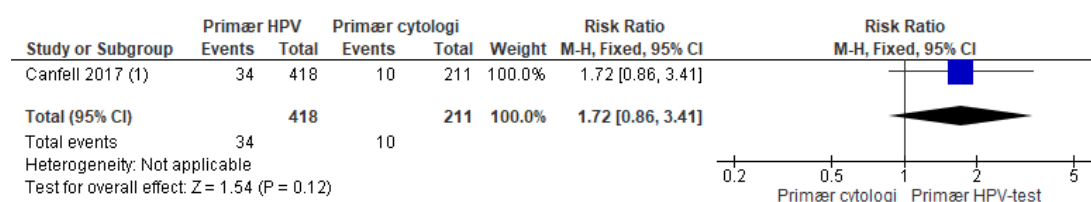
Livmorhalskreft

Canfell 2017, som screenet HPV-vaksinerte deltagere, fant ingen tilfeller av livmorhalskreft, mens Leinonen 2012 som screenet uvaksinerte kvinner, fant ett og to tilfeller av livmorhalskreft blant mer enn 11000 deltagere screenet med henholdsvis primær HPV-test eller cytologi alene. Effektestimater (RR 0,49; 95 % KI 0,04 til 5,45) avdekket ikke forskjell mellom gruppene, men antallet livmorhalskrefttilfeller var så lavt i forhold til

antall deltakere at dette ikke kan forventes (lav statistisk styrke som beregnet i Vedlegg 7).

Henvisninger til kolposkopi

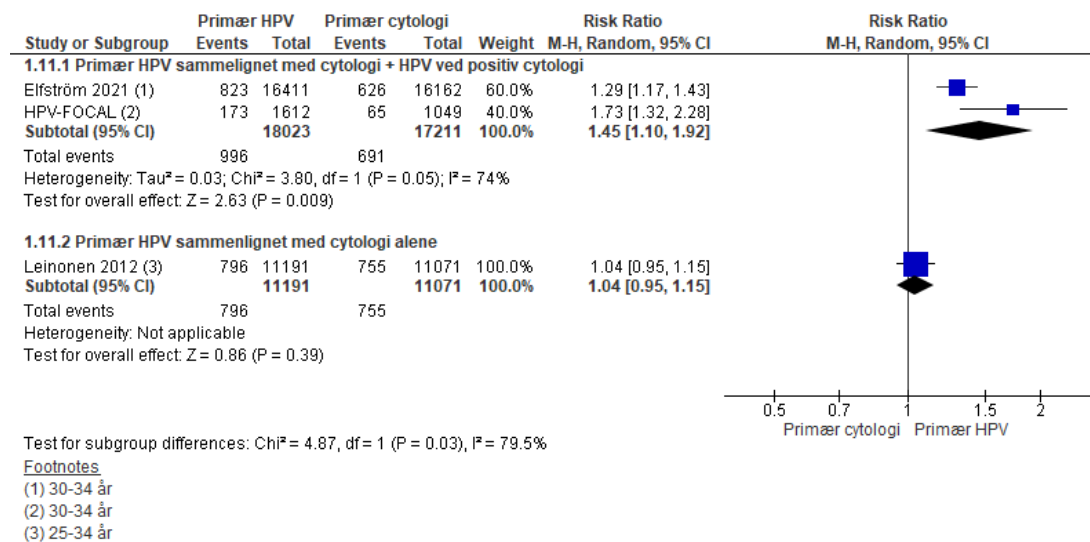
Blant HPV-vaksinerte kvinner viste effektestimater (RR 1,72) at andelen kvinner som ble henvist til kolposkopi var høyere ved primær HPV-test enn ved primær cytologi i første screeningrunde, men konfidensintervallet utelukker ikke at andelen kan være lik i de to gruppene (95 % KI 0,86 til 3,41; Figur 8). Vi har lav tillit til effektestimater. Vi har nedgradert tilliten til effektestimater fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter ingen, lav og stor effekt, og fordi antall deltakere var for lavt til å vurdere utfallet henvisninger til kolposkopi som opptrer såpass sjeldent (Vedlegg 7).



Footnotes
(1) 25-33 år

Figur 8. Henvisning til kolposkopi blant HPV-vaksinerte kvinner med primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

Blant uvaksinerte kvinner viste effektestimater (RR 1,45; 95 % KI 1,10 til 1,92) at andelen kvinner som ble henvist til kolposkopi var høyere ved primær HPV-test enn ved cytologi etterfulgt av HPV-test ved positiv cytologi, i første screeningrunde (Figur 9). Videre viste effektestimater (RR 1,04; 95 % KI 0,95 til 1,15) at andelen kvinner som ble henvist til kolposkopi ved primær HPV-test var omtrent like stor som ved cytologi alene (Figur 9). Vi har henholdsvis middels og lav tillit til effektestimater. Vi har nedgradert tilliten til effektestimater fordi en av to studier i det første effektestimater og den ene studien i det andre effektestimater hadde høy risiko for skjevhet (Vedlegg 7).



Figur 9. Henvisning til kolposkopi blant uvaksinerte kvinner med primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

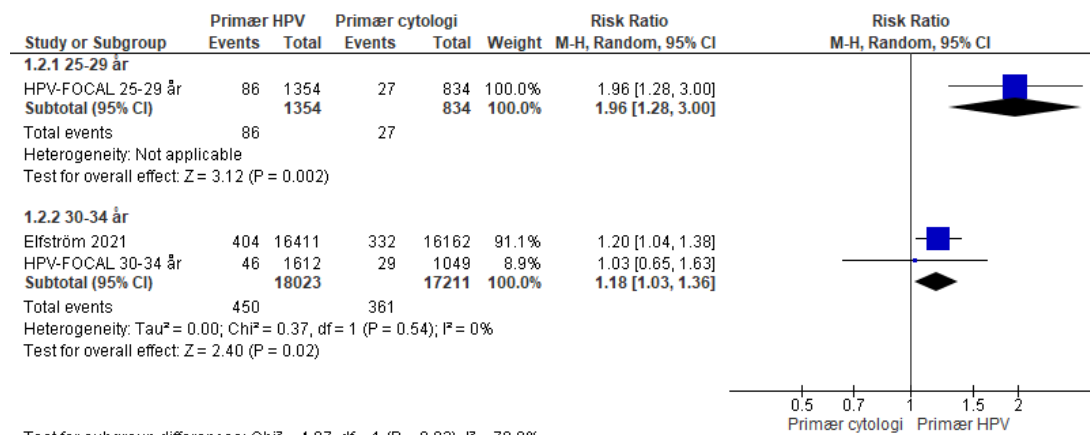
Henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling og livskvalitet

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling eller livskvalitet.

Aldersundergrupper i første screeningrunde

CIN2+

Effektestimater for aldersundergruppen 25-29 år (RR 1,96; 95 % KI 1,28 til 3,00) og effektestimater for aldersundergruppen 30-34 år (RR 1,18; 95 % KI 1,03 til 1,36) viste at andelen kvinner med CIN2+ funn var høyere ved primær HPV-test enn ved primær cytologi, blant uvaksinerte kvinner i første screeningrunde (Figur 10). Forskjellen mellom primær HPV-test og primær cytologi så ut til å være størst for den yngste aldersundergruppen. Vi har middels tillit til effektestimaterne. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter liten og stor effekt for det første effektimat, og fordi en av studiene det andre effektimatet baseres på har høy risiko for skjevhet (Vedlegg 7).



Test for subgroup differences: Chi² = 4.97, df = 1 (P = 0.03), I² = 79.9%

Figur 10. Funn av CIN2+ blant uvaksinerte kvinner i aldersundergruppene 25-29 år og 30-34 år ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde.

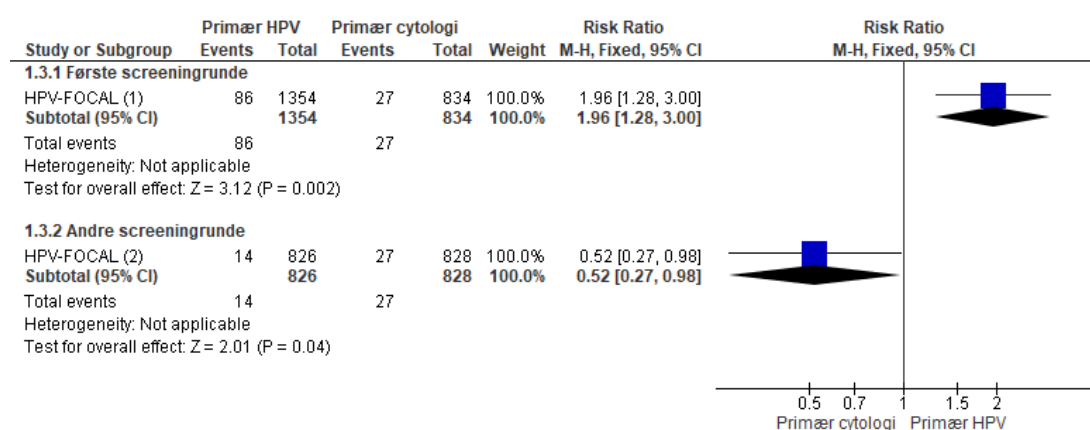
CIN3+ og henvisninger til kolposkopi

Effekttestimat for CIN3+ og henvisninger til kolposkopi for aldersundergruppene 25-29 år og 30-34 år viste samme trend som effekttestimat for CIN2+ (Figur 10) og presenteres i Vedlegg 6.

Effekter i andre screeningrunde

CIN2+

Studien HPV FOCAL rapporterte data fra to screeningrunder. Effekttestimatet fra andre screeningrunde (RR 0,52; 95 % KI 0,27 til 0,98) viste at andelen kvinner med CIN2+ funn var lavere ved primær HPV-test enn ved primær cytologi (Figur 11). Dette er motsatt av det som ble funnet i første screeningrunde. Effekttestimat for både første og andre screeningrunde vises i Figur 11 for å illustrere denne forskjellen. Vi har middels tillit til begge effekttestimatene. Vi har nedgradert tilliten til effekttestimatene fordi konfidensintervallene er brede og omfatter både liten og stor effekt (Vedlegg 7).



Footnotes

(1) 25-29 år
(2) 25-29 år

Figur 11. Funn av CIN2+ blant uvaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første og andre screeningrunde.

CIN3+ og henvisninger til kolposkopi

Effektestimat for CIN3+ viste også motsatt effekt i første og andre screeningrunde og presenteres i Vedlegg 6. Antall henvisninger til kolposkopi ble ikke rapportert for relevant aldersgruppe for andre screeningrunde.

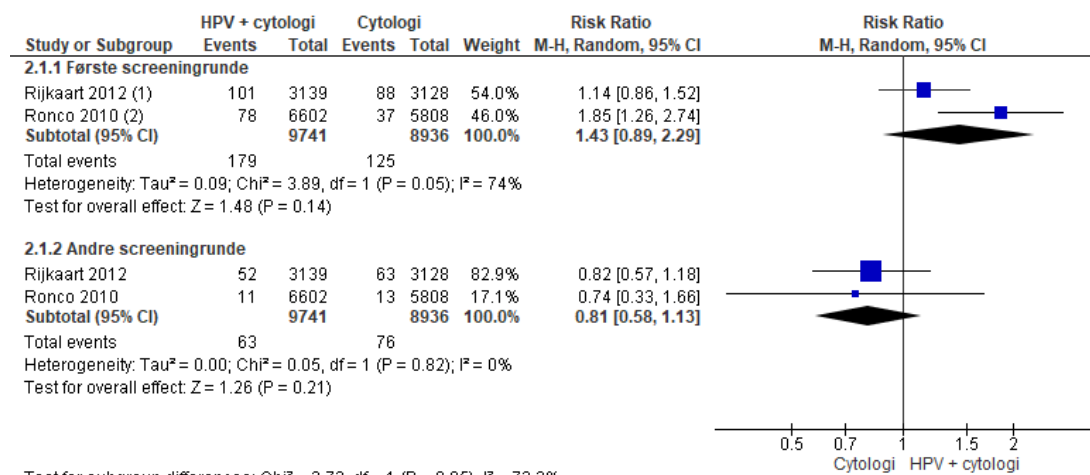
Effekter av screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting)

Ingen av studiene som undersøkte screeningstrategi 2 undersøkte HPV-vaksinerte kvinner.

Uvaksinerte kvinner i første og andre screeningrunde

CIN2+

Effektestimatet fra første screeningrunde (RR 1,43) viste at andelen kvinner med CIN2+ funn var høyere ved HPV-test og cytologi (cotesting) enn ved cytologi alene, mens effektestimatet fra andre screeningrunde (RR 0,81) viste at andelen var lavere ved HPV-test og cytologi (cotesting) enn ved cytologi alene (Figur 12). Konfidensintervallene utelukker ikke at andelen kan være like store (95 % KI 0,89 til 2,29 for første screeningrunde og 0,58 til 1,13 for andre screeningrunde). Vi har lav tillit til begge effektestimatene fordi konfidensintervallene er brede og omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger (Vedlegg 7).



Footnotes

(1) 29-33 år

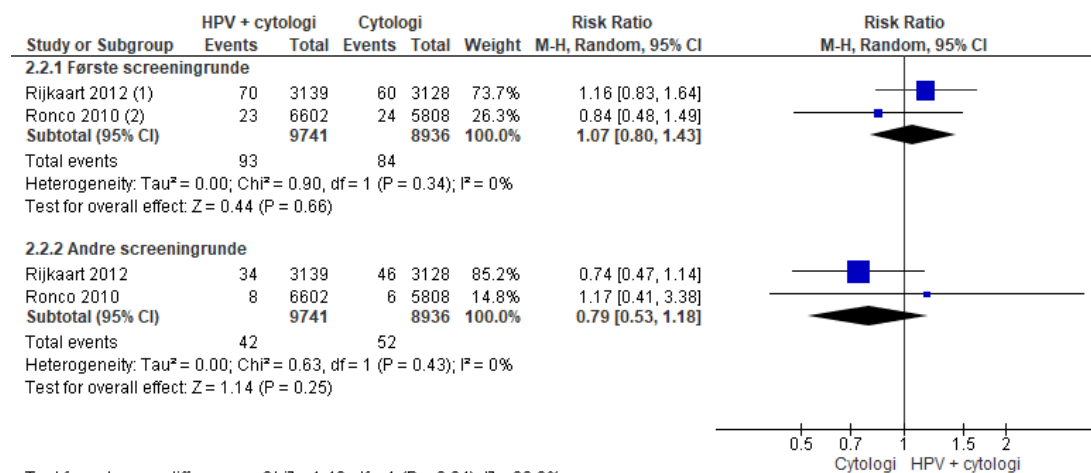
(2) 25-34 år

Figur 12. Funn av CIN2+ blant uvaksinerte kvinner ved HPV-test og cytologi (cotesting) eller ved cytologi alene i første og andre screeningrunde.

CIN3+

Effektestimatet fra første screeningrunde (RR 1,07) viste at andelen kvinner med CIN3+ funn var marginalt høyere ved HPV-test og cytologi (cotesting) enn ved cytologi alene, mens effektestimatet fra andre screeningrunde (RR 0,79) viste at andelen var lavere ved HPV-test og cytologi (cotesting) enn ved cytologi alene (Figur 12). Konfidensintervallene utelukker ikke at andelen kan være like store (95 % KI 0,80 til 1,43 for

første runde og 0,53 til 1,18 for andre runde). Vi har svært lav tillit til begge effektestimaterne fordi konfidensintervallene er brede og omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger, og fordi primærstudiene viser motsatt effekt (Vedlegg 7).



Footnotes

- (1) 29-33 år
- (2) 25-34 år

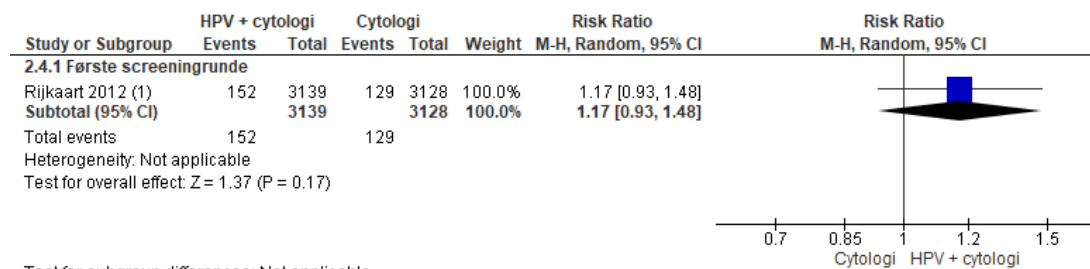
Figur 13. Funn av CIN3+ blant uvaksinerte kvinner ved HPV-test og cytologi (cotesting) eller ved cytologi alene i første og andre screeningrunde.

Livmorhalskreft

Rijkaart 2012 fant ett tilfelle av livmorhalskreft i gruppen som fikk HPV-test og cytologi (cotesting) og seks tilfeller i gruppen som fikk cytologi alene i andre screeningrunde, og tre tilfeller av livmorhalskreft i begge grupper i første screeningrunde. Effektestimaterne (første screeningrunde: RR 1,0; 95 % KI 0,20 til 4,93; andre screeningrunde: RR 0,17; 95 % KI 0,02 til 1,38) avdekket ikke forskjell mellom gruppene, men antallet livmorhalskrefttilfeller var så lavt i forhold til antall deltakere at dette ikke kan forventes (lav statistisk styrke som beregnet i Vedlegg 7). Ronco 2010 rapporterte ikke antall livmorhalskrefttilfeller for relevant aldersgruppe.

Henvisninger til kolposkopi

Effektestimater fra første screeningrunde (RR 1,17) viste at andelen kvinner som ble henvist til kolposkopi var høyere ved HPV-test og cytologi (cotesting) enn ved cytologi alene, men konfidensintervallet utelukker ikke at andelen kan være like stor (95 % KI 0,93 til 1,48; Figur 14). Vi har lav tillit til effektestimaterne fordi konfidensintervallet er bredt og omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Henvisninger til kolposkopi ble ikke rapportert for andre screeningrunde i Rijkaart 2012, og Ronco 2010 rapporterte ikke dette utfallet for hverken første eller andre screeningrunde.



Test for subgroup differences: Not applicable

[Footnotes](#)

(1) 29-33 år

Figur 14. Antall henvisninger til kolposkopi blant uvaksinerte kvinner ved HPV-test og cytologi (cotesting) eller ved cytologi alene i første screeningrunde.

Henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling og livskvalitet

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling eller livskvalitet.

Effekter av screeningstrategi 3 (HPV-test for å kvalitetssikre cytologi)

Vi fant ingen studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 3.

Diskusjon

Hovedfunn

Kunnskapsgrunnlaget i denne oppsummeringen er hentet fra seks randomiserte studier. Fire av studiene undersøkte effekten av screeningstrategi 1 (primær HPV-test) og to av studiene undersøkte effekten av screeningstrategi 2 (HPV test og cytologi, co-testing). Alle studiene ble gjennomført i nasjonale eller regionale screeningprogram i høy-inntektsland (i Australia, Sverige, Finland, Nederland, Italia og Canada). En av studiene undersøkte HPV-vaksinerte kvinner, mens de fem andre studiene i all hovedsak undersøkte uvaksinerte kvinner. Studiene undersøkte brede aldersgrupper, men rapporterte også egne data for aldersgruppen som er relevant for denne oppsummeringen (25-33 år) og/eller for relevante aldersundergrupper (25-29 år eller 30-33 år). Alle studiene rapporterte utfall målt i første screeningrunde og tre studier rapporterte også utfall målt i andre screeningrunde.

Primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi

For HPV-vaksinerte kvinner fant vi at primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi:

- Muligens gir flere funn av CIN2+ og CIN3+ og flere henvisninger til kolposkopi i første screeningrunde

For uvaksinerte kvinner fant vi at primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi:

- Sannsynligvis gir flere funn av CIN2+ og CIN3+, og flere henvisninger til kolposkopi i første screeningrunde
- Sannsynligvis gir færre funn av CIN2+ og muligens færre funn av CIN3+ i andre screeningrunde

Effektene i første screeningrunde ble observert i begge aldersundergrupper (25-29 år og 30-33 år), og så ut til å være størst for den yngste aldersundergruppen.

HPV-test og cytologi (cotesting) sammenlignet med cytologi alene

Vi fant ikke studier som undersøkte HPV-test og cytologi (cotesting) for HPV-vaksinerte kvinner.

For uvaksinerte kvinner fant vi at HPV-test og cytologi (cotesting) sammenlignet med cytologi alene:

- Muligens gir flere funn av CIN2+ og flere henvisninger til kolposkopi i første screeningrunde
- Muligens gir færre funn av CIN2+ i andre screeningrunde

Kunnskapsgrunnlaget for CIN3+ er svært usikkert for denne sammenligningen.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

Kunnskapsgrunnlaget i denne oppsummeringen dekker screeningstrategi 1 (primær HPV-test) og screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting), men vi har ikke funnet relevante studier som undersøker effekten av screeningstrategi 3 (cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, HPV-test ved normal cytologi og ny cytologisk vurdering ved positiv HPV-test). En fagfelle etterlyste en norsk kohortstudie som benyttet screeningstrategi 3 (48). Denne studien ble identifisert i søket, men ble ekskludert fordi den undersøker en bredere aldersgruppe enn det som er relevant for vår oppsummering og fordi studien ikke har kontrollgruppe (Vedlegg 4).

Alle de inkluderte studiene er gjennomført i nasjonale eller regionale screeningprogram i høy-inntektsland og resultatene bør derfor være overførbare til en norsk sammenheng. Tre av studiene sammenlignet screeningstrategi 1 med primær cytologi (cytologi og HPV-test ved lavgradig cytologi). Det betyr at kontrollgruppen fikk den undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalsprogrammet* i Norge per i dag. Denne sammenligningen er derfor direkte overførbart til norsk sammenheng. Studiene som undersøkte screeningstrategi 2 sammenlignet med cytologi alene, og det er ikke opplagt hvilken effekt screeningstrategien ville hatt sammenlignet med undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalsprogrammet* i Norge per i dag. Dette begrenser overførbareheten av resultatene for screeningstrategi 2.

Samlet sett rapporterte de inkluderte studiene antall funn av CIN2+, CIN3+ og livmorhalskreft, og antall henvisninger til kolposkopi. Forekomsten av livmorhalskreft var imidlertid svært lav for den relevante aldersgruppen. Våre forenklete statistiske styrkeberegninger antydte at de inkluderte studiene hadde nok deltakere til å detektere relevante forskjeller i utfallene CIN2+, CIN3+ og kolposkopi, men for få deltakere til å detektere små forskjeller i forekomst av livmorhalskreft. Nye studier med flere deltakere eller lengre oppfølgingstid (slik at den akkumulerte forekomsten av livmorhalskreft blir høyere), vil kunne gi sikrere kunnskap om hvordan screeningstrategier påvirker forekomst av livmorhalskreft.

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling (definert som kun normale celler eller CIN1 i konisatet) eller livskvalitet. I en norsk sammenheng vil kvinner ved funn av CIN2+ henvises til konisering. En økning i antall CIN2+ vil derfor gi en tilsvarende økning i henvisninger til konisering. Vanlige bivirkninger ved konisering er prematur fødsel og abort, stenose i cervix, perforering av cervix, infeksjoner og blødning (49-51). Disse bivirkningene kan ha spesielt stor betydning for aldersgruppen som undersøkes i denne oversikten (under 34 år), fordi kvinner i denne aldersgruppen ofte planlegger graviditet. Det er ikke

grunn til å tro at kvinner vil oppleve ulike bivirkninger etter konisering avhengig av om kvinnenens livmorhalsprøve ble vurdert med HPV-test eller cytologi. Bivirkninger ved konisering vil derfor være tett knyttet til antall koniseringer (og dermed antall funn av CIN2+). Det er kjent at positive funn og tilleggsundersøkelser som kolposkopi kan innebære en psykisk belastning (30;34;52). Det kan derfor tenkes at flere henvisninger til kolposkopi ved bruk av HPV-test kan påvirke livskvaliteten til kvinner. Vi kunne ikke undersøke livskvalitet i denne oppsummeringen fordi de inkluderte studiene ikke rapporterte utfall relatert til livskvalitet. Vi vet heller ikke om de undersøkte screeningsstrategiene kan endre omfang av overbehandling.

Bare en av de inkluderte studiene undersøkte HPV-vaksinerte kvinner. Denne studien undersøkte effekten av screeningstrategi 1 og hadde få deltakere i aldersgruppen som var relevant for vår oppsummering. Datagrunnlaget for HPV-vaksinerte er derfor betydelig svakere enn for uvaksinerte. Vi vet derfor ikke sikkert hvilken effekt screeningsstrategiene vil ha for HPV-vaksinerte kvinner.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Vi brukte GRADE-verktøyet til å vurdere tillit til resultatene.

For screeningstrategi 1 (primær HPV-test) har vi hovedsakelig middels tillit til effektestimatene for uvaksinerte kvinner og lav tillit til effektestimatene for HPV-vaksinerte kvinner. For screeningstrategi 2 (HPV-test og cytologi, cotesting) har vi lav eller svært lav tillit til effektestimatene.

Den vanligste grunnen til at vi har nedgradert tillit til effektestimatene var lav presisjon. For flere effektestimater var konfidensintervallene brede og inkluderte små og store effekter eller ingen effekt. Dette betyr at vi er usikre på hvor sterk effekten av screeningstrategiene var, og om screeningstrategiene hadde større effekt enn sammenligningen for enkelte utfallsmål. Noen av de inkluderte studiene hadde få deltakere i relevant aldersgruppe, og hadde derfor brede konfidensintervall. De inkluderte studiene hadde også forskjellig oppfølgingstid, og dette kan ha bidratt til variasjon i utfallsmålene og bredde i de samlede konfidensintervallene. Videre rapporterte noen studier utfallsmål for kvinner i aldersgruppen 25-33 år, mens andre rapporterte utfallsmål for aldersgruppen 25-29 år eller 30-33 år. Subgruppeanalyse tydet på at effektstørrelsen var forskjellig for de ulike aldersundergruppene. Forskjellige aldersgrupper kan derfor ha bidratt til variasjon i utfallsmålene og bredde i de samlede konfidensintervallene. Nye studier med flere deltakere og/eller mindre variasjon i oppfølgingstid og aldersgrupper vil kunne gi mer presise effektestimater og styrke kunnskapsgrunnlaget.

To av studiene som vurderte screeningstrategi 1 (primær HPV-test) hadde svakheter i randomiseringsprosessen og hadde derfor høy risiko for skjevhet. Siden vi bare hadde 1-2 inkluderte studier for hver sammenligning var det ikke hensiktsmessig å gjøre sensitivitetsanalyser. Vi har nedgradert tilliten til effektestimat som er basert på studiene med høy risiko for skjevhet.

Det var ikke hensiktsmessig å vurdere risiko for publiseringskjevhet med funnel plots og statistiske tester fordi vi hadde få inkluderte studier for alle sammenligningene. Cochrane handbook anbefaler minst ti inkluderte studier for å gjøre denne analysen (13). Vi kan ikke utelukke at enkelte forskere kan ha latt være å publisere resultater fra gjennomførte studier eller unnlatt å publisere resultater for aldersgruppen som var relevant for vår oppsummering.

Styrker og svakheter ved denne systematiske oversikten

Vi har i denne oppsummeringen gjort et omfattende litteratursøk og vurdert 7575 referanser på tittel og sammendragsnivå og lest 104 publikasjoner i fulltekst. Vi inkluderte seks systematiske oversikter og brukte disse som kilder for primærstudier. Vi fant ingen relevante primærstudier i oversiktene som ikke allerede hadde blitt identifisert i vårt eget litteratursøk. Dette kan tyde på at litteratursøket vårt identifiserte alle relevante publikasjoner. Videre inkluderte vi seks RCTer og fem ikke-randomiserte studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 1 og 2. Siden vi identifiserte RCTer brukte vi ikke de ikke-randomiserte studiene i våre sammenstillinger og metaanalyser. Det er en fordel å basere analysene på RCTer fordi ikke-randomiserte studier har flere svakheter som gjør det vanskelig å antyde kausalitet. Vi presiserer likevel at alle de fem ikke-randomiserte studiene fant at primær HPV screening førte til flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ og/eller CIN3+ enn primær cytologi i første screeningrunde. De fem ikke-randomiserte studiene samsvarer derfor med de inkluderte RCTene.

Selv om vi inkluderte få studier, hadde flere av de inkluderte studiene mange deltakere i relevant aldersgruppe (> 10 000 deltakere i hver studiearm). Våre forenklete statistiske styrkeberegninger antydte at det var nok deltakere for å vurdere de fleste sammenligninger og utfall. Videre ble de inkluderte studiene gjennomført i nasjonale eller regionale screeningprogram i høyinntektsland. Kunnskapsgrunnet bør derfor være relevant for en norsk sammenheng.

En viktig svakhet ved oppsummeringen vår er at vi ikke fant studier som undersøkte screeningstrategi 3 (cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, HPV-test ved normal cytologi og ny cytologisk vurdering ved positiv HPV-test). I tillegg rapporterte ikke RCTene alle utfall som ble definert i inklusjonskriteriene, og bare én RCT undersøkte HPV-vaksinerte kvinner som beskrevet over.

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

De fleste systematiske oversikter som har undersøkt effekter av HPV-test i screeningprogram har fokusert på første screeningrunde (29-34). I vår oversikt undersøkte vi effekter i både første og andre screeningrunde. Vi fant at både screeningstrategi 1 og 2 medførte flere funn av CIN2+ og CIN3+ enn cytologi i første screeningrunde, men færre funn av CIN2+ og CIN3+ i andre screeningrunde. Forfatterne av primærstudiene anga at dette betyr at forstadiene til kreft ble oppdaget tidligere ved bruk av HPV-test

(20;37). Denne observasjonen illustrerer at det er nødvendig å undersøke flere enn én screeningrunde for å vurdere den fulle effekten av screeningstrategier.

Videre har de fleste systematiske oversikter som har undersøkt effekter av HPV-test i screeningprogram rapportert data for et bredt aldersspenn. Oversikten til Melnikow og kolleger er et unntak fordi den også har separate data for yngre kvinner (30). Denne oversikten fant at primær HPV-test detekterte høyere rater CIN3+ enn cytologi, og fant at både primær HPV-test og HPV-test og cytologi (cotesting) førte til flere henvisninger til kolposkopi enn cytologi alene. Disse observasjonene gjaldt både for hele aldersgruppen og for yngre kvinner (< 30-35 år), og samsvarer godt med resultatene i vår oppsummering. Melnikow og kolleger fant også høyere CIN3+ rater og flere henvisninger til kolposkopi blant yngre kvinner enn blant eldre kvinner. Dette er i tråd med trenden vi observerte i våre subgruppeanalyser.

I likhet med vår oppsummering identifiserte Melnikow og kolleger kun én studie som rapporterte separate data for HPV-vaksinerte kvinner (Canfell 2017). Dette illustrerer at det er behov for nye studier som undersøker effekter av screeningstrategier i populasjoner av HPV-vaksinerte kvinner.

Melnikow og kolleger fant få studier som undersøkte uønskede effekter ved HPV-test (30). En inkludert primærstudie fant høyere nivå av psykologisk stress blant kvinner som fikk beskjed om funn av HPV enn blant kvinner som ikke fikk informasjon om resultatet fra HPV-testen (52). Denne primærstudien ble publisert i 2008 og skilte ikke mellom yngre og eldre kvinner, og ble derfor ikke inkludert i vår oppsummering. Det er imidlertid kjent at funn av HPV eller celleforandringer og tilleggsundersøkelser som kolposkopi innebærer en psykisk belastning for kvinner (30;34;52). Ettersom HPV-tester medfører flere henvisninger til kolposkopi, kan bruk av HPV-tester innebære en psykisk belastning også for yngre kvinner.

Resultatenes betydning for praksis

Denne oppsummeringen fant at primær HPV-test kan påvise CIN2+ og CIN3+ tidligere enn primær cytologi blant uvaksinerte kvinner i alderen 25-33 år. Vi fant også at primær HPV-test førte til flere henvisninger til kolposkopi enn primær cytologi. Å erstatte primær cytologi med primær HPV-test for kvinner under 34 år vil derfor sannsynligvis føre til at forstadier til livmorhalskreft oppdages tidligere, men også at flere kvinner utsettes for den psykiske belastningen slike funn og tilleggsundersøkelser som kolposkopi innebærer. Beslutningstakere bør vurdere hvorvidt gevinsten ved tidlig oppdagelse veier opp for ulempene ved flere henvisninger til kolposkopi. Subgruppeanalyser tyder på at effektene er sterkere for kvinner i alderen 25-29 år enn i alderen 30-33 år, og dette åpner for at separate vurderinger kan gjøres for de to aldersundergruppene. Tabell 5 viser beregninger av antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes for å illustrere konsekvensene av screeningsstrategi 1 for uvaksinerte kvinner.

Tabell 5. Konsekvenser av screeningstrategi 1 for uvaksinerte kvinner: Antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes.

Utfall	Alder	1. screeningrunde		2. screeningrunde	
		Primær cytologi	Primær HPV	Primær cytologi	Primær HPV
CIN2+	25-29 år	32	63 (41-97)	33	17 (9-32)
	30-33 år	21	25 (22-29)	-	-
	25-33 år	22	28 (23-34)	-	-
CIN3+	25-29 år	18	30 (17-54)	18	7 (3-19)
	30-33 år	11	14 (7-29)	-	-
	25-33 år	14	22 (14-34)	-	-
Kolposkopi	25-29 år	80	198 (154-256)	-	-
	30-33 år	40	58 (44-77)	-	-
	25-33 år	42	69 (43-112)	-	-

Alle beregningene er gjort i metaanalysen som er beskrevet i rapportens hoveddel. Vår tillit til estimatene er hovedsakelig middels (Vedlegg 7). Antall er oppgitt som punkttestimat med 95 % konfidensintervall i parrantes. – indikerer at utfallet ikke ble rapportert for aldersgruppen.

Datagrunnlaget for HPV-vaksinerte kvinner er betydelig svakere enn for uvaksinerte kvinner, men det kan se ut som primær HPV-test detekterer flere tilfeller av CIN2+ og CIN3+, og fører til flere henvisninger til kolposkopi også blant HPV-vaksinerte kvinner i første screeningrunde. Det er på ingen måte opplagt at effekten av screeningstrategier vil være den den samme for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner. Beslutningstakere bør derfor vurdere disse gruppene separat. Aller helst bør nye studier av HPV-vaksinerte gjennomføres for å få sikrere kunnskap for denne populasjonen. Tabell 6 viser beregninger av antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes for å illustrere konsekvensene av screeningstrategi 1 for HPV-vaksinerte kvinner.

Tabell 6. Konsekvenser av screeningstrategi 1 for HPV-vaksinerte kvinner: Antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes.

Utfall	Alder	1. screeningrunde	
		Primær cytologi	Primær HPV
CIN2+	25-33 år	5	26 (3-202)
CIN3+	25-33 år	5	22 (3-169)
Kolposkopi	25-33 år	47	82 (41-162)

Alle beregningene er gjort i metaanalysen som er beskrevet i rapportens hoveddel. Vår tillit til estimatene er lav (Vedlegg 7). Antall er oppgitt som punkttestimat med 95 % konfidensintervall i parrantes.

HPV-test og cytologi (cotesting) ble sammenlignet med cytologi alene i de inkluderte studiene. I *Livmorhalsprogrammet* i Norge tilbys kvinner under 34 år cytologi og HPV-test ved lavgradig cytologi (ikke cytologi alene). Det er ikke sikkert effektene av HPV-test og cytologi (cotesting) vil være de samme dersom screeningstrategien sammenlignes med undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalprogrammet* per i dag. Beslutningstakere bør være oppmerksom på denne begrensningen når de vurderer effekten av HPV-test og cytologi (cotesting). Tabell 7 viser beregninger av antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes for å illustrere konsekvensene av screeningstrategi 2 for uvaksinerte kvinner.

Tabell 7. Konsekvenser av screeningstrategi 2 for uvaksinerte kvinner: Antall CIN2+, antall CIN3+ og antall henvisninger til kolposkopi per 1000 kvinner som screenes.

Utfall	Alder	1. screeningrunde		2. screeningrunde	
		Cytologi	HPV + cytologi	Cytologi	HPV + cytologi
CIN2+	25-33 år	14	20 (12-32)	9	7 (5-10)
CIN3+	25-33 år	9	10 (8-13)	6	5 (3-7)
Kolposkopi	25-33 år	41	48 (38-61)	-	-

Alle beregningene er gjort i metaanalysen som er beskrevet i rapportens hoveddel. Vår tillit til estimatene er hovedsakelig lav (Vedlegg 7). Antall er oppgitt som punktestimat med 95 % konfidensintervall i parrantes. – indikerer at utfallet ikke ble rapportert.

I denne oppsummeringen har vi ikke undersøkt hvordan screeningstrategiene vil påvirke kostnader og arbeidsbyrden i spesialisthelsetjenesten og ved patologilaboratorier. Dette var ikke en del av oppdraget vårt, men bør undersøkes og tas med i vurderingene til beslutningstakere.

Kunnskapshull

Vi fant ingen studier som undersøkte effekten av screeningstrategi 3 (cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, HPV-test ved normal cytologi og ny cytologisk vurdering ved positiv HPV-test). Det er derfor behov for studier som undersøker effekten av denne screeningstrategien. For å kunne overføre resultatene til en norsk sammenheng er det en fordel hvis studiene sammenligner screeningstrategi 3 med undersøkelsen kvinner under 34 år tilbys i *Livmorhalsprogrammet* per i dag (cytologi og HPV-test ved lavgradig cytologi).

Som diskutert over er datagrunnlaget for HPV-vaksinerte kvinner betydelig svakere enn for uvaksinerte kvinner. Det er derfor behov for nye studier som undersøker effekten av screeningstrategier blant HPV-vaksinerte kvinner. Dette behovet er allerede aktuelt fordi de første kvinnene som ble tilbudt HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet i Norge inviteres til screeningprogrammet for livmorhalskreft i 2022.

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte henvisninger til konisering, bivirkninger ved konisering, overbehandling eller livskvalitet. Som diskutert over gir denne oppsummeringen likevel indirekte informasjon om hvordan screeningstrategier vil kunne påvirke antall henvisninger til konisering og bivirkninger ved konisering. Det er imidlertid behov for studier som undersøker hvordan screeningstrategier påvirker risiko for overbehandling og livskvalitet.

Konklusjon

Denne oppsummeringen undersøkte effekt av tre screeningstrategier for livmorhalskreft for kvinner i aldersgruppen 25-33 år: (1) erstatte primær cytologi med primær HPV-test, (2) bruke både HPV-test og cytologi samtidig (cotesting) og (3) bruke HPV-test til å kvalitetssikre cytologi.

For uvaksinerte kvinner fører primær HPV-test sannsynligvis til flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ og CIN3+ enn primær cytologi i første screeningrunde. Effektene ser ut til å være større for aldersundergruppen 25-29 år enn for aldersundergruppen 30-33 år. Primær HPV-test fører sannsynligvis til færre funn av CIN2+ og muligens til færre funn av CIN3+ i andre screeningrunde.

HPV-test og cytologi (cotesting) fører muligens til flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ enn cytologi alene i første screeningrunde, og muligens til færre funn av CIN2+ i andre screeningrunde blant uvaksinerte kvinner.

Relevante studier som undersøkte screeningstrategi 3 (HPV-test for å kvalitetssikre cytologi) ble ikke funnet. Effekten av denne strategien er derfor ikke kjent.

Kunnskapsgrunnlaget for HPV-vaksinerte kvinner er betydelig svakere enn for uvaksinerte. Primær HPV-test fører muligens til flere henvisninger til kolposkopi og flere funn av CIN2+ og CIN3+ enn primær cytologi i første screeningrunde blant HPV-vaksinerte kvinner, men det er behov for nye studier som undersøker effekt av screeningstrategier for HPV-vaksinerte kvinner.

Referanser

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2020. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
5. Krefregisteret. Kvalitetsmanual for Livmorhalsprogrammet. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Faglig-Radgivningsgruppe/kvalitetsmanual2/>
6. Krefregisteret. HPV i primærskanning. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarskanning/>
7. Folkehelseinstituttet. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>
8. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandes, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
9. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425-34.
10. Gravdal BH, Lonnberg S, Skare GB, Sulo G, Bjorge T. Cervical cancer in women under 30 years of age in Norway: a population-based cohort study. *BMC Womens Health* 2021;21(1):110.
11. Greve-Isdahl M. HPV-vaksine (Humant papillomavirus) - veileder for helsepersonell. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/>
12. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra:

- <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
13. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2. utg. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
 14. Gaustad J-VK, R.K.; Larsen, M.S. HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år - Prosjektplan for en systematisk oversikt. 2022. Tilgjengelig fra: <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=2538964>
 15. The World Bank. High income [lest 21.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://data.worldbank.org/country/XD>
 16. Thomas JGS BJ, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis. EPPI-Centre, UCL Social Research Institute, University College London; 2020. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967>
 17. Thomas J, McDonald S, Noel-Storr A, Shemilt I, Elliott J, Mavergames C, et al. Machine learning reduced workload with minimal risk of missing studies: development and evaluation of a randomized controlled trial classifier for Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;133:140-51.
 18. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education; 2010.
 19. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
 20. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):78-88.
 21. Ogilvie GS, Kraiden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440-8.
 22. Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. *Research Synthesis Methods* 2018;9(3):382-92.
 23. Mathes T, Kuss O. A comparison of methods for meta-analysis of a small number of studies with binary outcomes. *Research Synthesis Methods* 2018;9(3):366-81.
 24. EUnetHTA. Methodological Guideline D4.3.2. Direct and Indirect Comparisons 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/08/EUnetHTA-21-Deliverable-D4.3.2-Methodological-Guideline-on-Direct-and-indirect-comparisons-V1.0.pdf?x69613>
 25. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
 26. Stata 17. StataCorp LLC. Tilgjengelig fra: <https://www.stata.com/>
 27. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
 28. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc [lest]. Tilgjengelig fra: www.grade.pro
 29. Chao YS, Clark M, Carson E, Weeks L, Moulton K, McFaul S, et al. I: HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment. CADTH

Optimal Use Reports. Ottawa (ON)2019. Tilgjengelig fra:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31246380>

30. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(7):687-705.
31. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. I: Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville (MD)2018. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30256575>
32. Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(5):343-53.
33. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32.
34. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. I: Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville (MD)2011. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132428>
35. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *Plos Med* 2017;14(9).
36. Elfstrom KM, Eklund C, Lamin H, Ohman D, Hortlund M, Elfgren K, et al. Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. *Plos Med* 2021;18(8):e1003748.
37. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial (vol 320, pg 43, 2018). *Jama-J Am Med Assoc* 2018;320(21):2277-.
38. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, van Niekerk D, Ceballos K, Krajden M, et al. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Brit J Cancer* 2016;115(12):1487-94.
39. Coldman AJ, Phillips N, van Niekerk D, Smith L, Krajden M, Cook D, et al. Projected Impact of HPV and LBC Primary Testing on Rates of Referral for Colposcopy in a Canadian Cervical Cancer Screening Program. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(5):412-20.
40. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *Brit Med J* 2012;345.
41. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.
42. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, van Kemenade FJ, Niesters HGM, Melchers WJG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *Bmc Med* 2019;17(1).

43. Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *Brit J Cancer* 2016;115(5):525-32.
44. Rebolj M, Mathews CS, Pesola F, Castanon A, Kitchener H, Grp HPS. Acceleration of cervical cancer diagnosis with human papillomavirus testing below age 30: Observational study. *Int J Cancer* 2022;150(9):1412-21.
45. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *Bmj-Brit Med J* 2019;364.
46. Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A, de' Bartolomeis L, Frayle-Salamanca H, Baboci L, et al. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *Bjog-Int J Obstet Gy* 2013;120(10):1260-8.
47. Pasquale L, Rossi PG, Carozzi F, Pedretti C, Ruggeri C, Scalvinoni V, et al. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *J Med Screen* 2015;22(1):38-48.
48. Westre B, Giske A, Guttormsen H, Sorbye SW, Skjeldestad FE. Quality control of cervical cytology using a 3-type HPV mRNA test increases screening program sensitivity of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ in young Norwegian women-A cohort study. *Plos One* 2019;14(11).
49. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens 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:a1284.
50. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.
51. Kreftforeningen. Livmorhalskreft. 2022. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/livmorhalskreft/>
52. Kitchener HC, Fletcher I, Robert C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening - a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):743-8.

Vedlegg

Vedlegg 1: Ordliste

CIN2+	Cervical intraepithelial neoplasia, celleforandringer i livmorhalsen av grad 2 eller høyere
CIN3+	Cervical intraepithelial neoplasia, celleforandringer i livmorhalsen av grad 3 eller høyere
Cytologi	Mikroskopundersøkelse av celleprøve for å påvise celleforandringer
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; verktøy for å vurdere tilliten til dokumentasjonen fra forskningsresultater
HPV	humant papillomavirus
HPV-test	Test som kan detektere arvemateriale til humant papillomavirus
KI	konfidensintervall
Kolposkopi	Undersøkelse av livmorhalsen med et spesialtilpasset mikroskop (kolposkop)
Konisering	Fjerning av en kjegleformet bit av livmorhalsen der celleforandringen er lokalisert
PCR	Polymerasekjedereaksjon
RCT	Randomisert kontrollert studie
RoB-2	Cochranes Risk of Bias 2; verktøy for vurdering av risiko for skjevhet i randomiserte studier
RR	Relativ risiko

Vedlegg 2: Søkestrategi

Litteratursøk for HPV Screening (alle søk er gjennomført 28. mars 2022)

Totalt søkeresultat før dublettkontroll: 12485

Resultat etter dublettkontroll: 7575

MEDLINE (Ovid) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 25, 2022

Antall treff: 5924

```
1   Uterine Cervical Neoplasms/      80994
2   Cervical Intraepithelial Neoplasia/ 10784
3   exp Uterine Cervical Dysplasia/    4626
4   ((Cervical or cervix or cervical or uterus or uterine or cervico) adj3 (carcinoma or cancer
or neoplas* or tumor* or tumour* or dysplas* or cyst* or high-grade or lesion* or intraepithe-
lial)).ti,ab,kf. 111879
5   or/1-4 132147
6   papillomaviridae/ 26868
7   exp papillomavirus infections/ or condylomata acuminata/ 39124
8   (Hpv* or hrhpv* or papillomavirus* or papilloma virus* or papillomaviridae).ti,ab,kf.
62602
9   or/6-8 73101
10  5 and 9 28843
11  Mass Screening/ 112565
12  screening*.ti,ab,kf. 614004
13  or/11-12 646306
14  10 and 13 8690
15  exp animals/ not humans.sh. 4978655
16  14 not 15 8684
17  limit 16 to yr="2010 -Current" 6153
18  (comment or editorial or letter).pt. 2047101
19  17 not 18 5924
```

Embase (Ovid) 1974 to 2022 March 25

Antall treff: 5720

```
1   exp uterine cervix dysplasia/ or exp uterine cervix tumor/ 126958
2   exp uterine cervix cancer/ or exp uterus cancer/ or exp uterine cervix carcinoma/
172839
3   exp uterine cervix carcinoma in situ/ 16627
4   ((Cervical or cervix or cervical or uterus or uterine or cervico) adj3 (carcinoma or cancer
or neoplas* or tumor* or tumour* or dysplas* or cyst* or high-grade or lesion* or intraepithe-
lial)).ti,ab,kf. 135490
5   or/1-4 224335
6   exp papillomaviridae/ 55210
7   exp papillomavirus infection/ 36278
```

8 (Hpv* or hrhpv* or papillomavirus* or papilloma virus* or papillomaviridae).ti,ab,kf. 83388
9 or/6-8 102486
10 5 and 9 39709
11 exp mass screening/ 276392
12 screening*.ti,ab,kf. 863895
13 or/11-12 986026
14 10 and 13 13134
15 (conference abstract or conference paper or "conference review").pt. 5133391
16 14 not 15 10410
17 exp animal/ not human.sh. 5064741
18 16 not 17 10397
19 limit 18 to yr="2010 -Current" 7228
20 (editorial or letter).pt. 1937657
21 19 not 20 6865
22 limit 21 to embase 5720

APA PsycInfo (Ovid) 1806 to March Week 3 2022

Antall treff: 350

1 exp neoplasms/ 56798
2 exp cervix/ 1149
3 ((Cervical or cervix or cervical or uterus or uterine or cervico) adj3 (carcinoma or cancer or neoplas* or tumor* or tumour* or dysplas* or cyst* or high-grade or lesion* or intraepithe-
lial)).ti,ab,id,ot. 3002
4 or/1-3 58415
5 exp human papillomavirus/ 1555
6 (Hpv* or hrhpv* or papillomavirus* or papilloma virus* or papillomaviridae).ab,ti,id,ot. 2221
7 5 or 6 2270
8 4 and 7 1063
9 screening/ 9942
10 exp disease screening/ 1200
11 screening*.ab,ti,id,ot. 74285
12 or/9-11 74971
13 8 and 12 421
14 exp animals/ not humans.sh. 365855
15 13 not 14 421
16 limit 15 to yr="2010 -Current" 350

Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews) Antall treff: 191 (trials: 188, Cochrane Reviews: 3)

#1 MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees 598
#2 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees 2256
#3 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Dysplasia] explode all trees 0

#4 ((Cervical or cervix or cervical or uterus or uterine or cervicor) NEAR/3 (carcinoma or cancer or neoplas* or tumor* or tumour* or dysplas* or cyst* or "high-grade" or lesion* or intraepithelial)):ti,ab,kw 8773

#5 #1 or #2 or #3 or #4 8773

#6 MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees 662

#7 MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees 1353

#8 (Hpv* or hrhvp or (human NEXT papillomavirus*) or (papilloma NEXT virus) or papillomaviridae):ti,ab,kw 3732

#9 #6 or #7 #8 1070

#10 #5 and #9 604

#11 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees 4058

#12 (screening*):ti,ab,kw 63267

#13 #11 or #12 63639

#14 #10 and #13 with Publication Year from 2010 to 2022, in Trials 181

#15 #10 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Apr 2022 191

#16 #14 or #15 191

Epistemonikos

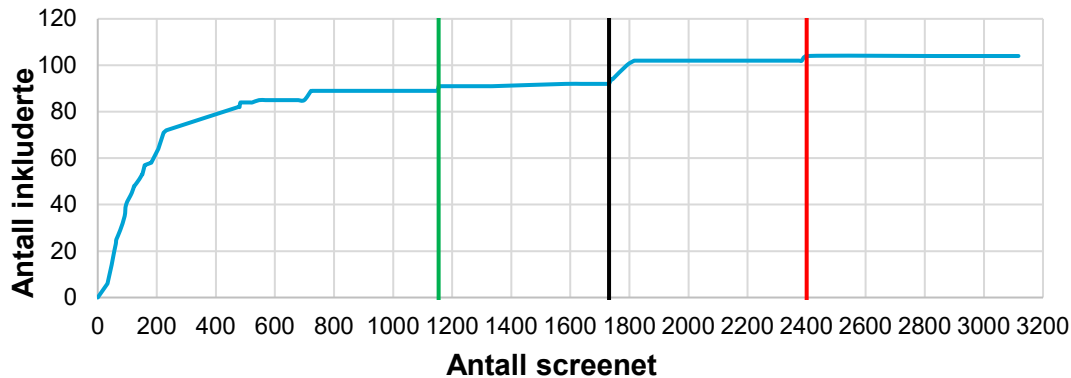
Avgrensning: Publication year 2010-2022

Antall treff: 300 (Systematic Reviews: 269, Broad Synthesis: 11, Structured Summary: 20)

(title:((Hpv* OR hrhvp* OR papillomavirus OR "papilloma virus" OR papillomaviridae) AND screening) OR abstract:((Hpv* OR hrhvp* OR papillomavirus OR "papilloma virus" OR papillomaviridae) AND screening))

Vedlegg 3: Screening på tittel- og sammendragsnivå

Vi screenet først referanser som ble klassifisert som systematiske oversikter eller RCTer. Vi dobbeltscreenet 1154 referanser og enkeltscreenet 577 referanser i denne første fasen (Figur 15). Deretter ble referanser som ikke ble klassifisert som systematiske oversikter eller RCTer screenet. Vi dobbeltscreenet 669 referanser og enkeltscreenet 717 referanser i den andre fasen (Figur 15).



Figur 15. Inklusjonskurve fra screening på tittel og sammendragsnivå. Svart loddrett linje markerer overgangen mellom fase 1 (screening av referanser klassifisert som systematiske oversikter eller RCTer) og fase 2 (screening av referanser som ikke ble klassifisert som systematiske oversikter eller RCTer). Grønn og rød loddrett linje markerer overgang fra dobbeltscreening til enkeltscreening i de to fasene.

Vedlegg 4: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

Studier som ikke rapporterte separate data for ønsket aldersgruppe (< 34 år)

- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. (2010). Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, pp.c1804.
- Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, et al. (2010). Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *Journal of lower genital tract disease*, 14(3), pp.185-95.
- Bergengren L, Ryen L and Flodstrom C, et al. (2022). Effectiveness and costs of an implemented primary HPV cervical screening programme in Sweden - A population based cohort study. *Preventive medicine reports*, 25, pp.101675.
- Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, et al (2014). Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of public health (Oxford and England)*, 36(1), pp.46-55.
- Budenholzer B. (2012). Adding HPV testing to cytology screening reduced \geq grade 3 cervical intraepithelial neoplasia at 5 years. *Annals of Internal Medicine*, 157(2), pp.JC2-6.
- Carozzi F, Burrioni E, Confortini M, et al. (2022). Implementation of a centralized HPV-based cervical cancer screening programme in Tuscany: First round results and comparison with the foregoing Pap-based screening programme. *Journal of medical screening*, , pp.9691413211067922.
- Castle PE, Stoler MH; Wright TC Jr, Sharma A, et al. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet. Oncology*, 12(9), pp.880-90.
- Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Angelis E, et al. (2017). Diagnostic accuracy of high-risk HPV DNA genotyping for primary cervical cancer screening and triage of HPV-positive women, compared to cytology: preliminary results of the PIPAVIR study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 295(5), pp.1247-1257.
- Choi J-W, Kim Y, Lee J-H, et al.. (2016). The clinical performance of primary HPV screening, primary HPV screening plus cytology cotesting, and cytology alone at a tertiary care hospital. *Cancer cytopathology*, 124(2), pp.144-52.
- Coldman AJ, van Niekerk D, Kraijden M, et al (2020). Disease detection at the 48-month exit round of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial in women per-protocol eligible for routine screening. *International journal of cancer*, 146(7), pp.1810-1818.
- Cox JT, Castle PE; Behrens CM; et al. (2013). Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(3), pp.184.e1-184.e11.
- Depuydt CE and Makar AP; Ruymbeke MJ, et al. (2011). BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer epidemiology, biomarkers*

& prevention : a publication of the American Association for Cancer Research and cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 20(4), pp.628-37.

Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al (2016). Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, pp.i4924.

Ding YL, Liu WC; Chen JN; et al. (2018). Human papillomavirus DNA testing as a screen for cervical cancer: A meta-Analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 39(1), pp.10-13.

Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, et al. (2014). Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, pp.g130.

Gilham C, Sargent A and Kitchener HC, et al. (2019). HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health technology assessment (Windsor and England)*, 23(28), pp.1-44.

Guo M, Khanna A, Wang J, et al. (2017). Three-year risk of high-grade CIN for women aged 30 years or older who undergo baseline Pap cytology and HPV co-screening. *Cancer cytopathology*, 125(8), pp.644-651.

Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, et al. (2018). Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than twofold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. *British Journal of Cancer*, 118(6), pp.896-904.

Horn J, Denecke A, Luyten A, et al. (2019). Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg, Germany. *British journal of cancer*, 120(10), pp.1015-1022.

Isidean SD, Mayrand M-H, Ramanakumar AV; et al. (2016). Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *International journal of cancer*, 139(11), pp.2456-66.

Jin XW, Lipold L, Foucher J (2016). Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years. *Journal of general internal medicine*, 31(11), pp.1338-1344.

Katki HA, Kinney WK; Fetterman B, et al. (2011). Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet. Oncology*, 12(7), pp.663-72.

Katki HA, Schiffman M, Castle PE; et al. (2013). Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 17(5 Suppl 1), pp.S28-35.

Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, et al. (2014). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technology Assessment*, 18(22), pp.1-196.

- Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, et al. (2011). A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *European journal of cancer (Oxford and England : 1990)*, 47(6), pp.864-71.
- Liang LA, Einzmann T, Franzen A, et al. (2021). Cervical cancer screening: Comparison of conventional pap smear test, liquid-based cytology, and human papillomavirus testing as stand-alone or cotesting strategies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 30(3), pp.474-484.
- Lindroth Y, Borgfeldt C and Thorn G, et al. (2019). Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventive medicine*, 124, pp.61-66.
- Loopik DL and Koenjer LM; Siebers AG, et al. (2021). Benefit and burden in the Dutch cytology-based vs high-risk human papillomavirus-based cervical cancer screening program. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(2), pp.200.e1-200.e9.
- Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, et al. (2014). HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210(5), pp.474.e1-7.
- Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, et al. (2013). The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *International journal of cancer*, 132(9), pp.2141-7.
- Mayrand M-H. (2010). Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus pap cytology for primary screening of cervical cancer precursors. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 70(8-B), pp.4793.
- Meshher D, Szarewski A, Cadman L, et al. (2010). Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *British journal of cancer*, 102(9), pp.1405-10.
- Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, et al. (2012). Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic oncology*, 125(1), pp.175-80.
- Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. (2012). HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 34(5), pp.443-452.
- Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. (2013). HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*.
- Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, et al. (2012). Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial -- the HPV FOCAL Study. *British journal of cancer*, 107(12), pp.1917-24.
- Pileggi C, Flotta D, Bianco A, et al. (2014). Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cancer*, 135(1), pp.166-77.
- Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, et al (2016). Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 76 Suppl 1, pp.S29-S39.

- Rebolj M, Bonde J, Preisler S, et al. (2016). Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PloS one*, 11(1), pp.e0147326.
- Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, et al. (2022). Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), pp.94.
- Thomsen LT, Kjaer SK; Munk C, et al. (2020). Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clinical epidemiology*, 12, pp.203-213.
- Thomsen LT, Kjaer SK; Munk C, et al. (2021). Benefits and potential harms of human papillomavirus (HPV)-based cervical cancer screening: A real-world comparison of HPV testing versus cytology. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(3), pp.394-402.
- Westre B, Giske A and Guttormsen H, et al (2019). Quality control of cervical cytology using a 3-type HPV mRNA test increases screening program sensitivity of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ in young Norwegian women-A cohort study. *PloS one*, 14(11), pp.e0221546.
- Whitlock EP, Vesco KK; Eder M, et al. (2011). Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 155(10), pp.687-5.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. (2015). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic oncology*, 136(2), pp.189-97.
- Zhou H, Mody RR, Luna E, et al. (2016). Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions. *Cancer cytopathology*, 124(5), pp.317-23.

Studier uten kontrollgruppe

- Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, et al. (2015). Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PloS one*, 10(3), pp.e0119755.
- Castle PE, Glass AG; Rush BB; Scott DR, et al. (2012). Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(25), pp.3044-50.
- Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, et al. (2014). Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. *Journal of medical screening*, 21(1), pp.30-7.
- Granados R, Tellez-Safina H, Solis I, et al. (2017). Cervical cancer screening cotesting with cytology and MRNA HPV E6/E7 yields high rates of CIN2+ lesions in young women. *Diagnostic cytopathology*, 45(12), pp.1065-1072.
- Park IU, Wojtal N, Silverberg MJ, et al. (2015). Cytology and human papillomavirus co-test results preceding incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *PloS one*, 10(3), pp.e0118938.

Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, et al. (2015). A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European journal of cancer (Oxford and England : 1990)*, 51(11), pp.1456-66.

Rijkaart DC, Coupe VMH, van Kemenade FJ, et al. (2010). Comparison of Hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *British journal of cancer*, 103(7), pp.939-46.

Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. (2012). HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *British journal of cancer*, 106(5), pp.975-81.

Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, et al (2017). Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(3), pp.523-529.

Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, et al. (2016). Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study. *BMJ open*, 6(8), pp.e011981.

Tracht J, Wrenn A, Eltoun I-E. (2017). Primary HPV testing verification: A retrospective ad-hoc analysis of screening algorithms on women doubly tested for cytology and HPV. *Diagnostic cytopathology*, 45(7), pp.580-586.

Uijterwaal MH, Polman NJ, van Kemenade FJ, et al. (2015). Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer prevention research (Philadelphia and Pa.)*, 8(6), pp.502-8.

Kommentarer, korreksjoner, duplikater, eller studieprotokoller

Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. (2018). Correction: Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL randomized clinical trial (JAMA - Journal of the American Medical Association (2018) 320:1 (43-52) DOI: 10.1001/jama.2018.7464). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(21), pp.2273.

Canada's drug and health technology agency. (2019). HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: Recommendations Report.

Lata K, Bhatla N. (2014). HPV testing for cervical cancer screening: Time for a new paradigm. *National Medical Journal of India*, 27(4), pp.212-213.

Morisada T, Saika K, Saito E, et al. (2018). Population-based cohort study assessing the efficacy of cervical cytology (Pap smear) and human papillomavirus (HPV) testing as modalities for cervical cancer screening. *Japanese journal of clinical oncology*, 48(5), pp.495-498.

Nct. (2012). Home-Based or Clinic-Based Human Papillomavirus (HPV) Screening. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01550783>.

Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. (2018). Effect of Screening with Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 73(11), pp.632-634.

Perkins RB, Stier EA. (2014). Should U.S. women be screened for cervical cancer with pap tests, HPV tests, or both?. *Annals of internal medicine*, 161(4), pp.295-7.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomized controlled trials. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 69(8), pp.472-473.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM. (2015). Erratum: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials (Lancet (2014) 383 (524-532)). *The Lancet*, 386(10002), pp.1446.

Studier gjennomført i ikke-høyinntektsland

Silva A, Bica CG, Vieira A, et al. (2020). Molecular detection of oncogenic subtypes of human papillomavirus (HPV) in a group of women in the Amazon region of Brazil. *Acta Scientiarum - Health Sciences*, 42(1), pp.e50005.

Kang Y, Sun P, Mao X, et al. (2019). PCR-reverse dot blot human papillomavirus genotyping as a primary screening test for cervical cancer in a hospital-based cohort. *Journal of gynecologic oncology*, 30(3), pp.e29.

Li KM, Yin RT, Kang DY, et al. (2011). Diagnostic accuracy of human papillomavirus test for cervical neoplasia: A systematic review of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 11(8), pp.910-918.

Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen D, et al. (2018). Influence of Prior Knowledge of Human Papillomavirus Status on the Performance of Cytology Screening. *American journal of clinical pathology*, 149(4), pp.316-323.

Nocon M, Roll S, Mittendorf T, et al. (2010). [Human papilloma virus (HPV) testing for cervical carcinoma screening]. *Tests auf das Humanpapillomavirus (HPV) in der Zervixkarzinomfrüherkennung.*, 104(2), pp.138-42.

Song F, Du H, Xiao A, et al. (2020). Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort. *Journal of infection and public health*, 13(11), pp.1780-1786.

Feil screeningstrategi eller utfall

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. (2013). Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of lower genital tract disease*, 17(5 Suppl 1), pp.S36-42.

Kurokawa T, Onuma T, Shinagawa A, et al. (2018). The ideal strategy for cervical cancer screening in Japan: Result from the Fukui Cervical Cancer Screening Study. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 29(4), pp.361-367.

Morisada T, Teramoto K, Takano H, et al. (2017). CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer epidemiology*, 50(Pt A), pp.60-67.

Partanen V-M, Dillner J, Trope A, et al. (2021). Comparison of cytology and human papillomavirus-based primary testing in cervical screening programs in the Nordic countries. *Journal of medical screening*, 28(4), pp.464-471.

Pierry D, Weiss G, Lack B, et al. (2012). Intracellular human papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies better than Papanicolaou screening for women regardless of age. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 136(8), pp.956-60.

Retningslinjer og oppsummeringer som ikke er systematiske oversikter

Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. (2015). Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening (Structured abstract). *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*.

Force U S. Preventive Services Task, Curry SJ; Krist AH, et al. (2018). Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 320(7), pp.674-686.

Hamers FF, Poullie A-I, Arbyn M. (2021). Updated evidence-based recommendations for cervical cancer screening in France. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*.

Rebolj M, Njor SH, Lyng E. (2012). Restriction of human papillomavirus DNA testing in primary cervical screening to women above age 30: systematic review. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 21(1), pp.73-81.

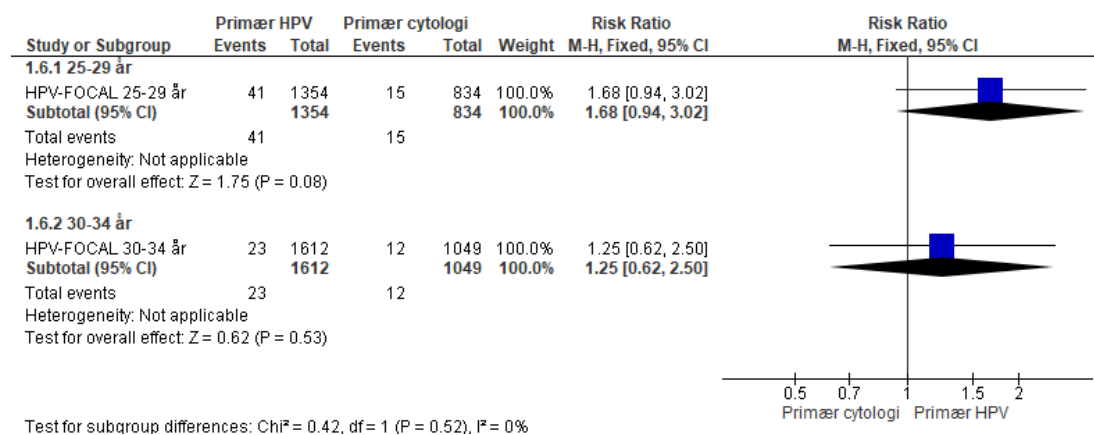
Vedlegg 5: Oversikt over numeriske data som er hentet fra de inkluderte RCTene

Tabell 8. Oversikt over numeriske data som er hentet fra de inkluderte RCTene og brukes i metaanalysene

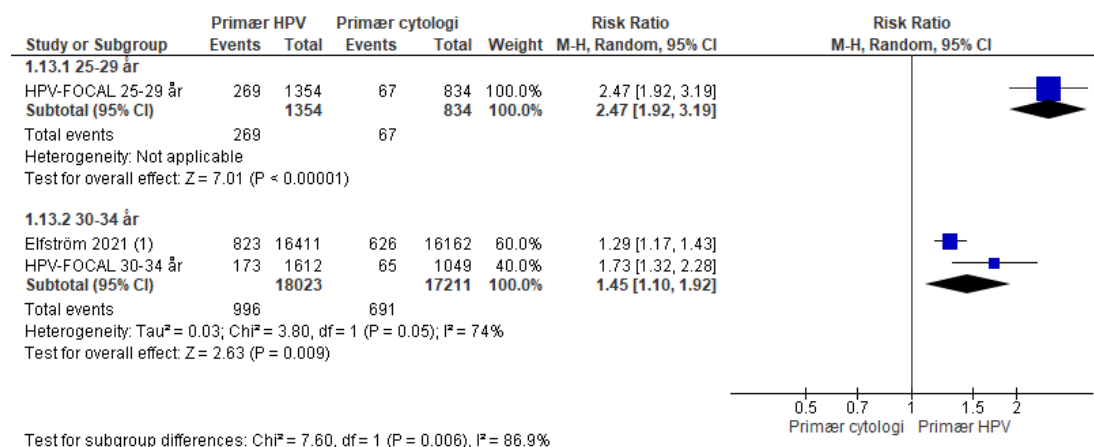
Studie	Alder (år)	Antall deltakere		CIN2+		CIN3+		Livmorhalskreft		Kolposkopi	
		HPV	Cytologi	HPV	Cytologi	HPV	Cytologi	HPV	Cytologi	HPV	Cytologi
Screeningstrategi 1: Primær HPV test versus primær cytologi											
Canfell 2017 (35)	25-33	418	211	11	1	9	1	0	0	34	10
Elfström 2021 (36)	30-34	16411	16162	404	332	NA	NA	NA	NA	823	626
Leinonen 2012 (40)	25-34	11191	11071	218	119	63	34	1	2	796	755
HPV FOCAL (21;37) 1. runde *	25-29	1354	834	86	27	41	15	NA	NA	269	67
	30-34	1612	1049	46	29	23	12	NA	NA	173	65
2. runde	25-29	826	828	14	27	6	15	NA	NA	NA	NA
Screeningstrategi 2: HPV test og cytologi versus cytologi											
Rijkaart 2012 (20) ** 1. runde	29-33	3139	3128	101	88	70	63	3	3	152	129
	2. runde	29-33	3139	3128	52	63	34	46	1	6	NA
Ronco 2010 (20) 1. runde	25-34	6602	5808	78	37	23	24	NA	NA	NA	NA
	2. runde	25-34	6602	5808	11	13	7	8	NA	NA	NA

NA, ikke rapportert; *, i HPV FOCAL ble CIN2+, CIN3+ og henvisning til kolposkopi rapportert som rater per 1000 i første screeningrunde, og antall funn ble derfor beregnet ved å multiplisere rater med antall deltakere per studiearm; **, i Rijkaart 2012 ble antall funn av CIN2+, CIN3+ og livmorhalskreft ekstrahert og beregnet fra figur. Pikselposisjon til målepunkter og skala ble lest ut med standard bildebehandlingsprogram og brukt til å beregne verdien til utfallsmålene.

Vedlegg 6: Aldersundergrupper og sammenligning av 1. og 2. screeningrunde



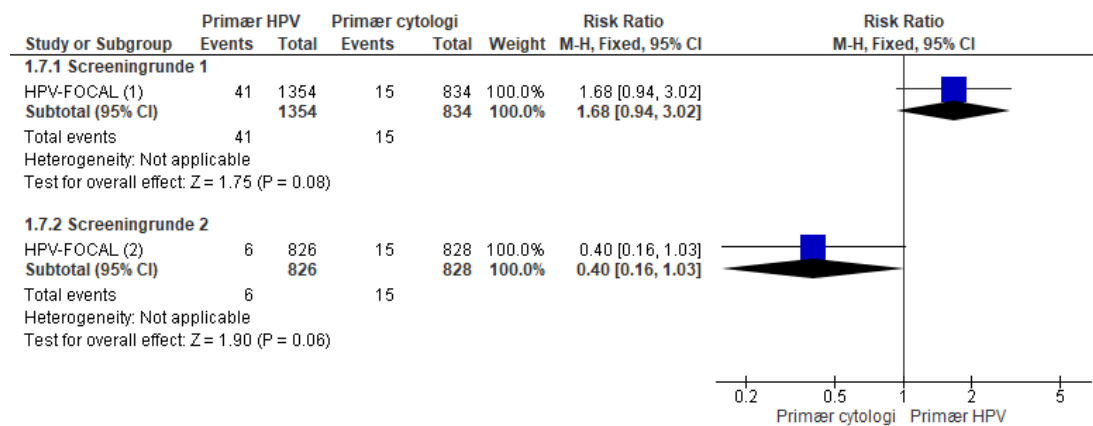
Figur 16. Funn av CIN3+ blant uvaksinerte kvinner i aldersundergruppene 25-29 år og 30-34 år ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde. Vi har lav tillit til begge effektestimaterne (Vedlegg 7).



Footnotes

(1) 30-34 år

Figur 17. Antall henvisninger til kolposkopi blant uvaksinerte kvinner i aldersundergruppene 25-29 år og 30-34 år ved primær HPV-test eller primær cytologi i første screeningrunde. Vi har henholdsvis høy og middels tillit til effektestimaterne (Vedlegg 7).



Footnotes

(1) 25-29 år

(2) 25-29 år

Figur 18. Funn av CIN3+ blant uvaksinerte kvinner ved primær HPV-test eller primær cytologi i første og andre screeningrunde. Vi har lav tillit til begge effektestimaterne (Vedlegg 7).

Vedlegg 7: GRADE-vurderinger og statistisk styrkeberegning

Tabell 9. Primær HPV-test versus primær cytologi: CIN2+

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Primær HPV	Primær cytologi	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Første screeningrunde, HPV-vaksinerte kvinner, 25-33 år											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^d	-	11/418 (2,6 %)	1/211 (0,5 %)	RR 5,55 (0,72 til 42,7)	22 flere per 1 000 (fra 1 færre til 198 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 30-33 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
2	randomiserte studier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	450/18023 (2,5 %)	361/17211 (2,1 %)	RR 1,18 (1,03 til 1,36)	4 flere per 1 000 (fra 1 flere til 8 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år, primær HPV-test vs. cytologi alene											
1	randomisert studie	veldig alvorlig ^b	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	218/11191 (1,9 %)	119/11071 (1,1 %)	RR 1,81 (1,45 til 2,26)	9 flere per 1 000 (fra 5 flere til 14 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-29 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	86/1354 (6,4 %)	27/834 (3,2 %)	RR 1,96 (1,28 til 3,00)	31 flere per 1 000 (fra 9 flere til 65 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Andre screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-29 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	14/826 (1,7 %)	27/828 (3,3 %)	RR 0,52 (0,27 til 0,98)	16 færre per 1 000 (fra 24 færre til 1 færre)	⊕⊕⊕○ MIDDELS

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

a og b. En studie har høy risiko for skjevhet pga. svakheter i randomiseringsprosessen. Vi har trukket en enhet der denne studien er sammen med en annen (a) og to enheter der denne studien er alene (b).

c. Bredt konfidensintervall som omfatter liten og stor effekt, og litt få deltakere. Vi har trukket en enhet.

d. Ekstremt bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under). Vi har trukket to enheter.

Tabell 10. Primær HPV-test versus primær cytologi: CIN3+

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-sign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Primær HPV	Primær cytologi	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Første screeningrunde, HPV-vaksinerte kvinner, 25-33 år											
1	randomisert studie	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^c	-	9/418 (2,2 %)	1/211 (0,5 %)	RR 4,54 (0,58 til 35,62)	17 flere per 1 000 (fra 2 færre til 164 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	64/2966 (2,2 %)	27/1883 (1,4 %)	RR 1,50 (0,96 til 2,35)	7 flere per 1 000 (fra 1 færre til 19 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år, primær HPV-test vs. cytologi alene											
1	randomisert studie	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	63/11191 (0,6 %)	34/11071 (0,3 %)	RR 1,83 (1,21 til 2,78)	3 flere per 1 000 (fra 1 flere til 5 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-29 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^c	-	41/1354 (3,0 %)	15/834 (1,8 %)	RR 1,68 (0,94 til 3,02)	12 flere per 1 000 (fra 1 færre til 36 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 30-33 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^c	-	23/1612 (1,4 %)	12/1049 (1,1 %)	RR 1,25 (0,62 til 2,50)	3 flere per 1 000 (fra 1 flere til 5 flere)	⊕⊕○○ LAV
Andre screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-29 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^c	-	6/826 (0,7 %)	15/828 (1,8 %)	RR 0,40 (0,16 til 1,03)	11 færre per 1 000 (fra 15 færre til 1 flere)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

a. Studien har høy risiko for skjevhet pga. svakheter i randomiseringsprosessen. Vi har trukket to enheter.

b. Bredt konfidensintervall som omfatter liten og stor effekt, og litt få deltakere. Vi har trukket en enhet.

c. Ekstremt bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under). Vi har trukket to enheter.

Tabell 11. Primær HPV-test versus primær cytologi: henvisninger til kolposkopi

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-sign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Primær HPV	Primær cytologi	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Første screeningrunde, HPV-vaksinerte kvinner, 25-33 år											
1	randomisert studie	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^c	-	34/418 (8,1 %)	10/211 (4,7 %)	RR 1,72 (0,86 til 3,41)	34 flere per 1 000 (fra 7 færre til 114 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 30-33 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
2	randomiserte studier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	996/18023 (5,5 %)	691/17211 (4,0 %)	RR 1,45 (1,10 til 1,92)	18 flere per 1 000 (fra 4 flere til 37 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år, primær HPV-test vs. cytologi alene											
1	randomisert studie	veldig alvorlig ^b	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	796/11191 (7,1 %)	755/11071 (6,8 %)	RR 1,04 (0,95 til 1,15)	3 flere per 1 000 (fra 3 færre til 10 flere)	⊕⊕○○ LAV
Første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-29 år, primær HPV-test vs. cytologi + HPV-test ved lavgradig cytologi											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	269/1354 (19,9 %)	67/834 (8,0 %)	RR 2,47 (1,92 til 3,19)	118 flere per 1 000 (fra 74 flere til 176 flere)	⊕⊕⊕⊕ HØY

KI: konfidensintervall; **RR:** relativ risiko

a og b. En studie har høy risiko for skjevhet pga. svakheter i randomiseringsprosessen. Vi har trukket en enhet der denne studien er sammen med en annen (a) og to enheter der studien er alene (b).

c. Bredt konfidensintervall som omfatter liten og stor effekt. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under). Vi har trukket to enheter.

d. Studiene har ikke overlappende konfidensintervaller. Høy heterogenitet ($I^2 = 95\%$). Vi har trukket en enhet.

e. Bredt konfidensintervall som omfatter liten og stor effekt. Vi har trukket en enhet.

Tabell 12. HPV-test og cytologi (cotesting) versus cytologi: CIN2+, CIN3+ og henvisninger til kolposkopi

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-sign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	HPV og cytologi	Cytologi	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
CIN2+, første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år											
2	randomiserte studier	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	179/9741 (1,8 %)	125/8936 (1,4 %)	RR 1,43 (0,89 til 2,29)	6 flere per 1 000 (fra 2 færre til 18 flere)	⊕⊕○○ LAV
CIN2+, andre screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år											
2	randomiserte studier	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	63/9741 (0,6 %)	76/8936 (0,9 %)	RR 0,81 (0,58 til 1,13)	2 færre per 1 000 (fra 4 færre til 1 flere)	⊕⊕○○ LAV
CIN3+, første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år											
2	randomiserte studier	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	93/9741 (1,0 %)	84/8936 (0,9 %)	RR 1,07 (0,80 til 1,43)	1 flere per 1 000 (fra 2 færre til 4 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
CIN3+, andre screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år											
2	randomiserte studier	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	42/9741 (0,4 %)	52/8936 (0,6 %)	RR 0,79 (0,53 til 1,18)	1 færre per 1 000 (fra 3 færre til 1 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Henvisninger til kolposkopi, første screeningrunde, uvaksinerte kvinner, 25-33 år											
1	randomiserte studier	Ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	152/3139 (4,8 %)	129/3128 (4,1 %)	RR 1,17 (0,93 til 1,48)	7 flere per 1 000 (fra 3 færre til 20 flere)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

a. Bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger. Vi har trukket to enheter.

b. Studiene viser motsatt effekt (punkttestimat). Vi har trukket en enhet.

Statistisk styrkeberegning

For å vurdere om antall deltakere som var inkludert i metaanalysene var tilstrekkelig høyt til å kunne detektere klinisk relevante forskjeller, beregnet vi «optimal informasjonsstørrelse (OIS)» for utfallene CIN2+, CIN3+, livmorhalskreft og henvisninger til kolposkopi. Vi benyttet standard statistisk styrkeberegning med $\alpha = 0,05$ og $\beta = 0,2$ for alle beregningene.

CIN2+

Andelen deltakere med CIN2+ var ~3 % i flere av de store studiene. Vi antok at en dobling (eller halvering) av denne andelen ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 748 deltakere i hver gruppe var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i andelen deltakere med CIN2+.

CIN3+

Andelen deltakere med CIN3+ var ~1,5 % i flere av de store studiene. Vi antok at en dobling (eller halvering) av denne andelen ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 1533 deltakere i hver gruppe var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i andelen deltakere med CIN3+.

Livmorhalskreft

Andelen deltakere med livmorhalskreft var veldig lavt i alle studiene som rapporterte dette utfallet. Rijkaart 2012 rapporterte den høyeste andelen livmorhalskrefttilfeller og denne var ~0,1 %. Vi antok at en dobling (eller halvering) av denne andelen ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 23510 deltakere i hver gruppe var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i andelen deltakere med livmorhalskreft. Studiene som rapporterer andelen deltakere med livmorhalskreft har ikke så mange deltakere, hverken alene eller samlet.

Henvisninger til kolposkopi

Andelen deltakere som ble henvist til kolposkopi var ~5 % i flere av de store studiene. Vi antok at en dobling (eller halvering) av denne andelen ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 434 deltakere i hver gruppe var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i andelen deltakere som ble henvist til kolposkopi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
August 2022

Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no