

HPV RNA-test for livmorhalskreft

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 2-2008

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Livmorhalskreft rammer årlig ca. 300 kvinner i Norge og er den nest vanligste kreftformen blant kvinner på verdensbasis. Livmorhalskreft utvikler seg via celleforandringer som i mange tilfeller kan oppdages ved at en celleprøve fra livmorhalsen undersøkes med cytologi. Livmorhalskreft er primært et resultat av vedvarende infeksjon med høyrisiko humant papillomavirus (HPV). HPV forekommer i mer enn 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft. Det er utviklet ulike tester for påvisning av HPV-infeksjon. Vi har vurdert HPV RNA-testing for påvisning av forstadier til livmorhalskreft ved å undersøke testenes diagnostiske egenskaper (diagnostisk nøyaktighet) sammenliknet med cytologi og HPV DNA-testing. **Metode:** Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av litteratur for å vurdere diagnostisk nøyaktighet for HPV RNA-tester sammenliknet med cytologi og/eller HPV DNA-tester. Vi utførte et systematisk litteratursøk i databasene Medline, EMBASE og CRD for å identifisere litteratur, og gjennomgikk deretter litteraturen for å vurdere relevans og kvalitet. Resultatene for diagnostisk nøyaktighet oppsummerte vi i tabellform og som beskrivende (fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-188-9 ISSN 1890-1298

nr 2-2008

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) sammendrag. **Resultater:** Vi har oppsummert resultater fra tre studier som har undersøkt de diagnostiske testegenskapene til HPV RNA-tester sammenliknet med cytologi og/eller HPV DNA-tester med histologi som referansestandard. Samlet dokumentasjon av resultatene for HPV RNA-testing er av veldig lav kvalitet. Det betyr at resultatene er høyst usikre. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til at vi kan avgjøre om HPV RNA-tester gir en bedre diagnostisk nøyaktighet enn HPV DNA-tester og cytologi. **Konklusjon:** Vi har ikke god nok dokumentasjon for å kunne vurdere om HPV RNA-tester har bedre diagnostiske egenskaper for påvisning av forstadier til livmorhalskreft enn HPV DNA-tester og cytologi.

Tittel	HPV RNA-test for livmorhalskreft
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Sæterdal, Ingvil, <i>forsker (prosjektleder)</i> Juvet, Lene Kristine, <i>forsker</i> Inger Natvig Norderhaug, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-188-9
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 2 – 2008
Prosjektnummer	233
Rapporttype	Kunnskapsoppsummering
Antall sider	32 (50 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet
Sitering	Sæterdal I, Juvet LK, Norderhaug IN. HPV RNA-test for livmorhalskreft. Rapport Nr 2-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, januar 2008

Oppsummering

Bakgrunn: Livmorhalskreft rammer årlig ca. 300 kvinner i Norge og er den nest vanligste kreftformen blant kvinner på verdensbasis. Livmorhalskreft utvikler seg via celleforandringer som i mange tilfeller kan oppdages ved at en celleprøve fra livmorhalsen undersøkes med cytologi. Livmorhalskreft er primært et resultat av vedvarende infeksjon med høyrisiko humant papillomavirus (HPV), og HPV forekommer i mer enn 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft.

Det er utviklet ulike tester for påvisning av HPV-infeksjon. Det er utviklet både DNA-baserte og RNA-baserte HPV-tester. I denne rapporten har vi vurdert HPV RNA-testing for forstadier til livmorhalskreft ved å undersøke testenes diagnostiske egenskaper (diagnostisk nøyaktighet) for påvisning av CIN2+ sammenliknet med cytologi og HPV DNA-testing.

Metode: Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av litteratur for å vurdere diagnostiske testegenskaper (diagnostisk nøyaktighet) for HPV RNA-tester sammenliknet med cytologi og/eller HPV DNA-tester. Vi utførte et systematisk litteratursøk i databasene Medline, EMBASE og CRD for å identifisere litteratur, og gjennomgikk deretter litteraturen for å vurdere relevans og kvalitet. Resultatene for diagnostisk nøyaktighet oppsummerte vi i tabellform og som beskrivende sammendrag.

Resultater: Vi har oppsummert resultater fra 3 studier som har undersøkt de diagnostiske testegenskapene til HPV RNA-tester sammenliknet med cytologi og/eller HPV DNA-tester med histologi som referansestandard.

- Grunnlaget for resultatene er basert på et meget begrenset materiale og de må derfor betraktes som foreløpige.
- Samlet dokumentasjon av resultatene for HPV RNA-testing er av veldig lav kvalitet. Det betyr at resultatene er høyst usikre.
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til at vi kan avgjøre om HPV RNA-tester gir en bedre diagnostisk nøyaktighet enn HPV DNA-tester og cytologi.

Resultatene fra de tre studiene kan oppsummeres som følger:

RNA-testene hadde lavere sensitivitet sammenliknet med DNA-testene (77 % (95 % CI 73-81) versus 92 % (95 % CI 89-94)), mens cytologi hadde lavest sensitivitet (61 %).

RNA-testene hadde høyere spesifisitet sammenliknet med DNA-testene (64 % (95 % CI 60-68) versus 45 % (95 % CI 41-49)), mens cytologi hadde høyest spesifisitet (81 %).

Cytologi hadde høyere positiv prediktiv verdi (91 %) enn RNA- og DNA-tester i disse studiene. Det var ikke grunnlag for å vise forskjell i positiv prediktiv verdi mellom RNA-testene (63 % (95 % CI 59-67) og DNA-testene 57 % (95 % CI 53-60).

RNA-testene hadde lavere negativ prediktiv verdi sammenliknet med DNA-testene (78 % (95 % CI 74-82) versus 87 % (95 % CI 83-91)), mens cytologi hadde lavest negativ prediktiv verdi (39 %).

Vi fant ikke dokumentasjon på testenenes evne til å påvise vedvarende infeksjon. Vi fant heller ikke dokumentasjon på testenenes reliabilitet.

Konklusjon: Vi har ikke god nok dokumentasjon for å kunne vurdere om HPV RNA-tester har bedre diagnostiske egenskaper for påvisning av forstadier til livmorkarsinom sammenliknet med HPV DNA-tester og cytologi.

Executive summary

HPV RNA test for cervical cancer

BACKGROUND

Cervical cancer is the second most common cancer in women world-wide and affects about 300 women in Norway each year. Cervical cancer develops through cellular abnormalities in the cervix that can be detected by cytological tests. With the introduction of organized cervical cytologic screening programs, the incidence of cervical cancer has been dramatically reduced. However, cytologic screening tests also have limitations, especially their limited sensitivity.

Because infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) has been identified as the underlying cause of cervical cancer, there is interest in the use of HPV testing as a screening test for cervical cancer. The overall prevalence of HPV among cervical cancers is more than 99 %.

We have evaluated HPV RNA testing for cervical pre cancer lesions by assessing the diagnostic accuracy of the HPV RNA tests compared with cytology and HPV DNA testing.

METHODS

We have systematically searched the following databases for studies that fulfilled our criteria:

- Medline (Ovid) 1966 – 2007, September week 1
- Embase (Ovid) 1980 – 2007 week 37
- CRD databases (DARE, NHS EED, HTA) 2007, September

Relevant topics and text words were combined. We also composed a search filter for diagnostic studies.

NorChip AS who has developed a HPV mRNA test was invited to dispatch documentation.

We included published literature based on the following criteria:

Population: Women
Index test: HPV RNA tests
Comparators: HPV DNA tests or cytology for screening of cervical cancer
Reference standard: Histology
Study design: No limit
Outcome: Test sensitivity and specificity, positive and negative predictive value or other values that describe diagnostic accuracy
 Development of cancer
 Test reliability
Language: English and Scandinavian

We did not include publications from conferences or abstracts.

Relevance and quality was assessed according to our handbook (1). We used GRADE to assess the documentation for diagnostic accuracy. The results are presented in tables and in a descriptive summary. This work has been carried out by two researchers at NOKC and the report has been externally reviewed.

We calculated diagnostic accuracy using 2 x 2 tables for each study, table A.

Tabell A. 2x2-table for calculation of diagnostic accuracy

		Referense standard		
		Sick	healthy	
Index test	Positive	a true positiv	b false positiv	a+b
	Negative	c false negativ	d true negativ	c+d
Total		a+c	b+d	n

RESULTS

We identified 2498 references and assessed 31 full-text articles. Five studies were included in the report and results were extracted and pooled from three of them. Details of each study are presented in evidence tables, appendix 6. Two of the studies were sponsored by the producers of the tests.

The results for diagnostic accuracy are shown in table B. We have assessed the quality of the documentation of diagnostic accuracy using GRADE, table B. For HPV RNA testing, the quality is very low which means that the results are very uncertain. It is not known whether HPV RNA testing give a better diagnostic accuracy than HPV DNA testing and cytology.

In summary these results showed:

The HPV RNA tests had slightly lower sensitivity compared with HPV DNA tests (77 % (95 % CI 73-81) versus 92 % (95 % CI 89-94), while cytology had lowest sensitivity (61 %). The sensitivity states the probability of a positive test result if you have the disease.

The HPV RNA tests had slightly higher specificity compared with HPV DNA tests (64 % (95 % CI 60-68) versus 45 % (95 % CI 41-49)), while cytology had highest specificity (81 %). The specificity states the probability of a negative test result if you are healthy.

The HPV RNA tests had comparable positive predictive value with the HPV DNA tests (63 % (95 % CI 59-67) versus 57 % (95 % CI 53-60), while cytology had the highest positive predictive value (91 %). Positive predictive value states the probability of illness among people with a positive test.

The HPV RNA tests had slightly lower negative predictive value compared with the HPV DNA tests (78 % (95 % CI 74-82) versus 87 % (95 % CI 83-91)), while cytology had the lowest negative predictive value (39 %). Negative predictive value states the probability of illness among people with a negative test.

Table B. Diagnostic accuracy for HPV tests and cytology.

Test	Number of Participants (studies)	Sensitivity % (95 % CI)	Spesifisity % (95 % CI)	PPV % (95 % CI)	NPV % (95 % CI)	LR +/- (95 % CI)	Quality of documentation
HPV mRNA test	981 (3)	77 (73– 81)	64 (60– 68)	63 (59-67)	78 (74-82)	2.25 (1.39- 3.63)/0.35 (0.13- 0.93)	Very low ¹
HPV DNA test	988 (3)	92 (89-94)	45 (41-49)	57 (53-60)	87 (83-91)	1.50 (1.23- 1.84)/0.27(0.09-0.76)	Very low ¹
Cytologi	360 (1)	61 %	81 %	91 %	39 %	3.3/0.48	Not assessed ²

¹ Large variation between studies (heterogeneity). One study did not have a random selection of patients (2). It is unclear if the results are assessed independently (3). ² Since only one study has compared HPV DNA, HPV RNA and cytology did we not asses the quality for the documentation of diagnostic accuracy for cytology.

CONCLUSIONS

Due to spare and low quality documentation, we do not know if HPV RNA tests have a better diagnostic accuracy compared to HPV DNA tests and cytology for detection of cervical pre cancer lesions.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	9
PROBLEMSTILLING	10
INNLEDNING	11
Livmorhalskreft	11
HPV tester for livmorhalskreft	12
Cytologisk og histologisk nomenklatur	14
Diagnostiske testegenskaper	14
METODE	16
Identifisering av litteratur	16
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	16
Artikkelutvelgelse	17
Vurdering av relevans	17
Vurdering av kvalitet	17
Analysering av data	18
RESULTAT	19
Litteratursøk	19
Beskrivelse av studiene	20
Diagnostiske testegenskaper	21
Samlede resultater	22
Andre utfallsmål	23
DISKUSJON	24
KONKLUSJON	27
Behov for videre forskning	27
REFERANSER	28
VEDLEGG	32
Vedlegg 1 Søkestrategier	32
Vedlegg 2 Skjema for relevansvurdering	41
Vedlegg 3 Sjekkliste for kvalitetsvurdering av diagnostiske tester	42
Vedlegg 4 Mål for diagnostisk nøyaktighet	43
Vedlegg 5 Oversikt over ekskluderte studier	44
Vedlegg 6 Evidenstabeller	45

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet å utrede HPV (humant papillomavirus) RNA testers diagnostiske egenskaper sammenliknet med HPV DNA tester og cytologi.

Oppdraget er utført av en intern arbeidsgruppe ved Kunnskapssenteret med følgende medarbeidere:

- Ingvil Sæterdal, forsker, prosjektleder
- Lene Kristine Juvet, forsker, prosjektmedarbeider
- Sari Ormstad, forskningsbibliotekar
- Inger Natvig Norderhaug, forskningsleder

Takk til seniorrådgiver Lillebeth Larun, forsker Hege Kornør og forsker Bjørn Anton Graff som har vært interne fagfeller, forsker Gunn Elisabeth Vist som har veiledet ved GRADE-vurderingene og forsker Torbjørn Wisløff som har utført de statistiske analysene.

Takk til professor Bjørn Hagen, NTNU, professor Anne Ørbo, UiT og forsker Vigdis Lauvrak, Ahus som har vært eksterne fagfeller. De har kommentert prosjektplanen og gitt innspill til rapporten.

Hanne Thürmer
Avdelingsdirektør

Inger Natvig Norderhaug
Forskningsleder

Ingvil Sæterdal
Prosjektleder

Problemstilling

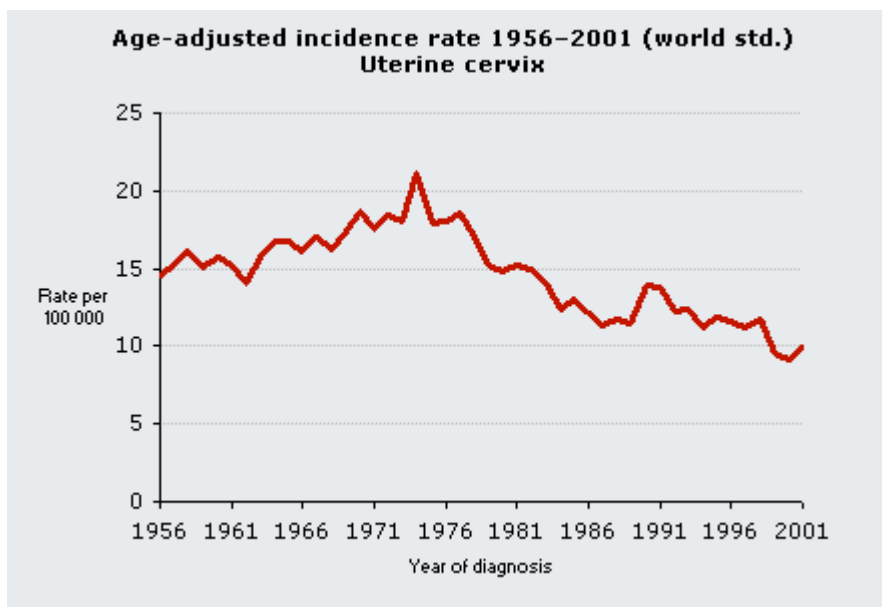
Infeksjon med enkelte typer av humant papillomavirus (HPV) er en medvirkende årsak til utvikling av livmorhalskreft. Det finnes flere typer tester for påvisning av HPV-infeksjoner.

Problemstillingen for denne rapporten har vært å vurdere om HPV RNA-tester gir bedre diagnostisering av vedvarende virusinfeksjon, og påvisning av forstadier til livmorhalskreft sammenliknet med HPV DNA-tester og cytologi.

Innledning

LIVMORHALSKREFT

Livmorhalskreft rammer årlig ca. 300 kvinner i Norge og er den nest vanligste kreftformen hos kvinner på verdensbasis (4). Sykdommen utvikler seg via celleforandringer i livmorhalsslimhinnen. Celleforandringer kan i mange tilfeller oppdages ved en celleprøve fra livmorhalsen som undersøkes med cytologi (celleprøven blir farget og undersøkt ved mikroskopi). Siden rundt 1970 har forekomsten av livmorhalskreft i Norge vært synkende, figur 1. Dette skyldes antakelig at et økende antall kvinner har blitt undersøkt for celleforandringer (5). Siden 1995 har Norge hatt en landsdekkende masseundersøkelse mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år.



Figur 1. Forekomst av livmorhalskreft i Norge (4).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft innebærer at kvinnene oppfordres til å ta celleprøver fra livmorhalsen hvert tredje år. Celleprøvene blir undersøkt med cytologi for å identifisere celleforandringer som representerer forstadier til kreft. Kvinner med alvorlige celleforandringer undersøkes videre med kolposkopisk veiledet biopsi

for histologisk undersøkelse. Målet med masseundersøkelsen er at alvorlige celleforandringer og forstadier skal kunne oppdages og behandles før kreft utvikler seg.

Vedvarende infeksjon med høyrisiko humant papillomavirus (HPV) har blitt identifisert som en nødvendig forutsetning for utvikling av livmorhalskreft (6). Det er vist at HPV forekommer i mer enn 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (6). Det finnes over 100 ulike typer HPV, men studier har vist at det er ca. 15 HPV typer som er sterkest assosiert med sykdommen (onkogene eller høy risiko HPV typer) (7). Viruset overføres hovedsaklig seksuelt og er så vanlig forekommende og smittsomt at majoriteten av seksuelt aktive kvinner har hatt en eller flere infeksjoner. De fleste har en forbigående infeksjon, men hos noen blir infeksjonen kronisk og kan føre til høygradige celleforandringer og kreft, figur 2.

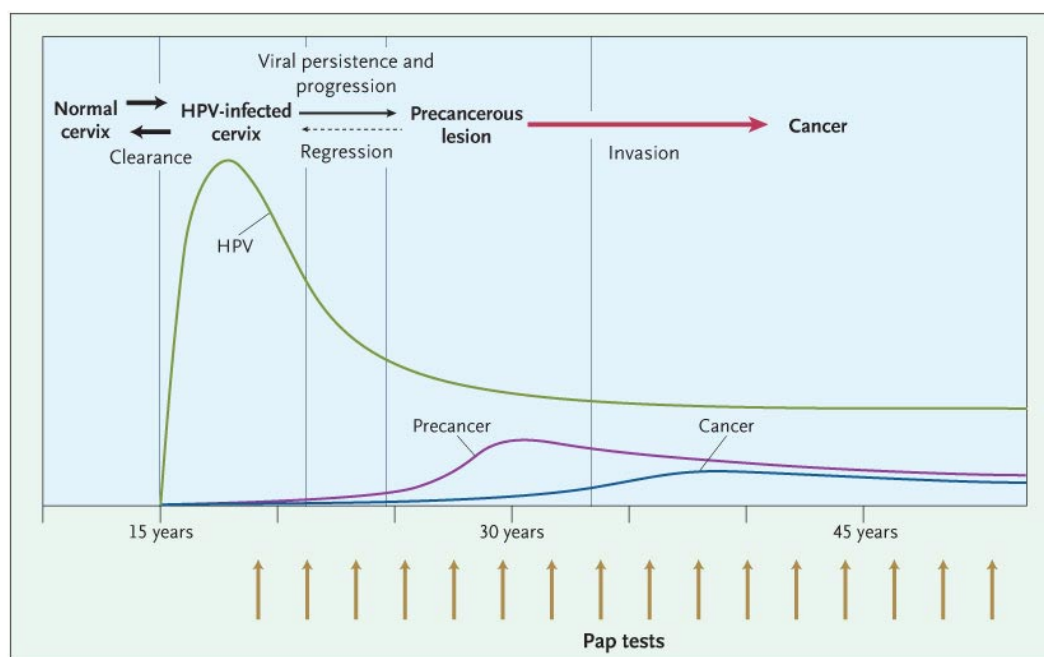


Figure 2. Naturlig forløp av HPV-infeksjon og livmorhalskreft.

The peak prevalence of transient infections with carcinogenic types of HPV (green line) occurs among women during their teens and 20s, after the initiation of sexual activity. The peak prevalence of cervical precancerous conditions occurs approximately 10 years later (purple line) and the peak prevalence of invasive cancers at approximately 40 to 50 years of age (blue line). The conventional model of cervical-cancer prevention is based on repeated rounds of cytologic examinations, including Pap smears, and colposcopy (brown arrows) (8). Adapted from Schiffman and Castle (9).

HPV TESTER FOR LIVMORHALSKREFT

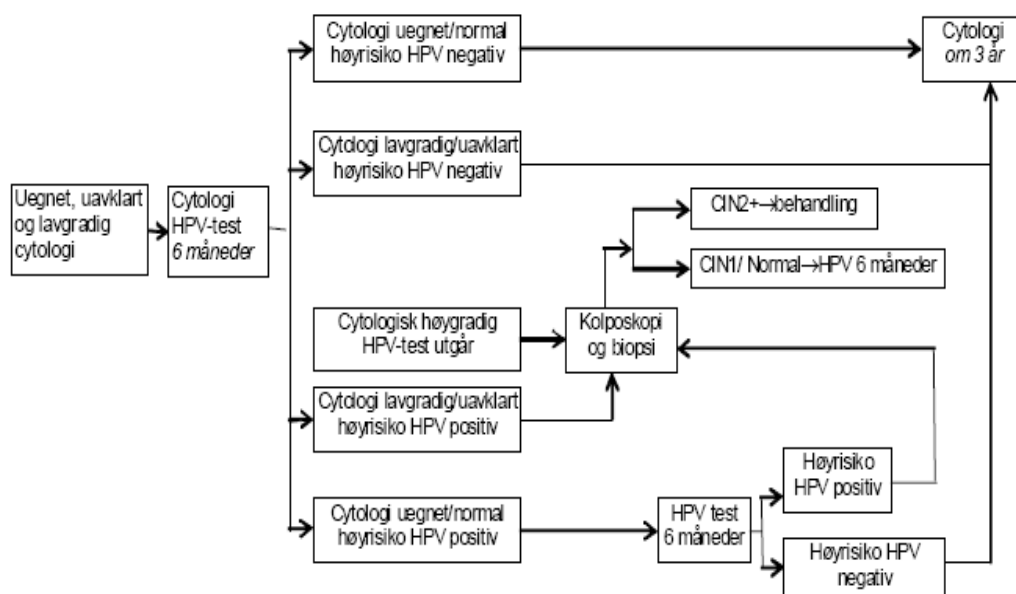
Siden HPV er så sterkt assosiert med livmorhalskreft har det blitt utviklet ulike tester for påvisning av HPV-infeksjon (10). Tanken er at HPV testing vil gi en bedre diagnostisk nøyaktighet enn cytologi (evt. brukt sammen med cytologi) ved sekundær-screening (oppfølging) i de tilfeller hvor pasienten allerede har fått påvist celleforandringer. Prøvematerialet for HPV testing er det samme som ved cytologi, celleprøver fra livmorhalsen.

Det er utviklet både DNA baserte og RNA baserte HPV tester. DNA baserte tester vil kunne påvise om høyrisiko HPV (viralt DNA) er tilstede i prøven, mens RNA baserte tester vil kunne detektere aktiv produksjon av onkogenene E6 og E7. Overuttrykk av onkogenene E6/E7 er nødvendig for å få en malign transformasjon av celler (er et nødvendig stimulus for utvikling fra normal celle til kreftcelle).

HPV RNA-testing kan gjøres ved å detektere E6/E7 mRNA ekspresjon med amplifikasjons-og deteksjonsteknologien NASBA (nucleic acid sequence based amplification). Denne teknologien benyttes i PreTect HPV-Proofer (NorChip, Norge) som er den eneste kommersielt tilgjengelige mRNA-testen. Testen detekterer E6/E7 mRNA ekspresjon fra HPV type-ene 16, 18, 31, 33 og 45 (11). Prototype testen APTIMA Human Papillomavirus (HPV) Assay (Gen-Probe Incorporated) detekterer E6/E7 mRNA fra 14 høy risiko HPV typer (2).

Vi har tidligere utarbeidet et notat om HPV DNA-tester som konkluderte med at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi for primær- og sekundærscreening for diagnosene ASCUS og HSIL (se neste avsnitt "Cytologisk og histologisk nomenklatur") (12).

I Norge anbefales HPV testing ved sekundærscreening basert på cytologisk indikasjon av ASCUS, LSIL eller for materiale som er uavklart eller uegnet for diagnostikk, figur 3. HPV-testing frarådes foreløpig i primærscreening både alene og sammen med cytologisk prøve (13).



Figur 3. Flytskjema for anbefalt bruk av HPV-test sekundært til cytologisk prøve som viser uegnet, uavklart eller lavgradig cytologi (5).

I mange tilfeller vil ikke CIN 2 utvikle seg til kreft dersom de forblir ubehandlet (14). Siden alle kvinner med CIN2 blir behandlet med konisering i Norge i dag er det ønskelig med tester som kan skille høyrisikotilfeller fra de med lavere eller ingen risiko.

CYTOLOGISK OG HISTOLOGISK NOMENKLATUR

Tabell 1 viser nomenklaturen som benyttes ved diagnostikk med cytologi og histologi. Det amerikanske Bethesda-systemet (Bethesda 2001) er i dag det mest brukte klassifikasjonssystemet innen cytologisk cervix-diagnostikk. Systemet standardiserer terminologien med klare definisjoner av hver diagnose. Dette gir bedre reproduserbarhet. Ved histologi klassifiseres i dag atypiske funn i plateepitel i tre grupper i Cervikal Intraepitelial neoplasi (CIN)-systemet:

- CIN 1 (omfatter HPV og lett dysplasi)
- CIN 2 (omfatter moderat dysplasi)
- CIN 3 (omfatter grov dysplasi og carcinoma in situ)

Tabell 1. Nomenklatur for cytologi og histologi ved prøver fra livmorhalsen

Cytologi	
LSIL	Lavgradig plateepitellesjon (CIN 1)
HSIL	Høggradig plateepitellesjon (CIN 2/3)
ASC-US	Atypisk plateepitel av usikker betydning
ASC-H	Atypisk plateepitel - mistanke om høygradig lesjon
AGUS	Atypisk sylinderepitel av usikker betydning
ACIS	Adenocarcinoma in situ
Histologi	
CIN	Cervikal intraepitelial neoplasi
CIN 1	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 1
CIN 2	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 2
CIN 3	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 3

DIAGNOSTISKE TESTEGENSKAPER

En av forutsetningene for at vi skal ha nytte av en diagnostisk test er at testen har gode diagnostiske egenskaper (har god diagnostisk nøyaktighet), dvs. at den diskriminerer godt mellom syke og friske. En test med høy sensitivitet (høy andel syke som har en positiv test) vil identifisere de fleste som er syke. En test med høy sensitivitet test er først og fremst nyttig når den er negativ. Da kan vi være veldig sikre på at den er sant negativ, dvs. at pasienten ikke har sykdommen. En test med høy spesifisitet (høy andel friske som har negativ test) vil sjelden gi falske positive og dermed

klassifisere friske som syke. En spesifikk test vil når den er positiv, bety at diagnosen med høy sannsynlighet er sikker. Tester med høy spesifisitet er viktige for å unngå å feildiagnostisere friske individer. Få tester har 100 % sensitivitet og 100 % spesifisitet. Sensitivitet og spesifisitet vil ikke være tilstrekkelig for å vurdere om testen er nyttig i en screeningsammenheng. For å vurdere dette må man også se på forekomst av sykdom. Hva man anser som akseptable egenskaper vil variere med forekomsten for de ulike tilstander. Høy spesifisitet er viktig dersom prevalensen for sykdom er lav. Dette fordi de fleste som fremviser positiv test vil være falskt positive (15).

En test bør alltid sammenliknes med en referansestandard (eller gullstandarden) med kjente egenskaper. Referansestandarden oppfattes som "sann" diagnose og dermed kan den nye testen vurderes mot referansestandarden. For å kunne bedømme en test er det en forutsetning at man velger en grense (terskel) for når noen klassifiseres som syk og når man bedømmes som frisk, ofte er det glidende overganger. Tester på celleprøver fra livmorhalsen påviser grader av lesjoner og valg av terskel for hva som rapporteres som positivt funn er av stor betydning. Det er en klarere sammenheng mellom høygradige lesjoner og utvikling av kreft enn for lavgradige lesjoner. Et positivt testresultat for en høygradig lesjon i en masseundersøkelse vil medføre repeterende undersøkelser og/eller alternative undersøkelser (HPV-test, kolposkopi og/eller biopsi). Et positivt testresultat for en lavgradig celleforandring vil medføre de samme undersøkelsene, men for lavgradige celleforandringer kunne disse vært unngått dersom testen hadde vært regnet som negativ. I denne rapporten er histologi brukt som referansestandard i samsvar med internasjonal overenskomst om at histologi representerer gullstandard. En histologisk diagnose på CIN2 eller høyere (CIN2+) regnes som positiv.

I denne rapporten har vi vurdert HPV RNA-testing for å påvise forstadier til livmorhalskreft ved å undersøke testenenes diagnostiske egenskaper (diagnostisk nøyaktighet) for påvisning av celleforandringer CIN2 eller høyere sammenliknet med cytologi og HPV DNA-testing.

Metode

Arbeidet med denne rapporten er utført i en intern arbeidsgruppe. Arbeidet baserte seg på en prosjektplan som var godkjent av Kunnskapssenterets ledergruppe og har vært publisert på Kunnskapssenteret sine hjemmesider. Rapporten har vært til fagfelleevaluering hos interne og eksterne fagfeller.

IDENTIFISERING AV LITTERATUR

Vi utførte et systematisk litteratursøk i følgende databaser for å identifisere litteratur:

- Medline (Ovid) 1966 – 2007, september uke 1
- Embase (Ovid) 1980 – 2007 uke 37
- CRD databasene (DARE, NHS EED, HTA) 2007, september

Vi gjennomførte søket 22. august 2006 og oppdaterte det 19. september 2007. Litteratursøket ble utviklet i samarbeid mellom forskningsbibliotekar og prosjektleder. I tillegg til å kombinere aktuelle emneord og tekstord, var det nødvendig å utarbeide et søkefilter for diagnostiske studier. Dette satte vi så sammen til en full søkestrategi, vedlegg 1.

NorChip AS som har utviklet en HPV mRNA-test fikk anledning til å sende inn relevant litteratur.

INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER

Vi inkluderte publiserte studier som oppfylte følgende kriterier:

Populasjon: Kvinner

Indekstest: HPV RNA-tester

Sammenlikning: HPV DNA-tester eller cytologi

Referansestandard: Histologi

Studiedesign: Ingen avgrensing

Utfallsmål: Testens sensitivitet og spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi eller andre verdier som beskriver testens diagnostiske egenskaper.

Kreftutvikling (forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft i tidlige stadier)

Testreliabilitet

Språk: Engelsk og skandinavisk

Vi inkluderte ikke konferansepublikasjoner og abstrakt.

ARTIKKELUTVELGELSE

Vurdering av relevans

To prosjektmedarbeidere (LKJ og IS) vurderte uavhengig av hverandre alle titler og abstrakt til referansene fra litteratursøket eller som ble tilsendt fra firma. Vi bestilte fulltekstartikler av studier som kunne være relevante i forhold til inklusjonskriteriene.

To prosjektmedarbeidere vurderte uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et skjema for relevansvurdring, vedlegg 2. Ved tvil konsulterte vi en tredje person (INN).

Vurdering av kvalitet

Minst to personer i prosjektgruppen vurderte kritisk alle studier som møtte inklusjonskriteriene med hensyn på metodisk kvalitet (studiekvalitet). Vi vurderte styrker og svakheter ved hver av de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering av diagnostiske tester, vedlegg 3. Studiekvaliteten definerte vi som høy, middels eller lav (se Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (1)). Vi vurderte kvaliteten til den samlede dokumentasjonen for diagnostiske nøyaktighet ved hjelp av GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation). Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene ut fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi vurderer fire kriterier for hvert endepunkt i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og endepunkt i de ulike studiene er i forhold til de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig skal studere).

ANALYSERING AV DATA

Vi oppsummerte resultatene for de predefinerte endepunktene i tabellform og som et beskrivende sammendrag. Full dataekstraksjon er presentert i evidensstabeller, vedlegg 6.

To personer i prosjektgruppen innhentet data fra artiklene og kvalitetssikret data-innsamlingen for hverandre. Vi vurderte de diagnostiske testegenskapene (diagnostiske nøyaktighet) til HPV RNA-testene (indekstest) på grunnlag av studier der resultatene av indekstest var sammenliknet med resultatene av en referansestandard. Vi har beregnet forekomsten (prevalens) av sykdom (histologisk bekreftet CIN2+) i hver enkelt studie på bakgrunn av populasjonen i studien.

En rekke forskjellige statistiske mål faller inn under diagnostisk nøyaktighet: sensitivitet (Se), spesifisitet (Sp), positiv og negativ prediktiv verdi (PPV, NPV) og sannsynlighetsratio (på engelsk likelihood ratio forkortet LR). Vi beregnet diagnostisk nøyaktighet ved bruk av 2 x 2-tabeller for hver studie, tabell 2. I tillegg ble dette regnet ut samlet for de tester der vi vurderte mer enn én studie (HPV RNA-tester og HPV DNA-tester). Samlet resultat ble regnet ut ved meta-analyser (Random-effects modell) i programmet Meta-DiSc (16).

Tabell 2. Eksempel på 2x2-tabell for beregning av diagnostisk nøyaktighet

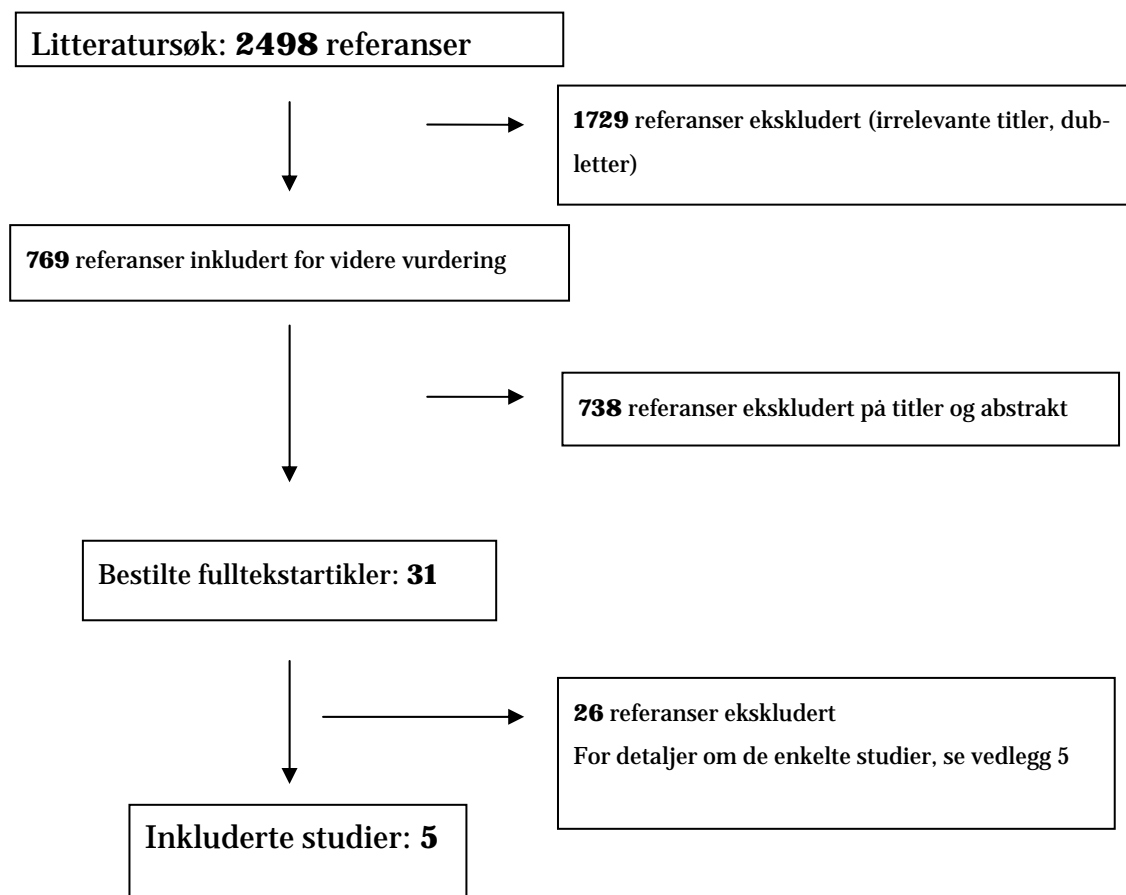
		Referansestandard		
		Diagnose tilstede (syke)	Diagnose ikke tilstede (friske)	
Indekstest	Positiv	a sanne positive	b falske positive	a+b
	Negativ	c falske negative	d sanne negative	c+d
Total		a+c	b+d	n

Vi beregnet følgende mål for diagnostisk nøyaktighet: Sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi, sannsynlighetsratio for et positivt resultat, sannsynlighetsratio for et negativt resultat. Målene for diagnostisk nøyaktighet er nærmere beskrevet i vedlegg 4.

Resultat

LITTERATURSØK

Totalt identifiserte vi 2498 referanser hvorav 1729 ble ekskludert fordi de ikke var relevante etter vurdering av titler. Videre ekskluderte vi 738 etter vurdering av titler og abstrakt. Vi vurderte 31 referanser i fulltekst og fem av referansene oppfylte inklusjonskriteriene. Vi inkluderte dermed fem studier i rapporten. Prosessen er skissert i figur 4.



Figur 4. Flytdiagram over identifisert litteratur

BESKRIVELSE AV STUDIENE

Vi inkluderte fem studier som sammenliknet diagnostiske testegenskaper til HPV RNA-tester for påvisning av HPV i celleprøver fra livmorhalsen med HPV DNA-tester eller cytologi. Alle testene var HPV mRNA-tester. Alle studiene brukte histologi som referansestandard. Histologisk diagnose på CIN2 eller mer alvorlig (CIN2+) var satt som grense for et positivt testresultat. Det betyr at de som hadde en histologisk diagnose på CIN2+ var klassifisert som sanne positive. Studiene omfattet analyse av to ulike HPV RNA-tester (Pre Tect HPV Proofer og APTIMA HPV assay). Studiene er oppsummert i tabell 3 og mer detaljert informasjon er vist i evidenstabeller, vedlegg 6. Vi har oppsummert resultater fra tre av studiene. To av disse tre studiene var finansiert av testprodusentene (3;17).

Tabell 3. Beskrivelse av studier over HPV RNA-tester

Studie	Populasjon	Indekstest	Sammenliknende test	Studie-kvalitet
Lie et al. 2005 (17)	Kvinner med positiv cytologi i primærskanning, N = 383	Pre Tect HPV Proofer	DNA-test (Hybrid Capture II) Cytologi	Middels
Andersson et al. 2006 (3)	Kvinner med positiv cytologi i primærskanning, N = 80	Pre Tect HPV Proofer	DNA-test (Quantovir HPV assay)	Middels
Castle et al. 2007 (2)	Kvinner med normal, ASC, LSIL og HSIL cytologi valgt ut fra primærskanning, N = 540	APTIMA HPV assay	DNA-test (Linear array HPV genotyping test)	Middels
Molden et al. 2005a (18)	Kvinner med ASCUS eller LSIL etter primærskanning, N = 77	Pre Tect HPV Proofer	DNA-test (Gp5+/6+ konsensus PCR)	Lav
Molden et al. 2005 b (19)	Kvinner med HSIL etter primærskanning, N = 23	Pre Tect HPV Proofer	DNA-test (Gp5+/6+ konsensus PCR)	Lav

N= antall pasienter

Fire av studiene undersøkte diagnostiske testegenskaper til HPV mRNA-testen Pre-Tect HPV proofer (3;17-19) og en studie undersøkte prototypetesten APTIMA HPV assay (mRNA-test) (2). En studie (17) sammenliknet testegenskapene til HPV RNA-testen med HPV DNA-test og cytologi, mens de andre studiene sammenliknet med HPV DNA-test. Resultatene fra studien av Castle et al er rapportert fra testens høyeste grense for positivitet (750 000 relative light units).

Totalt deltok 1105 kvinner i disse studiene. Kvinnenes alder varierte fra 19 til 85 år. Tre av studiene av Lie et al og Molden et al ble utført i Norge (17-19), en studie ble utført i Sverige (3) og en studie ble utført i USA (2).

To studier (3;17) inkluderte kvinner i en sekundærscreeningssituasjon. Kvinnene hadde positiv cytologi ved primærscreening. En studie inkluderte prøver fra kvinner som deltok i primærscreening (2). Materialet bestod av prøver fra 125 kvinner med normal cytologi, 125 kvinner med ASC cytologi, 125 kvinner med LSIL cytologi og 153 kvinner med HSIL cytologi. 12 prøver fra kvinner som gjennomgikk kolposkopi ble også inkludert (ti med CIN 3 og to med kreft).

I to av artiklene bestod populasjonen av subgrupper fra 4136 kvinner over 30 år som var til undersøkelse hos gynekolog (18;19). Kvinner som fikk diagnosen (testet med cytologi) ASCUS og LSIL ble inkludert i den ene artikkelen (18) og kvinner som fikk diagnosen HSIL ble inkludert i den andre artikkelen(19). Vi har ikke oppsummert resultater fra disse studiene fordi cytologi, HPV tester og histologi ikke var utført på samme tidspunkt. Cytologi og HPV tester ble utført ved studiestart mens kvinnene ble undersøkt med histologi i løpet av en to års periode.

Vi vurderte studiekvaliteten til å være middels for tre av studiene (2;3;17). En studie fikk middels studiekvalitet fordi inklusjonskriteriene er uklare (mangel på samsvar mellom cytologiprøver) og fordi det er ikke redegjort for frafall (17). En studie fikk middels studiekvalitet fordi studiepopulasjonen var selektert og ikke fullt ut representerer en tilfeldig populasjon (2). En studie fikk middels studiekvalitet fordi det er uklart hvorvidt de ulike prøveresultatene og referansestandarder er tolket uavhengig av hverandre (3). Videre er inklusjonskriterier ikke klart beskrevet og det er ikke gjort rede for frafall. To av studiene vurderte vi til å være av lav kvalitet (18;19). I disse studiene er det uklart hvorvidt de ulike prøveresultatene og referansestandarder er tolket uavhengig av hverandre. I tillegg er det en selektert populasjon med veldig få pasienter.

DIAGNOSTISKE TESTEGENSKAPER

Tabell 4 viser diagnostiske testegenskaper for HPV RNA-tester, HPV DNA-tester og cytologi fra de inkluderte studiene. Vi har beregnet testenenes sensitivitet, spesifisitet, positive og negative prediktive verdier og sannsynlighetsratioer (likelihood ratio) for hver av studiene. I tillegg har vi regnet ut prevalensen av sykdom (histologisk be- kreftet CIN2+) i hver studie, tabell 4. Det er verdt å merke seg at studien av Castle et al. har lavest prevalens, dette kan skyldes at populasjonen i Castle et al. var selektert og ikke representerer en reell sekundærscreeningssituasjon.

Tabell 4. Diagnostiske testegenskaper for HPV tester og cytologi

Studie	Test	Prevalens (%)	Se ¹ (%)	Sp ¹ (%)	PPV ¹ (%)	NPV ¹ (%)	LR ¹ +/-
Lie et al. 2005 (17)	RNA	76	77	78	92	52	3.26/0.3
	DNA	76	95	36	82	67	1.47/0.15
	Cytologi	76	61	81	91	39	3.3/0.84
Andersson et al. 2006 (3)	RNA	55	41	66	59	48	1.19/0.90
	DNA	51	70	40	55	56	1.16/0.76
Castle et al. 2007 (2)	RNA	20	90	61	36	96	2.29/0.16
	DNA	20	92	47	30	96	1.75/0.16

¹Se (sensitivitet), Sp (spesifisitet), PPV/NPV (positiv/negativ predikiv verdi), LR (likelihoodratio)

Samlede resultater

Vi har oppsummert resultatene fra 3 studier som har undersøkt de diagnostiske testegenskapene til HPV RNA-tester sammenliknet med HPV DNA-tester (2;3;17) og den ene studien som også sammenlikner med cytologi (17). Resultatene for diagnostiske testegenskaper er samlet i tabell 5.

Tabell 5. Samlede verdier for diagnostiske testegenskaper for HPV tester og cytologi

Test	Antall deltakere (studier)	Sensitivitet % (95 % CI)	Spesifisitet % (95 % CI)	PPV % (95 % CI)	NPV % (95 % CI)	LR +/- (95 % CI)	Kvalitet på dokumentasjonen
HPV RNA-test	981 (3)	77 (73– 81)	64 (60– 68)	63 (59-67)	78 (74-82)	2.25 (1.39-3.63)/0.35 (0.13-0.93)	Veldig lav ¹
HPV DNA-test	988 (3)	92 (89-94)	45 (41-49)	57 (53-60)	87 (83-91)	1.50 (1.23-1.84)/0.27 (0.09-0.76)	Veldig lav ¹
Cytologi	360 (1)	61 %	81 %	91 %	39 %	3.3/0.48	Ikke vurdert ²

¹ Stor variasjon mellom studiene (heterogenitet). En studie har ikke et tilfeldig utvalg av pasienter (2). Det er uklart om testresultatene er tolket uavhengig av hverandre (3). ² Siden det bare er én studie som har sammenliknet HPV DNA, HPV RNA og cytologi har vi ikke vurdert kvaliteten for den samlede dokumentasjonen for testegenskaper for cytologi.

Vi har vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for diagnostiske testegenskaper ved hjelp av GRADE, tabell 5. Kvaliteten på dokumentasjonen sier noe om i hvilken grad vi kan stole på resultatene.

- For sammenlikning av HPV RNA-tester med HPV DNA-tester har vi vurdert kvaliteten på dokumentasjonen til å være veldig lav. Det betyr at resultatene er høyst usikre.
- Grunnlaget for resultatene er derfor basert på et meget begrenset materiale og de må foreløpig betraktes som preliminære.
- Vi har ikke god nok dokumentasjon for å kunne vurdere om HPV RNA-tester gir en bedre diagnostisk nøyaktighet enn HPV DNA-tester og cytologi.

Resultatene fra de tre studiene kan oppsummeres som følger:

RNA-testene hadde lavere sensitivitet sammenliknet med DNA-testene (77 % (95 % CI 73-81) versus 92 % (95 % CI 89-94)), mens cytologi hadde lavest sensitivitet (61 %).

RNA-testenes hadde høyere spesifisitet sammenliknet med DNA-testene (64 % (95 % CI 60-68) versus 45 % (95 % CI 41-49)), mens cytologi hadde høyest spesifisitet (81 %).

Cytologi hadde høyere positiv prediktiv verdi (91 %) enn RNA og DNA-tester i disse studiene. Det var ikke grunnlag for å vise forskjell i positiv prediktiv verdi mellom RNA-testene (63 % (95 % CI 59-67) og DNA-testene 57 % (95 % CI 53-60)).

RNA-testene hadde lavere negativ prediktiv verdi sammenliknet med DNA-testene (78 % (95 % CI 74-82) versus 87 % (95 % CI 83-91)), mens cytologi hadde lavest negativ prediktiv verdi (39 %).

ANDRE UTFALLSMÅL

Vi fant ikke dokumentasjon på testenenes evne til å påvise persisterende (vedvarende) infeksjon. Vi fant ingen studier som undersøkte testenenes reliabilitet og som samtidig oppfylte våre inklusjonskrav.

Vi fant heller ingen studier som rapporterte resultater for effekt av HPV RNA-testing på insidens og dødelighet av livmorhalskreft og som samtidig oppfylte inklusjonskravene.

Diskusjon

Denne rapporten har sammenfattet resultater fra tre studier som har undersøkt de diagnostiske testegenskapene til HPV RNA-tester for påvisning av HPV i celleprøver fra livmorhalsen sammenliknet med HPV DNA-tester og cytologi. HPV RNA-testene har vært sammenliknet med HPV DNA-tester i alle de tre studiene (2;3;17). Én av studiene hadde i tillegg sammenlikning med cytologi (17). Histologi har vært referansestandard.

Samlet sett er dokumentasjonen for å vurdere HPV RNA-tester av veldig lav kvalitet. Dette betyr at grunnlaget for resultatene er basert på et meget begrenset materiale og at resultatene foreløpig bør betraktes som preliminare. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til at vi kan avgjøre om HPV RNA-tester gir en bedre diagnostisk nøyaktighet enn HPV DNA-tester og cytologi.

Dersom vi skal ha nytte av diagnostiske tester må testen være "god". En god test hjelper oss til å skille mellom syke og friske, dvs. at den er positiv ved sykdom og er negativ når en frisk person testes. En test med høy sensitivitet er viktig for å utelukke sykdom. Dersom en test har høy sensitivitet kan vi være rimelig sikre på at et negativt svar virkelig er negativt. En test med høy spesifisitet er viktig for å bekrefte sykdom. Dersom en test har høy spesifisitet, kan vi være rimelig sikre på at en positiv diagnose er riktig (15).

En test som skal anvendes i et screeningsprogram må skille godt mellom friske og syke. Hvilke testegenskaper som vektlegges vil avhenge av om testen benyttes i en uselektert populasjon (primærscreening) eller en selektert populasjon (sekundærscreening).

To av studiene er utført i en sekundærscreeningssituasjon (3;17), mens en studie har en selektert populasjon fra en primærscreening (2). Den selekterte populasjonen inneholdt antakelig flere normale prøver enn det vi vil forvente ved en virkelig sekundærscreening. Resultater for prevalens viser at studien har lavere prevalens av sykdom (histologisk bekreftet CIN2+) enn i de to andre studiene (hhv. 20 %, 55 % og 76 %).

Sammenfatning av resultatene fra de inkluderte studiene indikerer at HPV RNA-testing er mer spesifikk enn HPV DNA-testing, men cytologi har høyest spesifisitet. Foreløpige resultatene viser altså at cytologi har høyest spesifisitet også i en sekundærscreeningssituasjon. Dette er det viktig å undersøke nærmere i prospektive randomiserte kontrollerte studier. Når det gjelder sensitivitet ser det ut til at både HPV RNA-testing og HPV DNA-testing har høyere sensitivitet enn cytologi, men DNA-testing har høyere sensitivitet enn RNA-testing. Internasjonale studier har også vist at HPV DNA-testing er mer sensitiv enn cytologi for å detektere høygradige celleforandringer (12;20). Basert på resultater fra den ene studien som vi har inkludert, ser det ut til at cytologi har høyest spesifisitet.

I en primærscreening er det vesentlig å kunne utelukke sykdom med høy grad av sikkerhet, dvs å ha en så lav andel falske negative som mulig.. Det norske screeningsprogrammet anvender cytologi som primærscreening. Tester som har dårligere sensitivitet enn cytologi vil være lite egnet å bruke i en primærscreeningssituasjon. Kunnskapssenteret har tidligere vurdert HPV-DNA-tester og konkludert med at HPV-DNA-tester var mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi (12). Kun en av de inkluderte studiene sammenlignet HPV-RNA og DNA-tester med cytologi (17). I denne studien var det rapportert høyere sensitivitet for RNA-tester og DNA-tester sammenlignet med cytologi. HPV RNA-tester hadde sammenlignbar spesifisitet med cytologi, mens HPV DNA-tester hadde lavest spesifisitet.

I en sekundærscreeningssituasjon er det viktig å ha en test med høy spesifisitet for å kunne fastslå risiko for sykdom med høy grad av sikkerhet. Dersom det viser seg at HPV-RNA-testen har høyere spesifisitet enn DNA-testen vil det være gunstig i en sekundærscreeningssituasjon.

Foreløpige data fra studiene som er gjennomført viser at vi mangler god dokumentasjon for å vurdere om HPV RNA-tester gir et bedre diagnostisk grunnlag enn HPV-DNA-tester eller cytologi.

Vi satte som et kriterium for inklusjon at studiene hadde brukt histologi som referansestandard. Når vi skal vurdere diagnostisk nøyaktighet for en ny test er det viktig at den nye testen bedømmes mot det vi anser som "gullstandard" eller "fasiten". Det er også viktig å velge fornuftige grenser for hva som er sykt og hva som bedømmes som frisk (ikke syk). Vi har brukt histologisk diagnose av CIN2 eller dårligere som grense for hva som regnes som sykt. Dette er en alminnelig anerkjent grense ved screening av livmorhalskreft (21). Celleforandringer svarende til CIN 2 kan gå spontant tilbake, men kan også utvikle seg videre. Nettopp derfor er det behov for gode markører/tester som kan skille mellom CIN 2 lesjoner som vil progrediere og de som vil gå tilbake av seg selv. En person med CIN2 får tilbud om behandling i Norge. Det er derfor viktig å stille riktig diagnose slik at unødig behandling unngås. Det er også et moment at selv om histologi regnes som gullstandard finnes det imid-

lertid flere studier som viser at reproduserbarheten blant patologer ved histologisk vurdering av CIN ikke er optimal (22-24).

Ved vurdering av studiekvalitet har vi lagt vekt på at testene ble tolket uavhengig av hverandre og at et tilfeldig og representativt utvalg av pasientene testes. Vi har derfor ikke oppsummert resultatene fra to av studiene (18;19). Disse studiene inkluderte pasienter som fikk diagnosene ASCUS, LSIL og HSIL i en primærscreeningssituasjon. Som en del av primærscreeningen ble de testet med HPV DNA og HPV RNA-test. Histologisk undersøkelse ble utført på et senere tidspunkt (i løpet av en 2 års periode) og vi kjenner dermed ikke sann diagnose ved tidspunktet HPV testene ble utført.

HPV mRNA-testen Pre Tect HPV Proofer detekterer de fem høyrisiko HPV typene HPV 16, 18, 31, 33 og 45 som er mest vanlige i livmorhalskreft (7). APTIMA HPV assayet detekterer 14 høyrisiko HPV typer, men vi mangler sammenliknende data for å kunne si om dette vil utgjøre forskjeller for testenes diagnostiske egenskaper.

Målet for masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er å redusere insidens og dødelighet av livmorhalskreft. Det er derfor å håpe at en test som brukes i screening vil ha en effekt på insidens og dødelighet på lang sikt og evne til å påvise forstadier til kreft på kort sikt. Foreløpig finnes det ingen data på effekt av HPV-testing på insidens og dødelighet av livmorhalskreft, men det pågår flere randomiserte kontrollerte studier som vil forsøke å belyse dette (25-28). Vi har ikke vurdert om HPV testing kan redusere behovet for gjentatte cytologiske undersøkelser eller endre intervallet mellom hver undersøkelse.

Konklusjon

Vi har oppsummert resultater fra tre studier som har undersøkt de diagnostiske testegenskapene til HPV RNA-tester sammenliknet med HPV DNA-tester for påvisning av HPV i celleprøver fra livmorhalsen. Bare én av disse studiene har også sammenliknet med cytologi. Pasientene som inngår i studiene er valgt ut etter en tidligere cytologisk undersøkelse.

Grunnlaget for resultatene er basert på et meget begrenset materiale av veldig lav kvalitet og de må foreløpig betraktes som preliminaire. Vi har ikke god nok dokumentasjon for å kunne vurdere om HPV RNA-tester har bedre diagnostiske egenskaper for påvisning av forstadier til livmorhalskreft sammenliknet med HPV DNA-tester og cytologi.

Vi fant ikke dokumentasjon på testenenes evne til å påvise persisterende (vedvarende) infeksjon. Vi fant heller ikke dokumentasjon på testenenes reliabilitet.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

- Det er behov for prospektive studier som sammenlikner HPV DNA-tester, HPV RNA-tester og cytologi med histologi som referansestandard.
- Det er behov for randomiserte kontrollerte studier som belyser effekt av HPV tester (både DNA og RNA-tester) på innsidens og dødelighet av livmorhalskreft.

Referanser

- (1) Bjørndal Ar. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.
- (2) Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FA, McCormick MK, Mitchell AL et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(9):2599-2605.
- (3) Andersson S, Hansson B, Norman I, Gaberi V, Mints M, Hjerpe A et al. Expression of E6/E7 mRNA from 'high risk' human papillomavirus in relation to CIN grade, viral load and p16INK4a. *Int J Oncol* 2006; 29(3):705-711.
- (4) Krefregisteret. Livmorhalskreft. Forekomst og overlevelse. Krefregisteret . 2007.
- (5) Krefregisteret. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Kvalitetsmanual 2005.
- (6) 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):12-19.
- (7) 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):518-527.
- (8) Runowicz CD. Molecular screening for cervical cancer--time to give up Pap tests? *N Engl J Med* 2007; 357(16):1650-1653.
- (9) Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2101-2104.
- (10) Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV detection methods. *Disease Markers* 2007;(4):273-281.
- (11) Molden T, Kraus I, Skomedal H, Nordstrom T, Karlsen F, Molden T et al. PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J Virol Methods* 2007; 142(1-2):204-212.
- (12) Sæterdal I, Norderhaug IN. HPV DNA-test for livmorhalskreft. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten . 2007.
- (13) Hagen B, Fiane B, Iversen O, Onsrud M, Skjeldestad F, Thomas S. HPV-testing. Arbeidsgruppe i Sosial- og helsedirektoratet 2005.

- (14) Skjeldestad FE, Hagen B, Hagmar B, Iversen OE, Juvkam KH, Steen R et al. [Are analyses of cytological cervix smears from young women more harmful than beneficial?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127(13):1782-1785.
- (15) Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. *Medisinsk kunnskapshåndtering*. Gyldendal akademisk, 2004.
- (16) Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:31.
- (17) Lie AK, Risberg B, Borge B, Sandstad B, Delabie J, Rimala R et al. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology* 2005; 97(3):908-915.
- (18) Molden T, Nygard JF, Kraus I, Karlsen F, Nygard M, Skare GB et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-Proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *International Journal of Cancer* 2005; 114(6):973-976.
- (19) Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Nygard JF, Hagmar B. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14(2):367-372.
- (20) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1):232-246.
- (21) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1579-1588.
- (22) Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(12):1380-1384.
- (23) Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2):206-209.
- (24) Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(11):1389-1399.
- (25) Cotton SC, Sharp L, Little J, Duncan I, Alexander L, Cruickshank ME et al. Trial of management of borderline and other low-grade abnormal smears (TOMBOLA): Trial design. *Contemp Clin Trials* 2006; 27(5):449-471.
- (26) Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 118(4):791-796.
- (27) Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1):56-61.

- (28) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCST). *Int J Cancer* 2006; 119(3):615-623.
- (29) Bentley E, Cotton SC, Cruickshank ME, Duncan I, Gray NM, Jenkins D et al. Refining the management of low-grade cervical abnormalities in the UK National Health Service and defining the potential for human papillomavirus testing: A commentary on emerging evidence. *J* 2006;(1):26-38.
- (30) Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Verheijen RHM. HPV testing in cervical screening. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006; 20(2):253-266.
- (31) Chin-Hong PV, Klausner JD. Diagnostic tests for HPV infection. *Mlo: Medical Laboratory Observer* 2004; 36(10):10-12.
- (32) Cuschieri KS, Whitley MJ, Cubie HA. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *Journal of Medical Virology* 2004; 73(1):65-70.
- (33) Cuschieri KS, Beattie G, Hassan S, Robertson K, Cubie H. Assessment of human papillomavirus mRNA detection over time in cervical specimens collected in liquid based cytology medium. *Journal of Virological Methods* 2005; 124(1-2):211-215.
- (34) Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 2007;(1):1-14.
- (35) Forslund O, Lindqvist P, Haadem K, Czegledy J, Hansson BG. HPV 16 DNA and mRNA in cervical brush samples quantified by PCR and microarray hybridization. *Journal of Virological Methods* 1997; 69(1-2):209-222.
- (36) Gravitt PE, Burk RD, Lorincz A, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME et al. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003; 12(6):477-484.
- (37) Gulliksen A, Solli LA, Drese KS, Sorensen O, Karlsen F, Rogne H et al. Parallel nanoliter detection of cancer markers using polymer microchips. *Lab on a Chip* 2005; 5(4):416-420.
- (38) Han J, Swan DC, Smith SJ, Lum SH, Sefers SE, Unger ER et al. Simultaneous amplification and identification of 25 human papillomavirus types with Tempex technology. *J Clin Microbiol* 2006; 44(11):4157-4162.
- (39) Hopman AH, Kamps MA, Smedts F, Speel EJ, Herrington CS, Ramaekers FC. HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *International Journal of Cancer* 2005; 115(3):419-428.
- (40) Kalvatchev Z, Draganov P, Gancheva A, Shtereva M. Rapid detection of E6/E7 HPV oncogenes in cervicovaginal lesions by PCR. *Problems of Infectious & Parasitic Diseases* 2005; 33(2):26-27.
- (41) Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31,

- 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4):1310-1317.
- (42) Kraus I, Molden T, Erno LE, Skomedal H, Karlsen F, Hagmar B. Human papillomavirus oncogenic expression in the dysplastic portio; an investigation of biopsies from 190 cervical cones. *British Journal of Cancer* 2004; 90(7):1407-1413.
- (43) Lamarcq L, Deeds J, Ginzinger D, Perry J, Padmanabha S, Smith-McCune K. Measurements of human papillomavirus transcripts by real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction in samples collected for cervical cancer screening. *Journal of Molecular Diagnostics* 2002; 4(2):97-102.
- (44) Mant C, Kell B, Cason J. Detection of HPV transcripts by nested RT-PCR. *Methods in Molecular Medicine* 2005; 119:317-329.
- (45) Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Hagmar B. Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in women younger than 30 years of age. *Gynecologic Oncology* 2006; 100(1):95-100.
- (46) Narimatsu R, Patterson BK. High-throughput cervical cancer screening using intracellular human papillomavirus E6 and E7 mRNA quantification by flow cytometry. *American Journal of Clinical Pathology* 2005; 123(5):716-723.
- (47) Rosini S, Zappacosta R, Di Bonaventura G, Caraceni D, Pilla D, Di Girolamo G et al. Management and triage of women with human papillomavirus infection in follow-up for low-grade cervical disease: Association of HPV-DNA and RNA-based methods. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007;(2):341-347.
- (48) Tarkowski TA, Rajeevan MS, Lee DR, Unger ER. Improved detection of viral RNA isolated from liquid-based cytology samples. *Molecular Diagnosis* 2001; 6(2):125-130.
- (49) Tucker RA, Unger ER, Holloway BP, Swan DC. Real-time PCR-based fluorescent assay for quantitation of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Molecular Diagnosis* 2001; 6(1):39-47.
- (50) Venturoli S, Bonvicini F, Cricca M, Gallinella G, Giosa F, Farinazzo F et al. Evaluation of commercial kits for the detection and typing of human papillomavirus in cervical swabs. *Journal of Virological Methods* 2002; 105(1):49-56.
- (51) Wang-Johanning F, Lu DW, Wang Y, Johnson MR, Johanning GL. Quantitation of human papillomavirus 16 E6 and E7 DNA and RNA in residual material from thinprep papanicolaou tests using real-time polymerase chain reaction analysis. *Cancer* 2002; 94(8):2199-2210.
- (52) Zappacosta R. [Assessment of a new test for the study of messenger RNA in the diagnosis of Papilloma virus]. [Italian]. *Pathologica* 2005; 97(4):214.

Vedlegg

VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i Ovid MEDLINE

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: MEDLINE 1966 to August Week 2 2006

Dato: 22.08.2006

Antall treff:

HPV + RNA/E6/E7 + Filter for diagnostiske studier: 1406

Kommentarer: Søkefilteret er konstruert ved hjelp av "PDQ : evidence-based principles and practice" av Ann McKibbon, med noen tilleggstermer.

1. exp Papillomavirus, Human/
2. Papillomavirus Infections/
3. human papillomavirus.tw.
4. human papilloma virus.tw.
5. ((human or common or infectious) adj wart virus).tw.
6. ((condyloma or verruca) adj virus).tw.
7. hpv\$2.tw.
8. ((papillomavirus or papilloma virus) adj infection\$).tw.
9. or/1-8
10. oncogene proteins, viral/ or papillomavirus e7 proteins/
11. rna/ or rna, messenger/ or rna, viral/
12. Oncogenes/
13. (viral adj (oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or transforming protein\$)).tw.
14. v-onc protein\$.tw.
15. viral oncogene transcript\$.tw.
16. hpv oncogenic transcript\$.tw.
17. ((oncoprotein or viral oncogene) adj expression\$).tw.
18. ((oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or protein\$ or gene\$ or oncogene\$) adj1 ("e6" or "e7")).tw.
19. ("e6" adj "e7").tw.
20. "e6 and e7".tw.
21. rna.tw.

22. ((ribonucleic or ribonucleinic) adj acid).tw.
23. ribonucleate.tw.
24. (mrna or "m rna").tw.
25. or/10-24
26. 9 and 25
27. "sensitivity and specificity"/ or "predictive value of tests"/ or roc curve/
28. diagnostic errors/ or false negative reactions/ or false positive reactions/
29. likelihood functions/
30. "reproducibility of results"/
31. Probability/
32. sensitivit\$.tw.
33. specificit\$.tw.
34. predictive value\$.tw.
35. (ppv or npv).tw.
36. (receiver operat\$ adj curve\$).tw.
37. roc.tw.
38. (false adj (positive or negative or rate\$)).tw.
39. likelihood ratio\$.tw.
40. ((pre test or pretest or post test or posttest) adj likelihood).tw.
41. ((post test or posttest) adj probability).tw.
42. accurac\$.tw.
43. reliab\$.tw.
44. (test\$1 or testing).tw.
45. detect\$.tw.
46. diagnos\$.tw.
47. screening.tw.
48. or/27-47
49. animal/
50. human/
51. 49 not (49 and 50)
52. 48 not 51
53. 26 and 52
54. ((pre tect or pretect) adj hpv proofer).tw.
55. norchip.tw.
56. or/54-55
57. 53 or 56
58. limit 57 to yr="1996 - 2006"

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i Ovid MEDLINE

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: MEDLINE 1950 to September Week 1 2007

Dato: 19.09.2007

Antall treff: 134

Kommentarer: Emneordet *Papillomavirus, Human/* (som ble brukt i det opprinnelige søket) eksisterer ikke mer. Dette ble erstattet med emneordene *Human papillomavirus 6/*, *Human papillomavirus 11/*, *Human papillomavirus 16/* og *Human papillomavirus 18/*. Søkefilteret er konstruert ved hjelp av "PDQ : evidence-based principles and practice" av Ann McKibbon, med noen tilleggstermer. Søket er avgrenset til følgende tidsrom (Entry Date): 22.08.2006-19.09.2007.

1. human papillomavirus 6/ or human papillomavirus 11/ or human papillomavirus 16/ or human papillomavirus 18/
2. Papillomavirus Infections/
3. human papillomavirus.tw.
4. human papilloma virus.tw.
5. ((human or common or infectious) adj wart virus).tw.
6. ((condyloma or verruca) adj virus).tw.
7. hpv\$2.tw.
8. ((papillomavirus or papilloma virus) adj infection\$).tw.
9. or/1-8
10. oncogene proteins, viral/ or papillomavirus e7 proteins/
11. rna/ or rna, messenger/ or rna, viral/
12. Oncogenes/
13. (viral adj (oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or transforming protein\$)).tw.
14. v-onc protein\$.tw.
15. viral oncogene transcript\$.tw.
16. hpv oncogenic transcript\$.tw.
17. ((oncoprotein or viral oncogene) adj expression\$).tw.
18. ((oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or protein\$ or gene\$ or oncogene\$) adj1 ("e6" or "e7")).tw.
19. ("e6" adj "e7").tw.
20. "e6 and e7".tw.
21. rna.tw.
22. ((ribonucleic or ribonucleinic) adj acid).tw.
23. ribonucleate.tw.
24. (mrna or "m rna").tw.
25. or/10-24
26. 9 and 25
27. "sensitivity and specificity"/ or "predictive value of tests"/ or roc curve/
28. diagnostic errors/ or false negative reactions/ or false positive reactions/
29. likelihood functions/
30. "reproducibility of results"/
31. Probability/
32. sensitivit\$.tw.
33. specificit\$.tw.

34. predictive value\$.tw.
35. (ppv or npv).tw.
36. (receiver operat\$ adj curve\$).tw.
37. roc.tw.
38. (false adj (positive or negative or rate\$)).tw.
39. likelihood ratio\$.tw.
40. ((pre test or pretest or post test or posttest) adj likelihood).tw.
41. ((post test or posttest) adj probability).tw.
42. accurac\$.tw.
43. reliab\$.tw.
44. (test\$1 or testing).tw.
45. detect\$.tw.
46. diagnos\$.tw.
47. screening.tw.
48. or/27-47
49. animal/
50. human/
51. 49 not (49 and 50)
52. 48 not 51
53. 26 and 52
54. ((pre tect or pretect) adj hpv proofer).tw.
55. norchip.tw.
56. or/54-55
57. 53 or 56
58. limit 57 to ed=20060822-20070919

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i Ovid EMBASE

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: EMBASE 1980 to 2006 Week 33

Dato: 22.08.2006

Antall treff:

HPV + RNA/E6/E7 + Filter for diagnostiske studier: 786

Kommentarer: Søkefilteret er konstruert ved hjelp av "PDQ : evidence-based principles and practice" av Ann McKibbon, med noen tilleggstermer.

1. human papillomavirus type 11/ or human papillomavirus type 16/ or human papillomavirus type 18/ or human papillomavirus type 33/ or human papillomavirus type 6/ or wart virus/
2. human papillomavirus type 31/ or human papillomavirus type 45/
3. human papillomavirus.tw.
4. human papilloma virus.tw.
5. ((human or common or infectious) adj wart virus).tw.

6. ((condyloma or verruca) adj virus).tw.
7. hpv\$2.tw.
8. ((papillomavirus or papilloma virus) adj infection\$).tw.
9. or/1-8
10. Oncoprotein/ or protein e6/ or protein e7/
11. rna/ or virus,rna/ or messenger rna/ or virus messenger rna/ or rna analysis/
12. virus oncogene/
13. (viral adj (oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or transforming protein\$)).tw.
14. v-onc protein\$.tw.
15. viral oncogene transcript\$.tw.
16. hpv oncogenic transcript\$.tw.
17. ((oncoprotein or viral oncogene) adj expression\$).tw.
18. ((oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or protein\$ or gene\$ or oncogene\$) adj1 ("e6" or "e7")).tw.
19. ("e6" adj "e7").tw.
20. "e6 and e7".tw.
21. rna.tw.
22. ((ribonucleic or ribonucleinic) adj acid).tw.
23. ribonucleate.tw.
24. (mrna or "m rna").tw.
25. or/10-24
26. 9 and 25
27. diagnostic accuracy/ or diagnostic error/ or diagnostic value/
28. receiver operating characteristic/
29. sensitivit\$.tw.
30. specificit\$.tw.
31. predictive value\$.tw.
32. (ppv or npv).tw.
33. (receiver operat\$ adj curve\$).tw.
34. roc.tw.
35. (false adj (positive or negative or rate\$)).tw.
36. likelihood ratio\$.tw.
37. ((pre test or pretest or post test or posttest) adj likelihood).tw.
38. ((post test or posttest) adj probability).tw.
39. accurac\$.tw.
40. reliab\$.tw.
41. (test\$1 or testing).tw.
42. detect\$.tw.
43. diagnos\$.tw.
44. screening.tw.
45. or/27-44
46. animal/ or nonhuman/ or animal experiment/
47. human/
48. 46 not (46 and 47)

- 49. 45 not 48
- 50. 26 and 49
- 51. ((pre tect or pretect) adj hpv proofer).tw.
- 52. norchip.tw.
- 53. or/51-52
- 54. 50 or 53
- 55. limit 54 to yr="1996 - 2006"

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i Ovid EMBASE

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: EMBASE 1980 to 2007 Week 37

Dato: 19.09.2007

Antall treff: 168

Kommentarer: Søkefilteret er konstruert ved hjelp av "PDQ : evidence-based principles and practice" av Ann McKibbon, med noen tilleggstermer. Søket er avgrenset til følgende tidsrom (Entry Week): 2006 Week 1 – 2007 Week 38.

1. human papillomavirus type 11/ or human papillomavirus type 16/ or human papillomavirus type 18/ or human papillomavirus type 33/ or human papillomavirus type 6/ or wart virus/
2. human papillomavirus type 31/ or human papillomavirus type 45/
3. human papillomavirus.tw.
4. human papilloma virus.tw.
5. ((human or common or infectious) adj wart virus).tw.
6. ((condyloma or verruca) adj virus).tw.
7. hpv\$2.tw.
8. ((papillomavirus or papilloma virus) adj infection\$).tw.
9. or/1-8
10. Oncoprotein/ or protein e6/ or protein e7/
11. rna/ or virus,rna/ or messenger rna/ or virus messenger rna/ or rna analysis/
12. virus oncogene/
13. (viral adj (oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or transforming protein\$)).tw.
14. v-onc protein\$.tw.
15. viral oncogene transcript\$.tw.
16. hpv oncogenic transcript\$.tw.
17. ((oncoprotein or viral oncogene) adj expression\$).tw.
18. ((oncogene protein\$ or oncoprotein\$ or protein\$ or gene\$ or oncogene\$) adj1 ("e6" or "e7")).tw.
19. ("e6" adj "e7").tw.
20. "e6 and e7".tw.
21. rna.tw.

22. ((ribonucleic or ribonucleinic) adj acid).tw.
23. ribonucleate.tw.
24. (mrna or "m rna").tw.
25. or/10-24
26. 9 and 25
27. diagnostic accuracy/ or diagnostic error/ or diagnostic value/
28. receiver operating characteristic/
29. sensitivit\$.tw.
30. specificit\$.tw.
31. predictive value\$.tw.
32. (ppv or npv).tw.
33. (receiver operat\$ adj curve\$).tw.
34. roc.tw.
35. (false adj (positive or negative or rate\$)).tw.
36. likelihood ratio\$.tw.
37. ((pre test or pretest or post test or posttest) adj likelihood).tw.
38. ((post test or posttest) adj probability).tw.
39. accurac\$.tw.
40. reliab\$.tw.
41. (test\$1 or testing).tw.
42. detect\$.tw.
43. diagnos\$.tw.
44. screening.tw.
45. or/27-44
46. animal/ or nonhuman/ or animal experiment/
47. human/
48. 46 not (46 and 47)
49. 45 not 48
50. 26 and 49
51. ((pre tect or pretest) adj hpv proofer).tw.
52. norchip.tw.
53. or/51-52
54. 50 or 53
55. 2006???.em.
56. 2007???.em.
57. 55 or 56
58. 54 and 57

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i CRD-databasene

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) og Health Technology Assessment Database (HTA)

Dato: 25.08.2006

Antall treff:

HPV + RNA/E6/E7: 1

Kommentarer:

- # 1 MeSH Papillomavirus, Human EXPLODE 1 2 3 4
- # 2 MeSH Papillomavirus Infections
- # 3 human AND papillomavirus
- # 4 human AND papilloma AND virus
- # 5 hpv
- # 6 papillomavirus AND infection*
- # 7 papilloma AND virus AND infection*
- # 8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- # 9 MeSH Oncogene Proteins, Viral
- # 10 MeSH Papillomavirus E7 Proteins
- # 11 MeSH RNA
- # 12 MeSH RNA, Messenger
- # 13 MeSH RNA, Viral
- # 14 MeSH Oncogenes
- # 15 viral AND oncogene AND protein*
- # 16 viral AND oncoprotein*
- # 17 e6 OR e7
- # 18 rna OR mrna
- # 19 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- # 20 #8 and #19

HPV RNA-test for livmorhalskreft: søkestrategi i CRD-databasene

Kontaktperson: Ingvil Sæterdal

Søk: Sari Ormstad

Database: Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) og Health Technology Assessment Database (HTA)

Dato: 19.09.2007

Antall treff: 3 (i NHS EED)

Kommentarer:

- # 1 MeSH Papillomavirus, Human EXPLODE 1 2 3 4
- # 2 MeSH Papillomavirus Infections
- # 3 human AND papillomavirus

- # 4 human AND papilloma AND virus
- # 5 hpv
- # 6 papillomavirus AND infection*
- # 7 papilloma AND virus AND infection*
- # 8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- # 9 MeSH Oncogene Proteins, Viral
- # 10 MeSH Papillomavirus E7 Proteins
- # 11 MeSH RNA
- # 12 MeSH RNA, Messenger
- # 13 MeSH RNA, Viral
- # 14 MeSH Oncogenes
- # 15 viral AND oncogene AND protein*
- # 16 viral AND oncoprotein*
- # 17 e6 OR e7
- # 18 rna OR mrna
- # 19 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- # 20 #8 and #19

VEDLEGG 2 SKJEMA FOR RELEVANSVURDERING

Ref ID:

Førsteforfatter:

Publiseringsår:

Vurdert av:

Dato:

Relevant populasjon?	Ja	Uklart	Nei
Kvinner			
Relevant intervensjon?			
Screening/testing med HPV RNA-test for livmorhalskreft			
Annet:			
Relevant kontroll?			
Kvinner screenet/testet med cytologi			
Kvinner screenet/testet med HPV DNA-test			
Histologi som referansetest			
Relevante endepunkt?			
Testens sensitivitet eller tilsvarende data			
Testens spesifisitet eller tilsvarende data			
Kreftutvikling			
Mortalitet			
Test reliabilitet			
Annet:			
Studiedesign:			
Beskriv design:			
Konklusjon:			
Artikkelen ekskluderes fra videre vurdering pga.:			
Ikke aktuell populasjon			
Ikke aktuell kontrollgruppe			
Ikke aktuell intervensjon			
Ikke aktuelle endepunkt			
Studien inkluderes til trinn 3			
Studien kan benyttes som bakgrunnsartikkel			
Kommentarer:			

VEDLEGG 3 SJEKKLISTE FOR KVALITETSVURDERING AV DIAGNOSTISKE TESTER

Sjekkliste for diagnostiske tester/metoder¹¹

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet):

	Ja	Delvis uklart	Nei
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet):

Høy kvalitet Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.¹² Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.

Middels kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller hvis kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakheter faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

¹¹ QUADAS sjekkliste. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2003, 3:25 www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25

Lav kvalitet Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

VEDLEGG 4 MÅL FOR DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET

Vi bruker for enkelhets skyld begrepene "syke" og "friske" for de som henholdsvis har eller ikke har tilstanden eller diagnosen vurdert med referansestandard:

Sensitivitet (Se) = $a/a+c$. Andelen syke med positivt utslag på indekstest, eller sannsynligheten for at indekstesten skal gi positivt utslag (her i betydningen at den indikerer at tilstanden foreligger) gitt at vedkommende som testes faktisk har tilstanden det testes for.

Spesifisitet (Sp) = $d/b+d$. Andelen friske med negativt utslag på indekstest, eller sannsynligheten for at indekstesten skal gi negativt utslag, gitt at vedkommende ikke har tilstanden det testes for.

Positiv prediktiv verdi (PPV) = $a/a+b$. Andel syke av de som fikk positivt utslag på indekstest. PPV er indekstestens utsagnskraft med hensyn til sykdom, og angir sannsynligheten for sykdom (med referansestandard) gitt at indekstesten er positiv. Uttrykker indekstestens evne til å vise et sant positivt resultat.

Negativ prediktiv verdi (NPV) = $d/c+d$. Andel friske av de som fikk negativt utslag på indekstesten. NPV uttrykker indekstestens evne til å vise et sant negativt resultat.

Sannsynlighetsratio for et positivt resultat (LR+) (engelsk likelihood ratio for a positiv test result (LR+)) = $Se/(1-Sp) = Se/[b/b+d]$, eller sannsynligheten for positiv test blant syke i forhold til blant friske.

Sannsynlighetsratio for et negativt testresultat (LR-) (engelsk likelihood ratio for a negative test result (LR-)) = $(1-Se)/Sp = [c/a+c]/Sp$, eller sannsynligheten for negativ test blant syke i forhold til blant friske. LR- uttrykker hvor ofte indekstest gir negativt resultat blant syke i forhold til blant friske.

Ofte brukes følgende tall som en indikasjon på diagnostisk verdi: LR= 1 betyr ingen diagnostisk verdi, LR+ > 10 blir vanligvis sett på som et "sterkt" positivt test resultat, LR- < 0,1 blir vanligvis sett på som et sterkt negativt resultat.

VEDLEGG 5 OVERSIKT OVER EKSKLUDERTE STUDIER

Tabell V5. Studier ekskludert etter relevansvurdering

Studie	Årsak til eksklusjon av studie
Bentley et al 2006 (29)	Oversiktsartikkel (ikke systematisk)
Brink et al 2007 (10)	Oversiktsartikkel (ikke systematisk)
Brink et al 2006 (30)	Oversiktsartikkel (ikke systematisk)
Chin-Hong and Klausner 2004 (31)	Oversiktsartikkel (ikke systematisk)
Cusheri et al 2004 (32)	Referansestandard mangler
Cusheri et al 2005 (33)	Ikke relevant populasjon, referansestandard mangler
Dehn et al 2007 (34)	Oversiktsartikkel (ikke systematisk)
Forslund et al 1997) (35)	Ikke relevant prøvemateriale
Gravitt et al 2003 (36)	Ikke relevant prøvemateriale
Gulliksen et al 2005 (37)	Ikke relevant problemstilling
Han et al 2006 (38)	Ikke relevant intervensjon
Hopman et al 2005 (39)	Ikke relevant intervensjon
Kalavatchev et al 2005 (40)	Referansestandard mangler
Kraus et al 2006 (41)	Ikke relevant populasjon (pasienter med cervical squamous cell carcinoma)
Kraus et al 2004 (42)	Ikke relevant populasjon (pasienter med påvist CIN)
Lamarcq et al 2002 (43)	Referansestandard mangler
Mant et al 2005 (44)	Ikke relevant intervensjon
Molden et al 2007 (11)	Referansestandard mangler

Molden et al 2006 (45)	Referansestandard mangler
Narimatsu et al 2005 (46)	Referansestandard mangler
Rosini et al 2007 (47)	Referansestandard mangler
Tarkowski et al 2001(48)	Cellelinjer, ingen populasjon
Tucker et al 2001 (49)	Ikke relevant populasjon
Venturoli et al 2002 (50)	Ikke relevant intervensjon
Wang-Johanning et al 2001 (51)	Referansestandard mangler
Zappacosta et al 2005 (52)	Kort oversikt, Ingen studie, Italiensk

VEDLEGG 6 EVIDENSTABELLER

Study: Andersson et al. 2006 (3). Expression of E6/E7 mRNA from "high risk" human papillomavirus in relation to CIN grade, viral load and p16^{INK4a}

Study characteristics	Results																																
<p>Study design, setting Cross-sectional, Sweden</p> <p>Population Women with any grade cytology abnormalities detected at a population based primary screening</p> <p>N = 80 median age 33 years (range 23 – 60)</p> <p>Indextest HR-HPV E6/E7 mRNA: Pre Tect HPV Proofer assay</p> <p>Comparator HPV DNA: Quantovir HPV detection and quantification system</p> <p>Reference standard Histology, positiv for CIN2+</p>	<p>mRNA-test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>16</td> <td>11</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 55 % Sensitivity: 41 % Specificity: 66 % PPV: 59 % NPV: 48 % LR+: 1.19, LR-: 0.90</p> <p>DNA test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>28</td> <td>23</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>40</td> <td>38</td> <td>78</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 51 % Sensitivity: 70 % Specificity: 40 % PPV: 55 % NPV: 56 % LR+: 1.16, LR-: 0.76</p> <p>Reasons for drop out is not stated.</p>		Disease +	Disease -	Total	Test positive	16	11	27	Test negative	23	21	44	Total	39	32	71		Disease +	Disease -	Total	Test positive	28	23	51	Test negative	12	15	27	Total	40	38	78
	Disease +	Disease -	Total																														
Test positive	16	11	27																														
Test negative	23	21	44																														
Total	39	32	71																														
	Disease +	Disease -	Total																														
Test positive	28	23	51																														
Test negative	12	15	27																														
Total	40	38	78																														
Methodological quality	Medium quality (unclear inclusion criteria, unknown blinding, unclear reasons for missing data)																																
Sponsor:	Quantor AB, NorChip AS																																

Study: Lie et al. 2005 (17). DNA- versus RNA based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia

Study characteristics	Results																																																			
<p>Study design, setting Cross-sectional, multicentre, Norway</p> <p>Population Women with positive cytology referred for colposcopy or conization</p> <p>N = 383 median age 35 years (range 19 – 85)</p> <p>Indextest HR-HPV E6/E7 mRNA: Pre Tect HPV Proofer assay</p> <p>Comparator HPV DNA: Hybrid capture II assay Cytology</p> <p>Reference standard Histology, positiv for CIN2+</p>	<p>mRNA-test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>225</td> <td>20</td> <td>245</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>66</td> <td>72</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>291</td> <td>92</td> <td>383</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 76 % Sensitivity: 77 % Specificity: 78 % PPV: 92 %, NPV: 52 % LR+: 3.26, LR-: 0.3</p> <p>DNA test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>275</td> <td>59</td> <td>334</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>16</td> <td>33</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>291</td> <td>92</td> <td>383</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 76 % Sensitivity: 95 % Specificity: 36 % PPV: 82 %, NPV: 67 % LR+: 1.47, LR-: 0.15</p>				Disease +	Disease -	Total	Test positive	225	20	245	Test negative	66	72	138	Total	291	92	383		Disease +	Disease -	Total	Test positive	275	59	334	Test negative	16	33	49	Total	291	92	383	<p>Cytology</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>166</td> <td>16</td> <td>182</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>108</td> <td>70</td> <td>178</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>274</td> <td>86</td> <td>360</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 76 % Sensitivity: 61 %, Specificity: 81 % PPV: 91 %, NPV: 39 % LH+: 3.3, LH-: 0.48</p> <p>Cases with unsatisfactory cytology are not included</p>		Disease +	Disease -	Total	Test positive	166	16	182	Test negative	108	70	178	Total	274	86	360
	Disease +	Disease -	Total																																																	
Test positive	225	20	245																																																	
Test negative	66	72	138																																																	
Total	291	92	383																																																	
	Disease +	Disease -	Total																																																	
Test positive	275	59	334																																																	
Test negative	16	33	49																																																	
Total	291	92	383																																																	
	Disease +	Disease -	Total																																																	
Test positive	166	16	182																																																	
Test negative	108	70	178																																																	
Total	274	86	360																																																	
Methodological quality	Medium quality (lack of agreement between index-cytology and new cytology test. Unclear reasons for drop-out. Sparse data).																																																			
Sponsor	Norchip AS																																																			

Study: Castle et al. 2007 (2). A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer

Study characteristics	Results																																
<p>Study design, setting Cross-sectional, single centre, USA</p> <p>Population Selected women participating in routine screening. Known cytology results. 125 women with normal cytology, 125 women with ASC cytology, 125 women with LSIL cytology and 165 women with HSIL cytology or worse. 12 of the HSIL samples were excluded. 10 CIN 3 and 2 cancer samples were also included.</p> <p>N = 540 (536 with histologic results) 527 included in analysis</p> <p>Indextest HR-HPV E6/E7 mRNA: APTIMA HPV assay</p> <p>Comparator HPV DNA: Linear array HPV genotyping test</p> <p>Reference standard Histology, positiv for CIN2+</p>	<p>mRNA test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>93</td> <td>167</td> <td>260</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>10</td> <td>257</td> <td>267</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>103</td> <td>424</td> <td>527</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 20 % Sensitivity: 90 % Specificity: 61 % PPV: 36 % NPV: 96 % LR+: 2.29 LR-: 0.16</p> <p>DNA test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Disease +</th> <th>Disease -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test positive</td> <td>95</td> <td>224</td> <td>319</td> </tr> <tr> <td>Test negative</td> <td>8</td> <td>200</td> <td>208</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>103</td> <td>424</td> <td>527</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prevalence: 20 % Sensitivity: 92 % Specificity: 47 % PPV: 30 % NPV: 96 % LR+: 1.75 LR-: 0.16</p> <p>527 of the 540 included patients had both carcinogenic HPV E6/E7 and HPV genotyping results.</p>		Disease +	Disease -	Total	Test positive	93	167	260	Test negative	10	257	267	Total	103	424	527		Disease +	Disease -	Total	Test positive	95	224	319	Test negative	8	200	208	Total	103	424	527
	Disease +	Disease -	Total																														
Test positive	93	167	260																														
Test negative	10	257	267																														
Total	103	424	527																														
	Disease +	Disease -	Total																														
Test positive	95	224	319																														
Test negative	8	200	208																														
Total	103	424	527																														
Methodological quality	Medium quality (not randomly selected population, unclear if population is representative for a screening situation)																																

Study: Molden et al. 2005a (18). Predicting CIN 2+ when detecting HPV mRNA and DNA by preTect HPV-Proofer and consensus PCR: a 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear

Study characteristics	Results
<p>Study design, setting Cross-sectional, multicentre, Norway</p> <p>Population Subgroup from 4 136 women who visited gynecologists. Women with index Pap smear diagnosis of ASCUS or LSIL were included. N = 77 > 30 years (mean age 46.4 years (ASCUS group) and 47.8 years (LSIL group))</p> <p>Indextest HR-HPV E6/E7 mRNA: Pre Tect HPV Proofer assay, performed at the time of pap smear diagnosis</p> <p>Comparator HPV DNA: Gp5+/6+ consensus PCR, performed at the time of pap smear diagnosis</p> <p>Reference standard Histology, positiv for CIN2+ after 2 year of follow up.</p>	<p>Four women were excluded from study because they did not have any record of pap smear or biopsy during follow-up.</p>
<p>Methodological quality</p>	<p>Low quality (not randomly selected population, unclear blinding, few patients)</p>
<p>Sponsor</p>	<p>Norchip AS</p>

Study: Molden et al. 2005b (19). Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: A cross-sectional study of 4,136 women > 30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion

Study characteristics	Results
<p>Study design, setting Cross-sectional, multicentre, Norway</p>	<p>Two cases excluded due to lack of follow up</p>
<p>Population Subgroup from 4 136 women who visited gynecologists. Women with index Pap smear diagnosis of HSIL were included.</p> <p>N = 25 > 30 years (range 30 - 69)</p>	
<p>Indextest HR-HPV E6/E7 mRNA: Pre Tect HPV Proofer assay, performed at the time of pap smear diagnosis</p>	
<p>Comparator HPV DNA: Gp5+/6+ consensus PCR, performed at the time of pap smear diagnosis</p>	
<p>Reference standard Histology, positiv for CIN2+ after 2 year of follow up.</p>	
<p>Methodological quality</p>	<p>Low quality (not randomly selected population, unclear blinding, few patients)</p>
<p>Sponsor</p>	<p>Norchip AS</p>