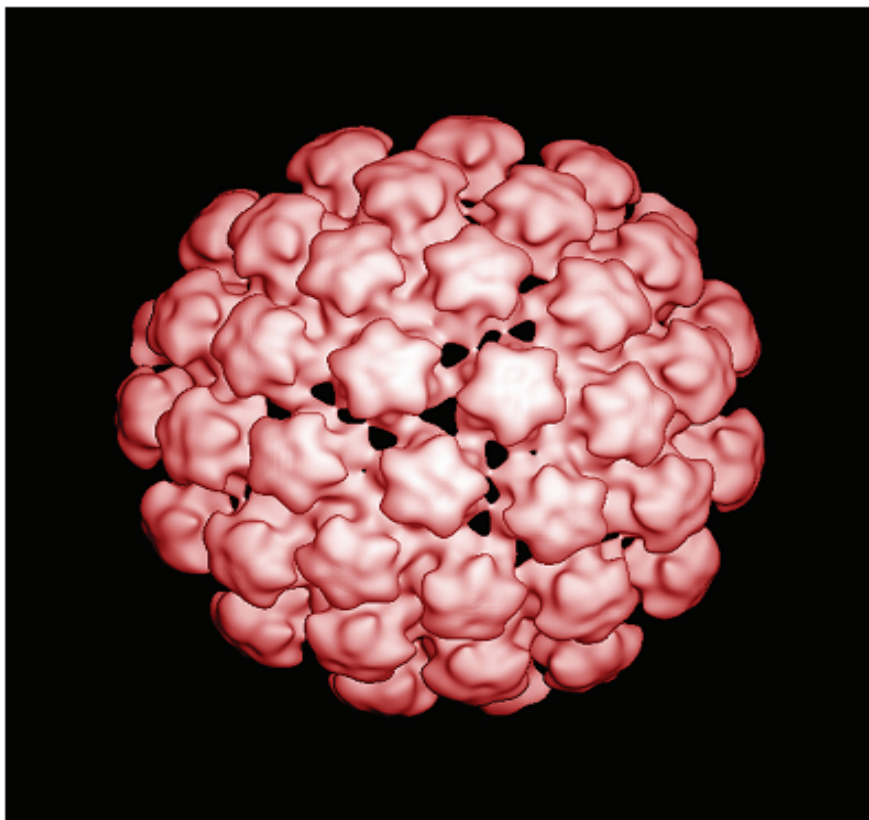


# Sekundærscreening med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Tor Haldorsen

Norsk Forening for Klinisk Cytologi

Gardermoen 3. februar 2012

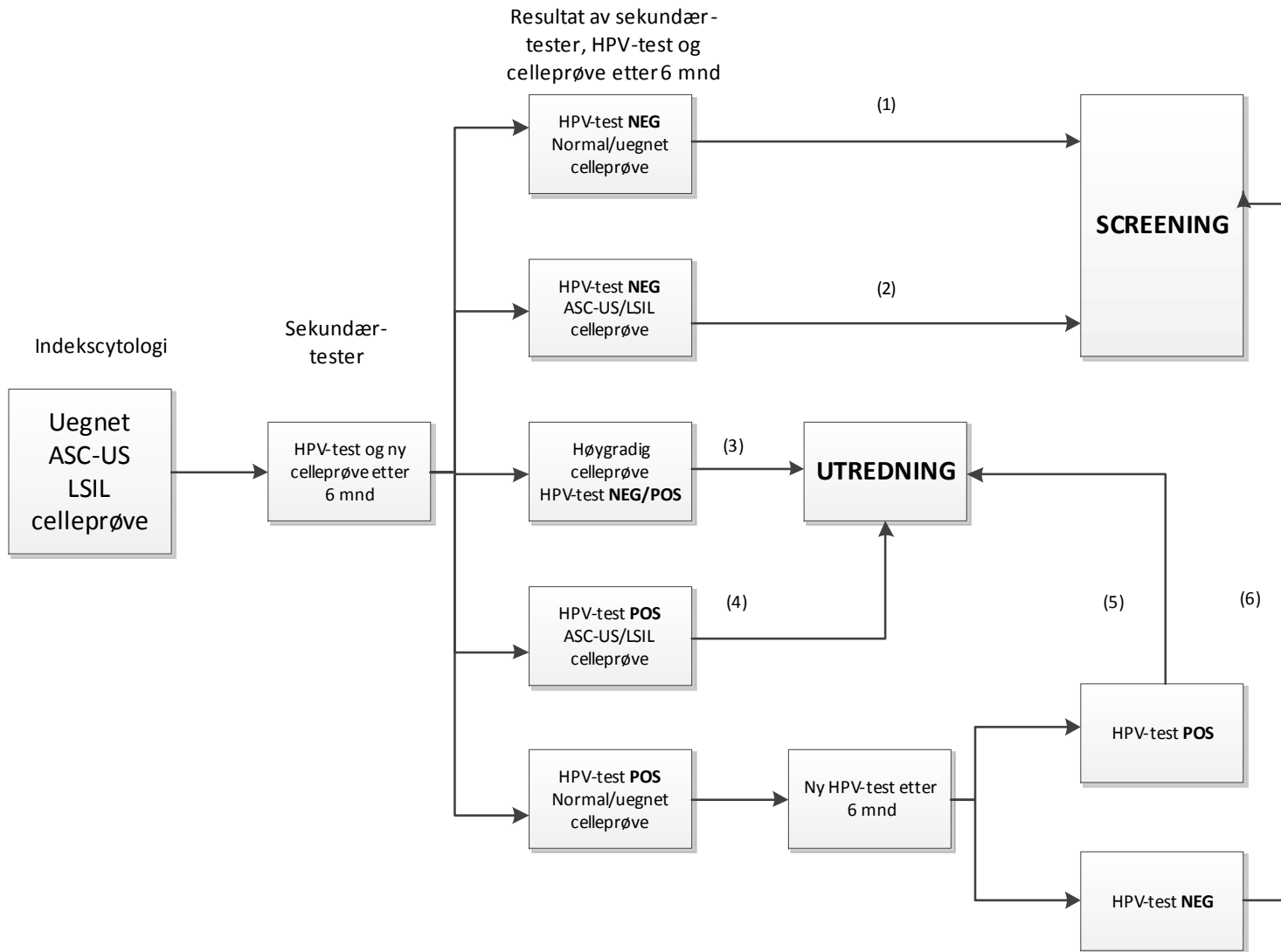


## Sekundærscreening med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

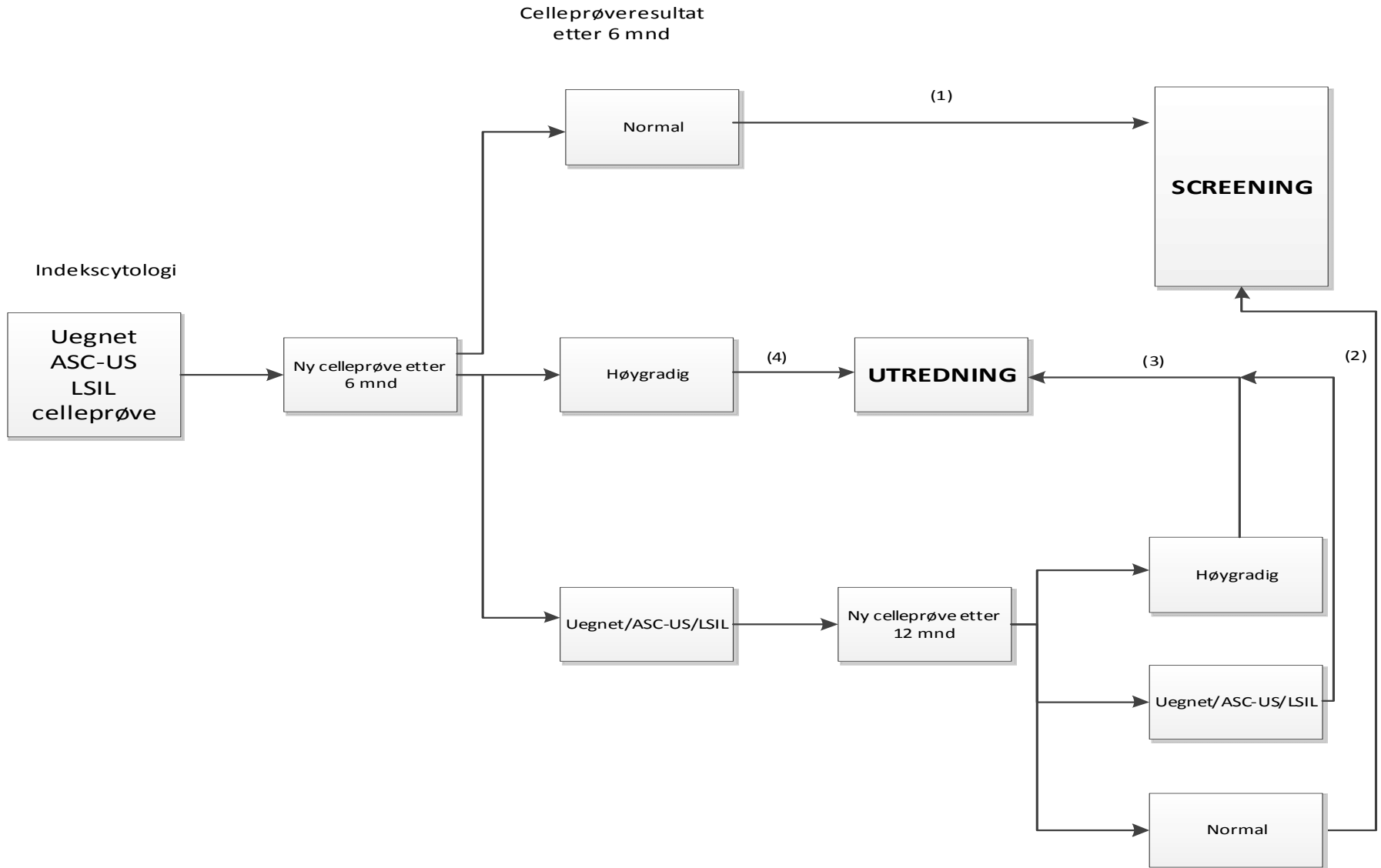
Tor Haldorsen, Gry Baadstrand Skare og Tone Bjørge  
Oslo, 8. desember 2011



# Figur 1. Flytskjema for HPV-test triage



# Figur 2. Flytskjema for cytologi triage



# Datakilder

- Personregisteret
- Kreftregisteret
- Cytologiregisteret (1/11 1991)
- CIN-registeret (1/1 1997)
- Histologiregisteret (1/1 2002)
- HPV-registeret (1/7 2005)

## Definisjon av analysegrupper

	Alder	Triagemetode	Indeks- morfologi	Periode HPV-test	Periode Indekscytologi	Oppfølging t.o.m.
HPV- gruppe	25-69 år	HPV-test + celleprøve	Uegnet ASC-US LSIL	1/7 2005- 30/6 2008	1/7 2004- 31/5 2008	31/12 2009
Cytologi- gruppe	25-69 år	Gjentatte celleprøver	Uegnet ASC-US LSIL	–	1/7 2004- 30/6 2008	31/12 2009
Periode 1	25-69 år	Gjentatte celleprøver	Tilsvarende Uegnet ASC-US LSIL	–	1/1 1999- 31/12 2001	31/12 2003
Periode 2	HPV-gruppe + Cytologi-gruppe					

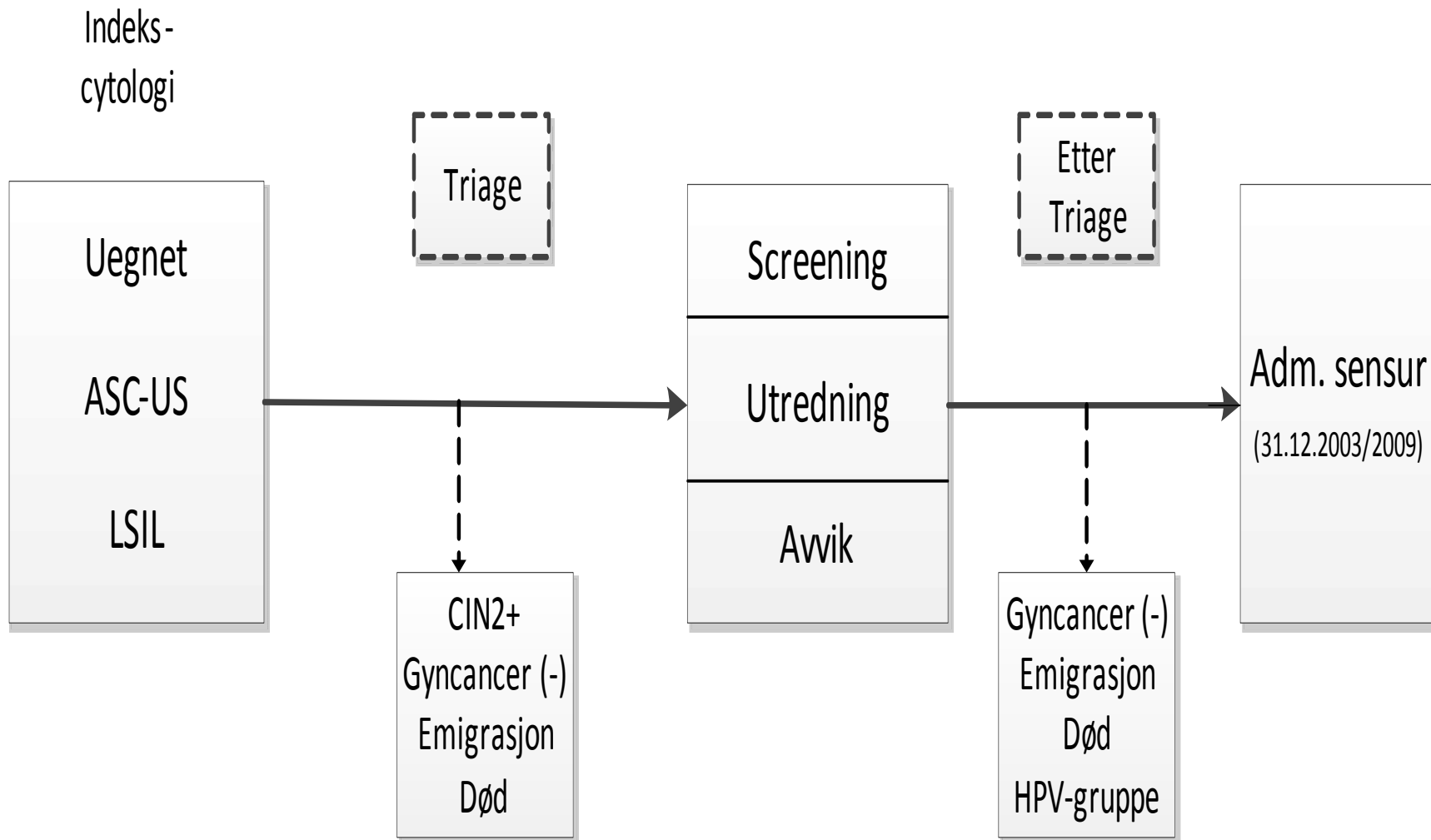
Eksklusjoner:

Gynekologisk cancer før indekscytologi

Positiv (Ikke-normal) cytologi 2 år før indekscytologi

CIN 2+ innen 2 år før indekscytologi (CIN-skjema, Histologiregister, Kreftregister)

Figur 3. Flytskjema for triage og senere oppfølging mht. CIN2+

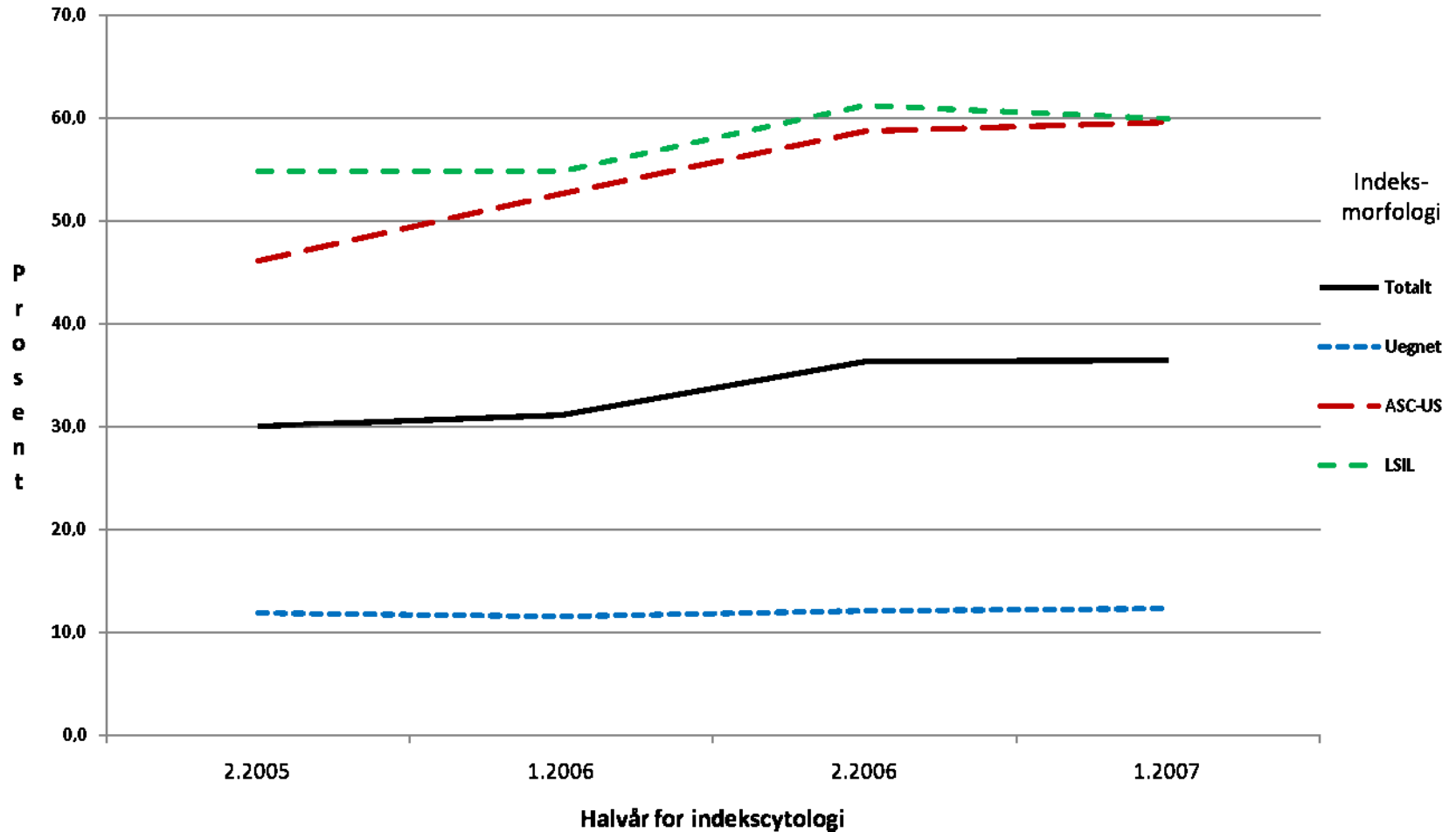


Tabell 1. Indeksmorfologi for gruppene

	<b>Periode 2</b>	<b>Periode 1</b>	<b>HPV-gruppe</b>	<b>Cytologi-gruppe</b>
<b>Uegnet</b>	35580	49156	2693	32887
<b>ASC-US</b>	22224	19987	8674	13550
<b>LSIL</b>	8812	6709	3766	5046
<b>Total</b>	66616	75852	15133	51483
<b>Prosent</b>				
<b>Uegnet</b>	53,4	64,8	17,8	63,9
<b>ASC-US</b>	33,4	26,3	57,3	26,3
<b>LSIL</b>	13,2	8,8	24,9	9,8
<b>Total</b>	100,0	100,0	100,0	100,0



Figur 4. Andel med HPV-test i løpet av periode 2 etter indeksmorfologi (%)



Tabell 3. Resultat av triage for gruppene

	Periode 2	Periode 1	HPV-gruppe	Cytologi-gruppe
<b>Screening</b>	38008	47580	9939	28069
<b>Utredning</b>	5417	3964	3587	1830
<b>Avvik</b>	22143	23529	1477	20666
<b>Avgangtriage</b>	1048	779	130	918
<b>Total</b>	66616	75852	15133	51483
<b>Prosent</b>				
<b>Screening</b>	57,1	62,7	65,7	54,5
<b>Utredning</b>	8,1	5,2	23,7	3,6
<b>Avvik</b>	33,2	31,0	9,8	40,1
<b>Avgangtriage</b>	1,6	1,0	0,9	1,8
<b>Total</b>	100,0	100,0	100,0	100,0

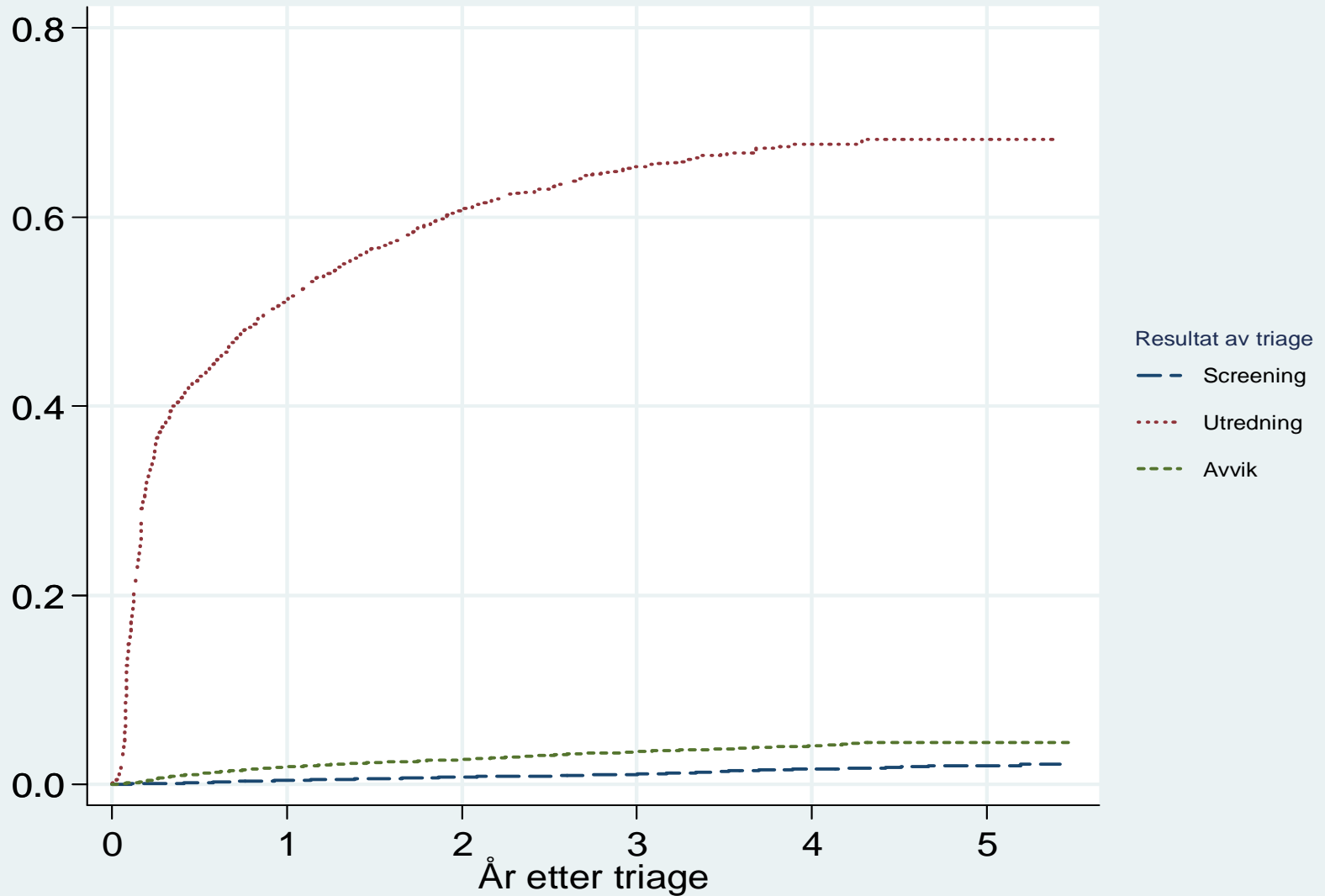
Tabell 4. Årsak til avgang i triage for gruppene

Avgangstriage	Periode 2	Periode 1	HPV-gruppe	Cytologi-gruppe
CIN2+	785	470	122	663
Gyncancer(-)	92	71	1	91
Emigrert	104	125	7	97
Død	67	113	0	67
<b>Total</b>	<b>1048</b>	<b>779</b>	<b>130</b>	<b>918</b>
<b>Prosent</b>				
CIN2+	74.9	60.3	93.8	72.2
Gyncancer(-)	8.8	9.1	0.8	9.9
Emigrert	10.0	16.0	5.4	10.6
Død	6.4	14.5	0.0	7.3
<b>Total</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

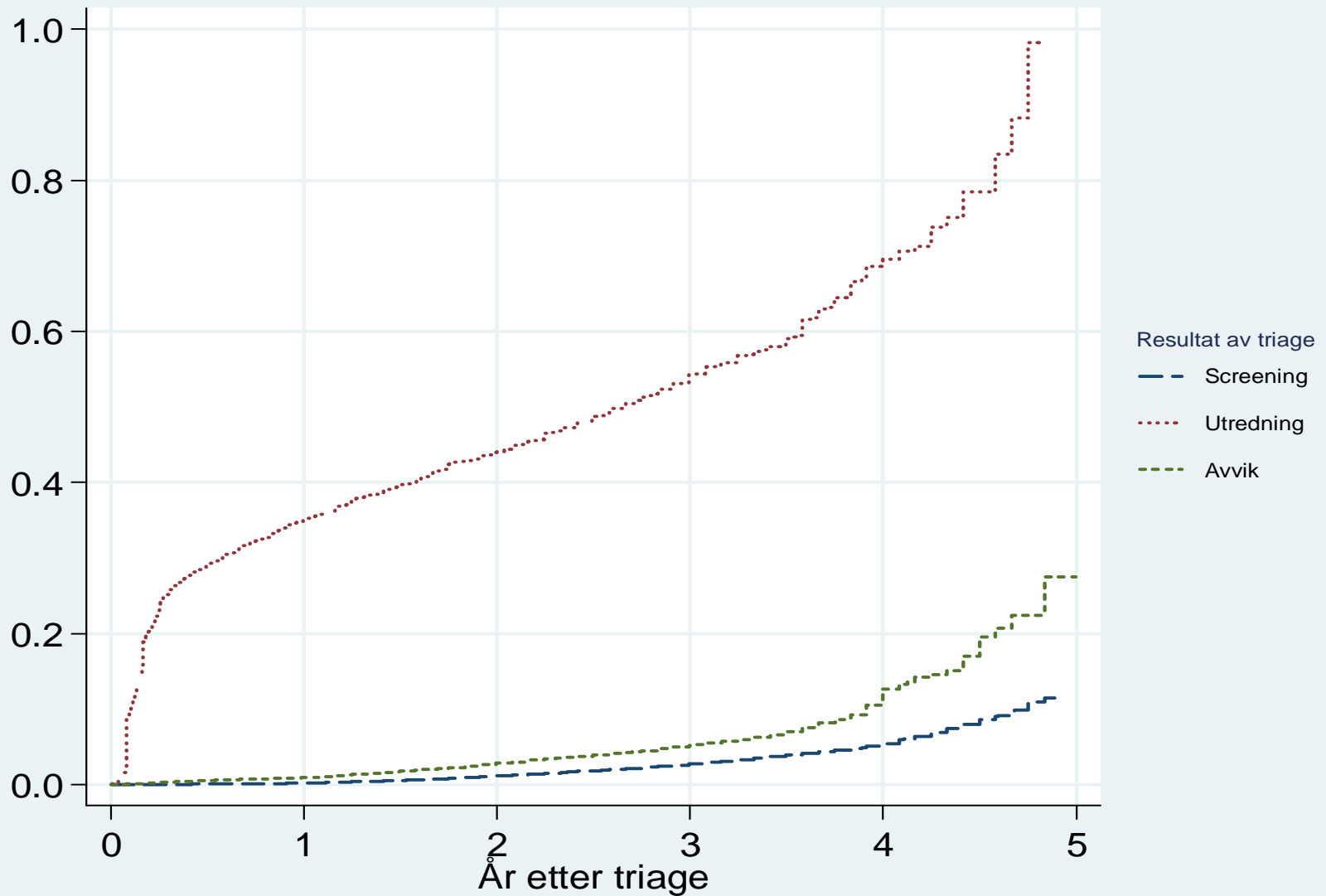




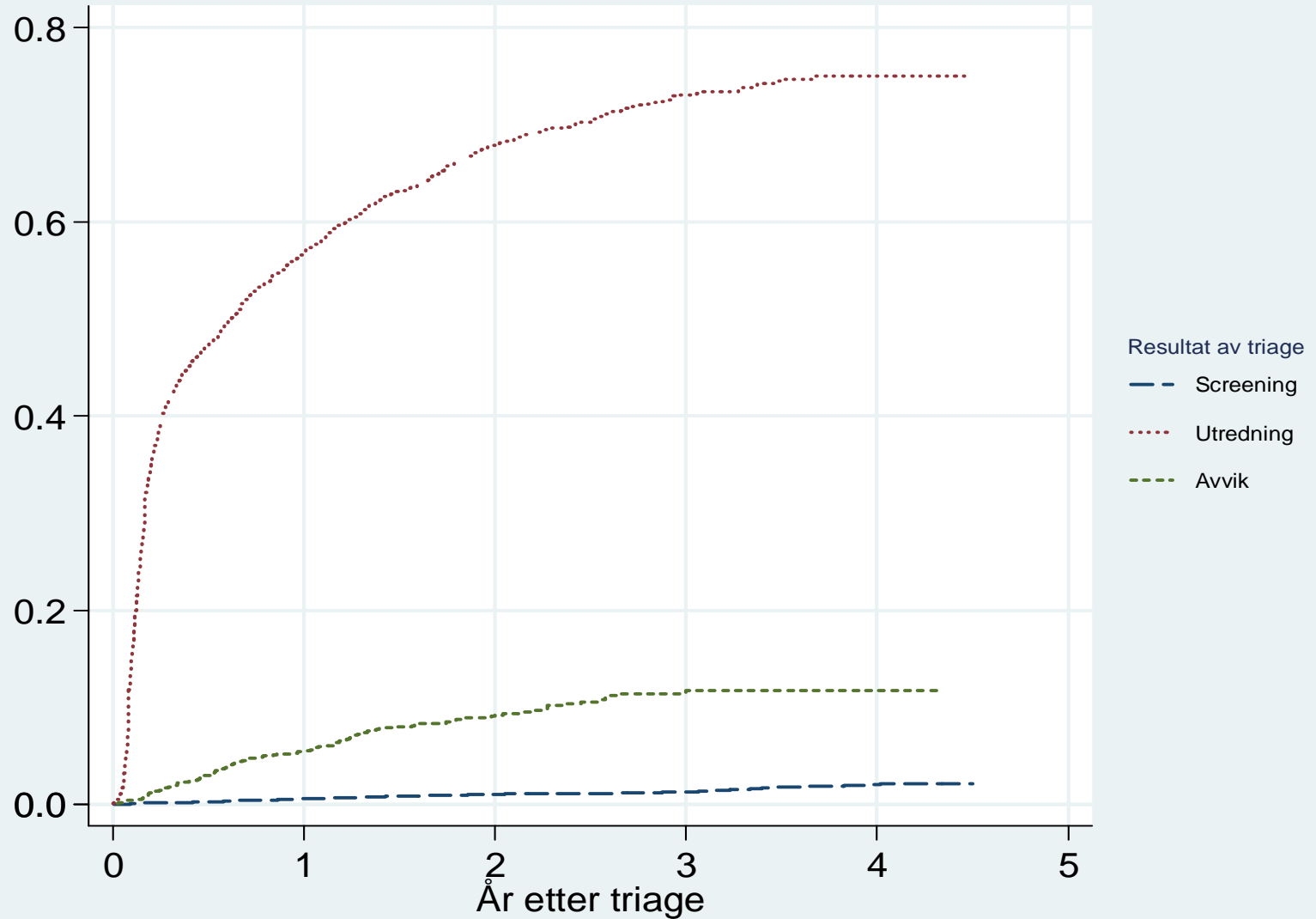
Figur 5. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage i periode 2



Figur 6. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage i periode 1

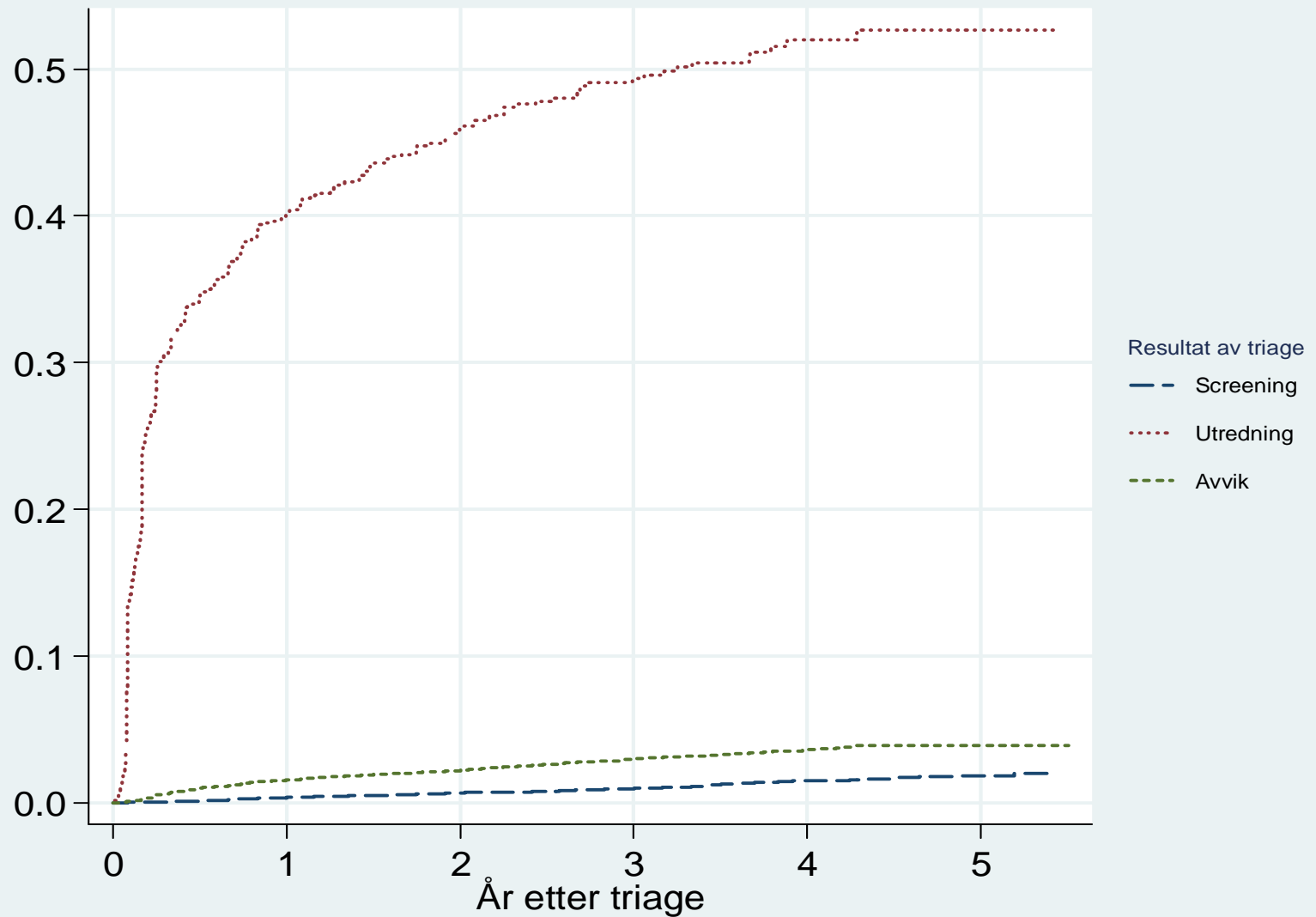


Figur 7. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage i HPV-gruppen





Figur 8. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage i Cytologigruppen



$n_1$  = Antall til utredning

$n_2$  = Antall til screening

$H_1$  = Kumulativ hazard rate ved 3 år. Utredningsgruppe

$H_2$  = Kumulativ hazard rate ved 3 år. Screeninggruppe

	Syk	Frisk
Utredning	$n_1 \cdot (1 - \exp(-H_1))$	$n_1 \cdot \exp(-H_1)$
Screening	$n_2 \cdot (1 - \exp(-H_2))$	$n_2 \cdot \exp(-H_2)$

$$\text{"Sensitivitet"} = \frac{n_1 \cdot (1 - \exp(-H_1))}{(n_1 \cdot (1 - \exp(-H_1)) + n_2 \cdot (1 - \exp(-H_2)))}$$

$$\text{"Spesifisitet"} = \frac{n_1 \cdot \exp(-H_1)}{(n_1 \cdot \exp(-H_1) + n_2 \cdot \exp(-H_2))}$$

Tabell 7. Oppsummering av resultatene etter triage for gruppene

Analyse- gruppe	Triage gruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidens intervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utrednings- gruppe	Beregnet andel av de friske i screening gruppe
Periode 2	Screening	38008	0.010	0.009	0.012	337	0.125	0.869	0.930
	Utredning	5417	0.654	0.627	0.682	2426			
Periode 1	Screening	47580	0.027	0.026	0.029	1029	0.077	0.565	0.953
	Utredning	3964	0.544	0.515	0.575	1484			
HPV- gruppe	Screening	9939	0.013	0.011	0.016	114	0.265	0.936	0.850
	Utredning	3587	0.731	0.696	0.768	1803			
Cytologi gruppe	Screening	28069	0.010	0.008	0.011	223	0.061	0.729	0.961
	Utredning	1830	0.493	0.454	0.536	623			

Tabell 8a. Oppsummering av resultatene etter triage for gruppene for ulike indeksmorfologier

Uegnet									
Analyse-gruppe	Triage-gruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidensintervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utredning-gruppe	Beregnet andel av de friske i screening gruppe
Periode 2	Screening	20441	0.004	0.003	0.005	61	0.033	0.666	0.974
	Utredning	700	0.242	0.205	0.287	140			
Periode 1	Screening	31491	0.009	0.008	0.010	225	0.034	0.342	0.970
	Utredning	1108	0.147	0.123	0.175	135			
HPV-gruppe	Screening	2288	0.003	0.001	0.006	6	0.079	0.923	0.951
	Utredning	195	0.500	0.397	0.630	75			
Cytologi-gruppe	Screening	18153	0.004	0.003	0.005	55	0.027	0.502	0.976
	Utredning	505	0.148	0.116	0.189	65			

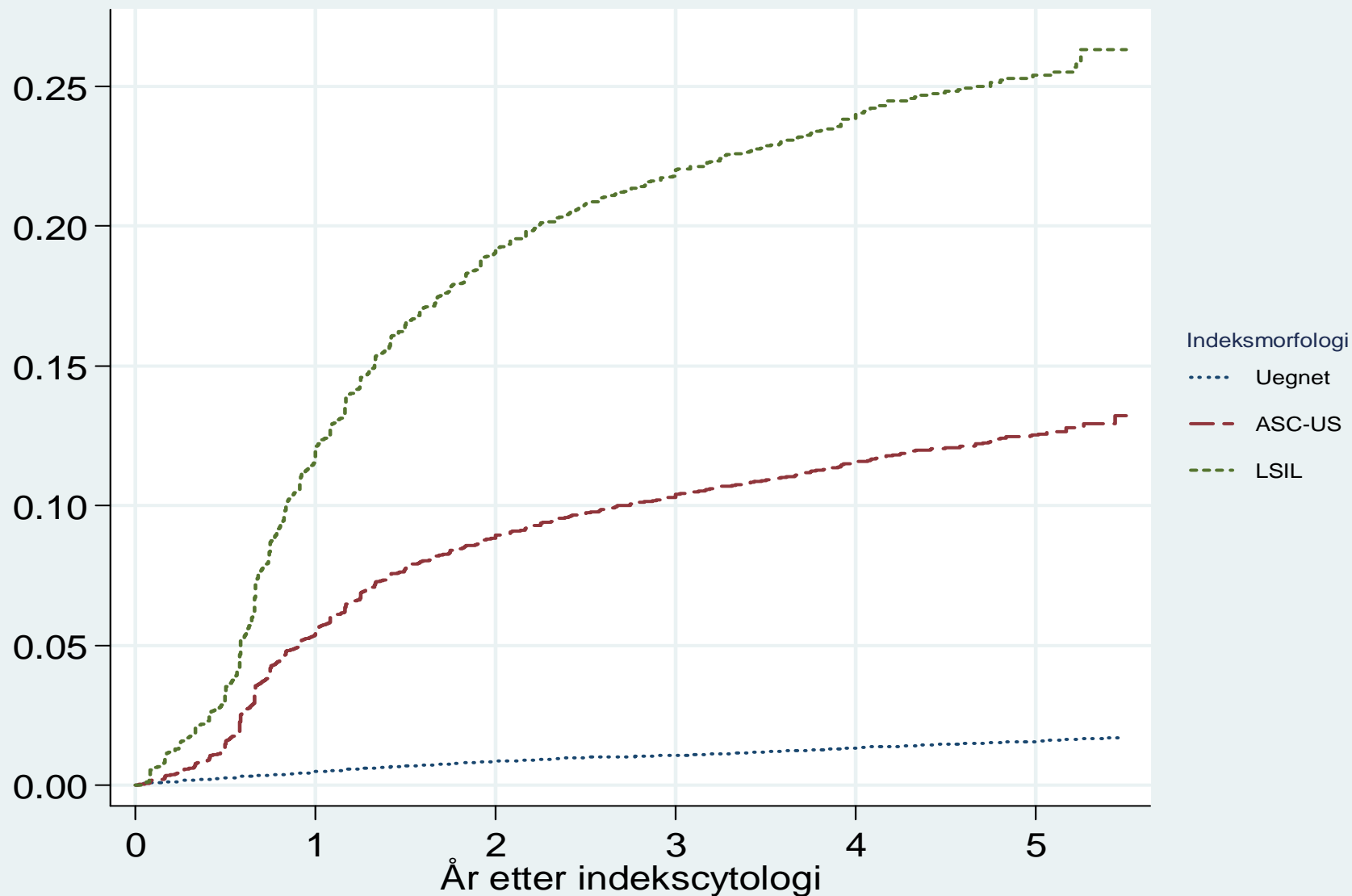
Tabell 8b. Oppsummering av resultatene etter triage for gruppene for ulike indeksmorfologier

ASC-US									
Analyse-gruppe	Triagegruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidensintervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utredningsgruppe	Beregnet andel av de friske i screeninggruppe
Periode 2	Screening	13587	0.015	0.013	0.017	169	0.162	0.872	0.914
	Utredning	2617	0.727	0.685	0.771	1260			
Periode 1	Screening	12397	0.058	0.053	0.063	551	0.120	0.568	0.937
	Utredning	1696	0.774	0.718	0.835	820			
HPV-gruppe	Screening	5892	0.012	0.009	0.015	61	0.241	0.936	0.869
	Utredning	1866	0.753	0.703	0.805	950			
Cytologi-gruppe	Screening	7695	0.017	0.014	0.021	108	0.089	0.731	0.950
	Utredning	751	0.643	0.570	0.726	310			

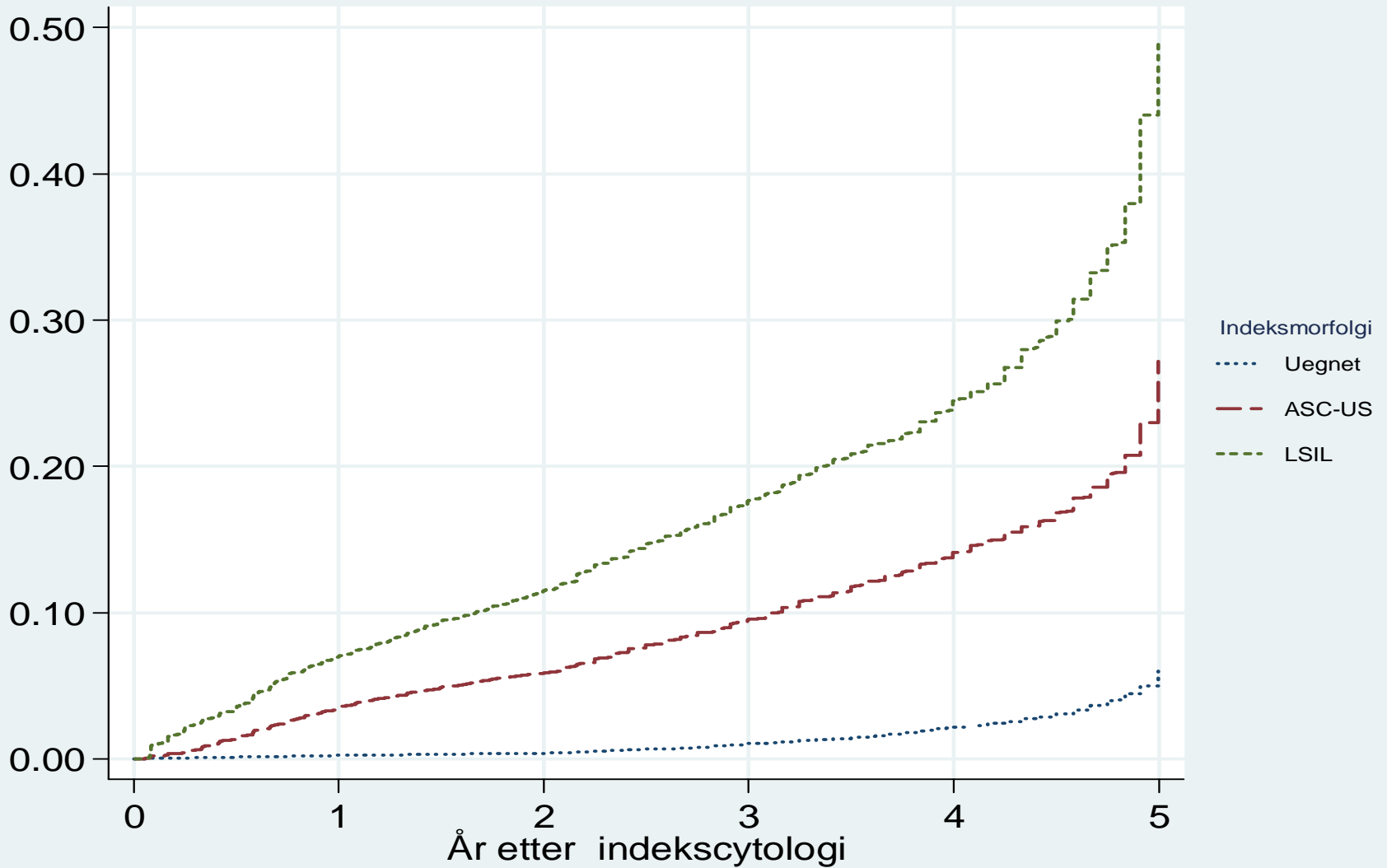
Tabell 8c. Oppsummering av resultatene etter triage for gruppene for ulike indeksmorfologier

LSIL									
Analyse-gruppe	Triage-gruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidens-intervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utredning-gruppe	Beregnet andel av de friske i screening gruppe
Periode 2	Screening	3980	0.032	0.026	0.039	107	0.345	0.897	0.792
	Utredning	2100	0.731	0.685	0.780	1026			
Periode 1	Screening	3692	0.091	0.080	0.103	253	0.239	0.651	0.857
	Utredning	1160	0.723	0.659	0.793	529			
HPV-gruppe	Screening	1759	0.031	0.023	0.042	47	0.465	0.937	0.700
	Utredning	1526	0.738	0.685	0.794	778			
Cytologi-gruppe	Screening	2221	0.033	0.026	0.043	60	0.205	0.803	0.885
	Utredning	574	0.720	0.627	0.827	248			

Figur 9. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter indekscytopologi i periode 2



Figur 10. Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter indekscytologi i periode 1





# Oppsummering

Bruk av HPV-tester i sekundærscreening medfører:

- En større andel av kvinnene blir anbefalt utredning
- Bedre skille mellom kvinner med høy og lav risiko for forstadier til livmorhalskreft
- En større andel av de som får påvist sykdom i løpet av en påfølgende treårsperiode vil være i utredningsgruppen

Det anbefales at det fortsatt blir anledning til å bruke HPV-tester i sekundærscreeningen i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

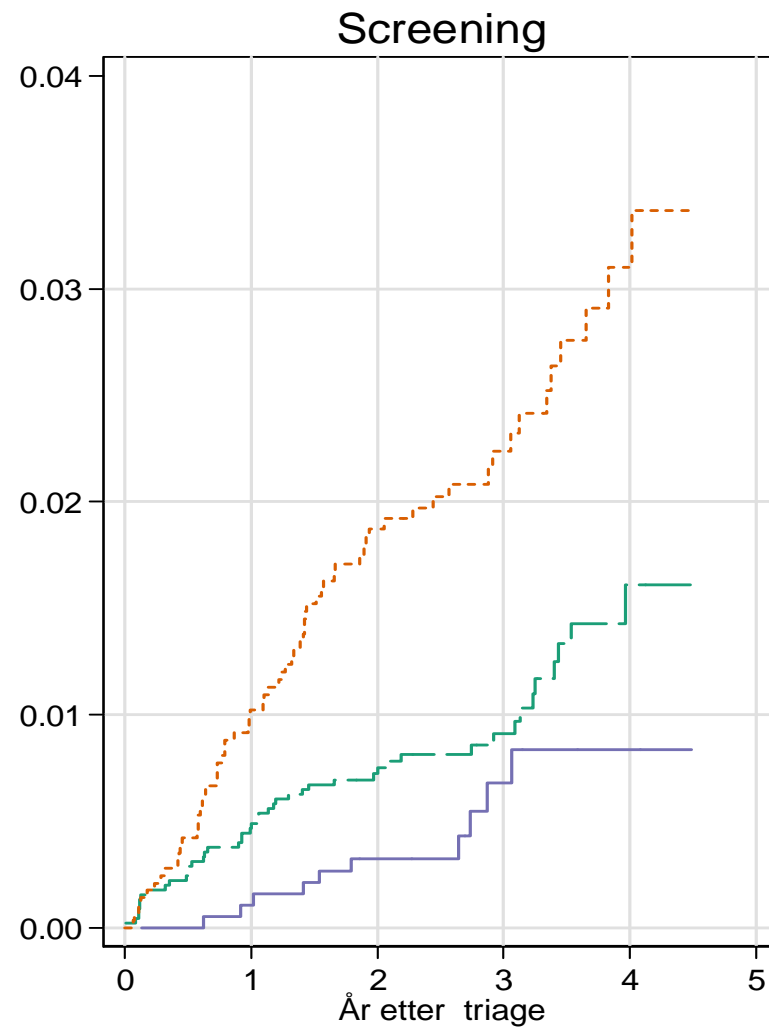
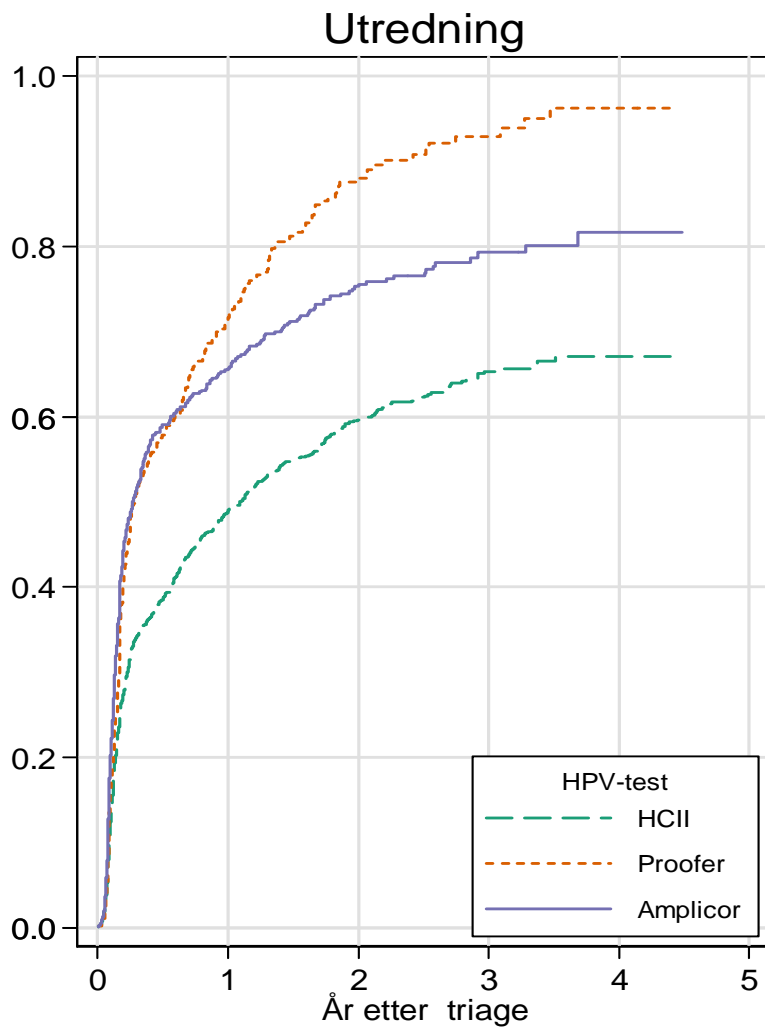


Tabell 15. Resultat av HPV-testene for ulike indeksmorfologier

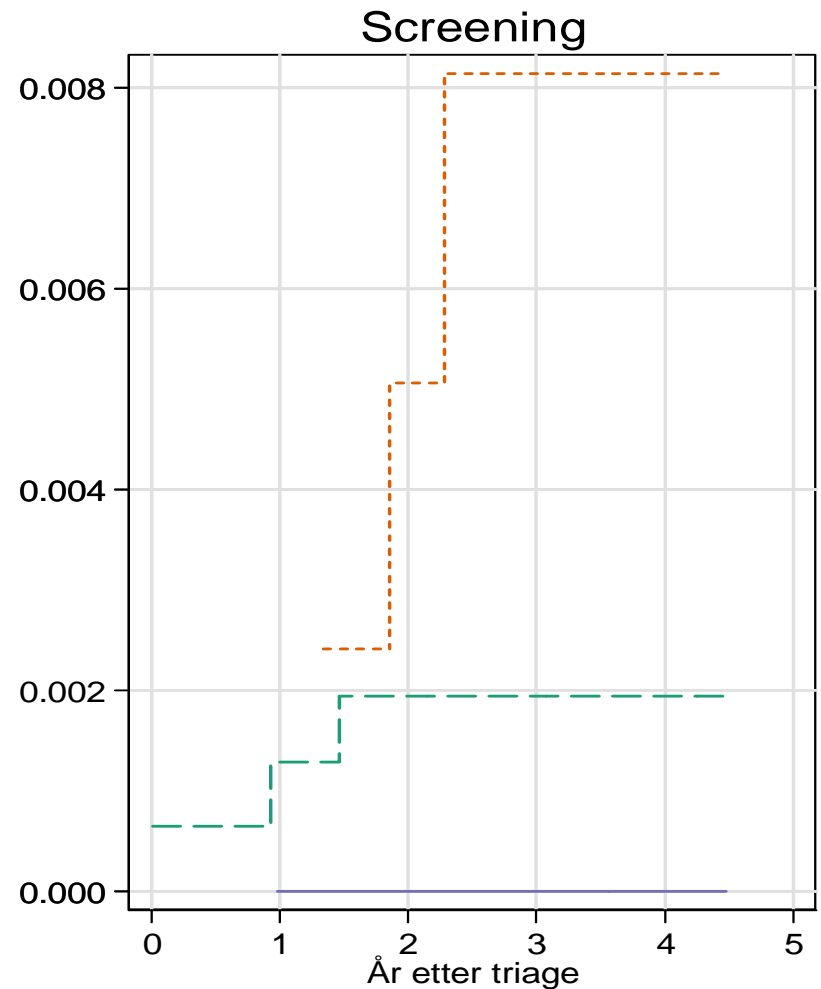
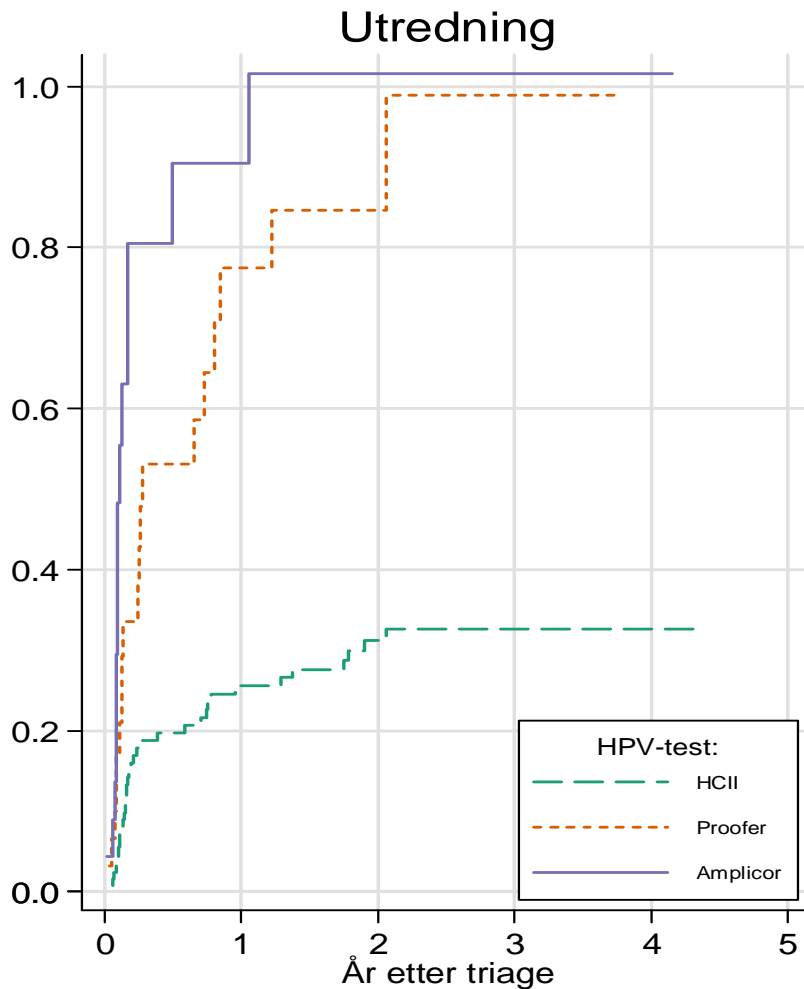
	Uegnet				ACS-US				LSIL			
HPV-testtype	HPV-neg	HPV-pos	HPV-uegnet	Total	HPV-neg	HPV-pos	HPV-uegnet	Total	HPV-neg	HPV-pos	HPV-uegnet	Total
<b>HCI</b>	1543	266	2	1811	2401	1323	1	3725	560	914	2	1476
<b>Proofer</b>	424	39	20	483	2025	381	63	2469	543	265	28	836
<b>Amplicor</b>	182	52	0	234	1178	719	0	1897	490	588	0	1078
<b>Ventana</b>	57	4	6	67	168	59	15	242	69	41	8	118
<b>Pap13</b>	81	17	0	98	220	121	0	341	90	168	0	258
<b>Total</b>	2287	378	28	2693	5992	2603	79	8674	1752	1976	38	3766
<b>Prosent</b>												
<b>HCI</b>	85.2	14.7	0.1	100.0	64.5	35.5	0.0	100.0	37.9	61.9	0.1	100.0
<b>Proofer</b>	87.8	8.1	4.1	100.0	82.0	15.4	2.6	100.0	65.0	31.7	3.3	100.0
<b>Amplicor</b>	77.8	22.2	0.0	100.0	62.1	37.9	0.0	100.0	45.5	54.5	0.0	100.0
<b>Ventana</b>	85.1	6.0	9.0	100.0	69.4	24.4	6.2	100.0	58.5	34.7	6.8	100.0
<b>Pap13</b>	82.7	17.3	0.0	100.0	64.5	35.5	0.0	100.0	34.9	65.1	0.0	100.0
<b>Total</b>	84.9	14.0	1.0	100.0	69.1	30.0	0.9	100.0	46.5	52.5	1.0	100.0



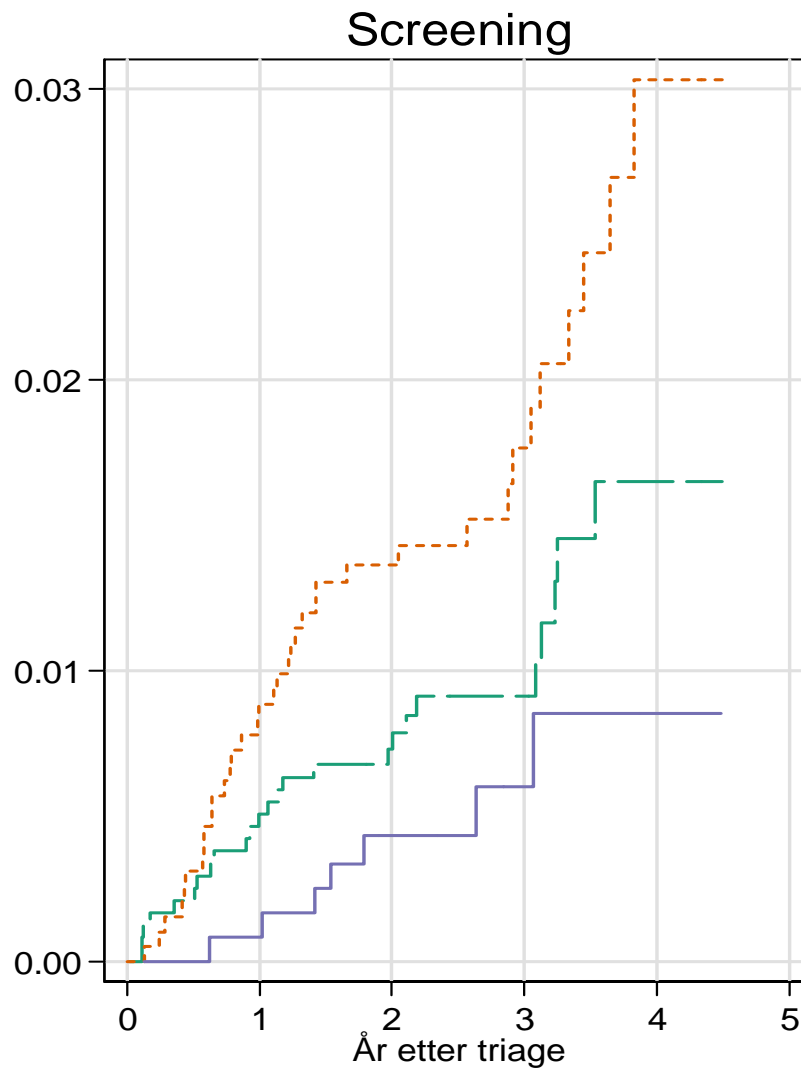
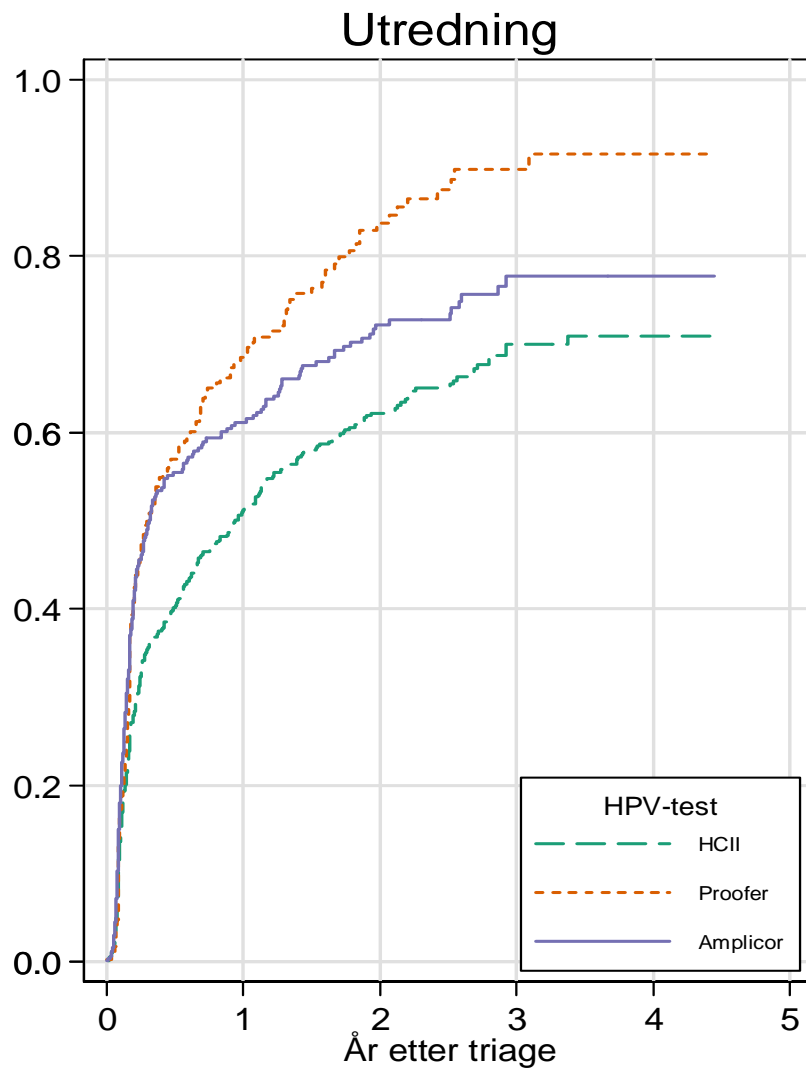
Figur 11: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for Utrednings- og Screeninggruppen. Alle indeksmorfologier



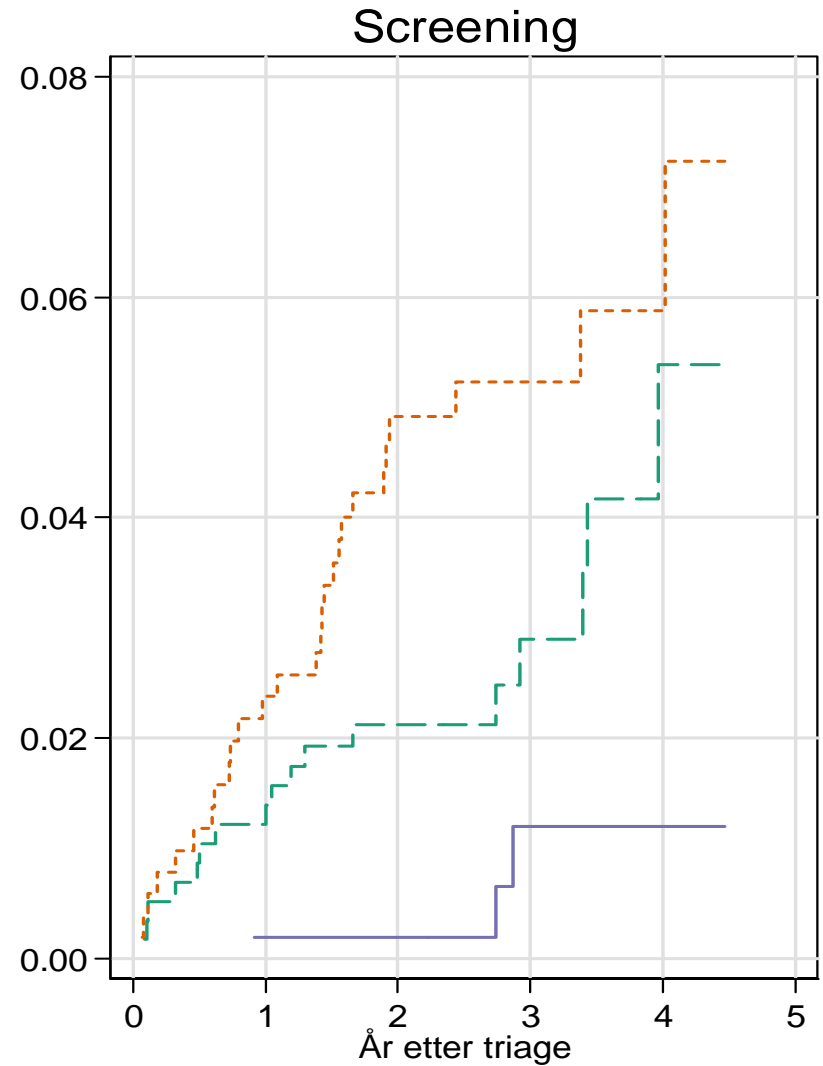
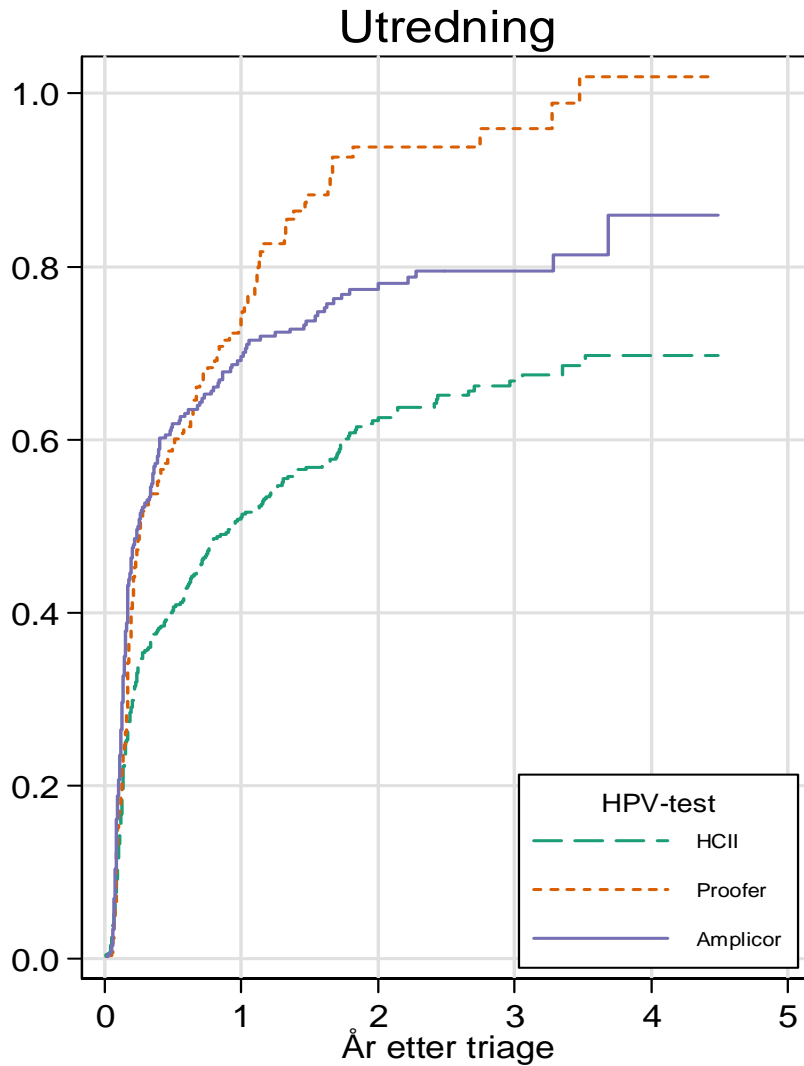
Figur 12: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for Utrednings- og Screeninggruppen. Uegnet indeksmorfologi



Figur 13: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for Utrednings- og Screeninggruppen. ASC-US indeksmorfologi



Figur 14: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for Utrednings- og Screeninggruppene. LSIL indeksemorfologi





Tabell 18. Oppsummering av resultatene etter triage for HPV-testene

Testtype	Triage gruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidensintervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utredning-gruppe	Beregnet andel av de friske i screening-gruppe
HCII	Screening	4498	0.009	0.007	0.013	37	0.271	0.952	0.837
	Utredning	1674	0.654	0.607	0.704	771			
Proofer	Screening	2858	0.022	0.017	0.029	58	0.181	0.858	0.918
	Utredning	632	0.929	0.834	1.034	373			
Amplicor	Screening	1891	0.007	0.003	0.014	9	0.340	0.977	0.810
	Utredning	975	0.793	0.724	0.868	522			

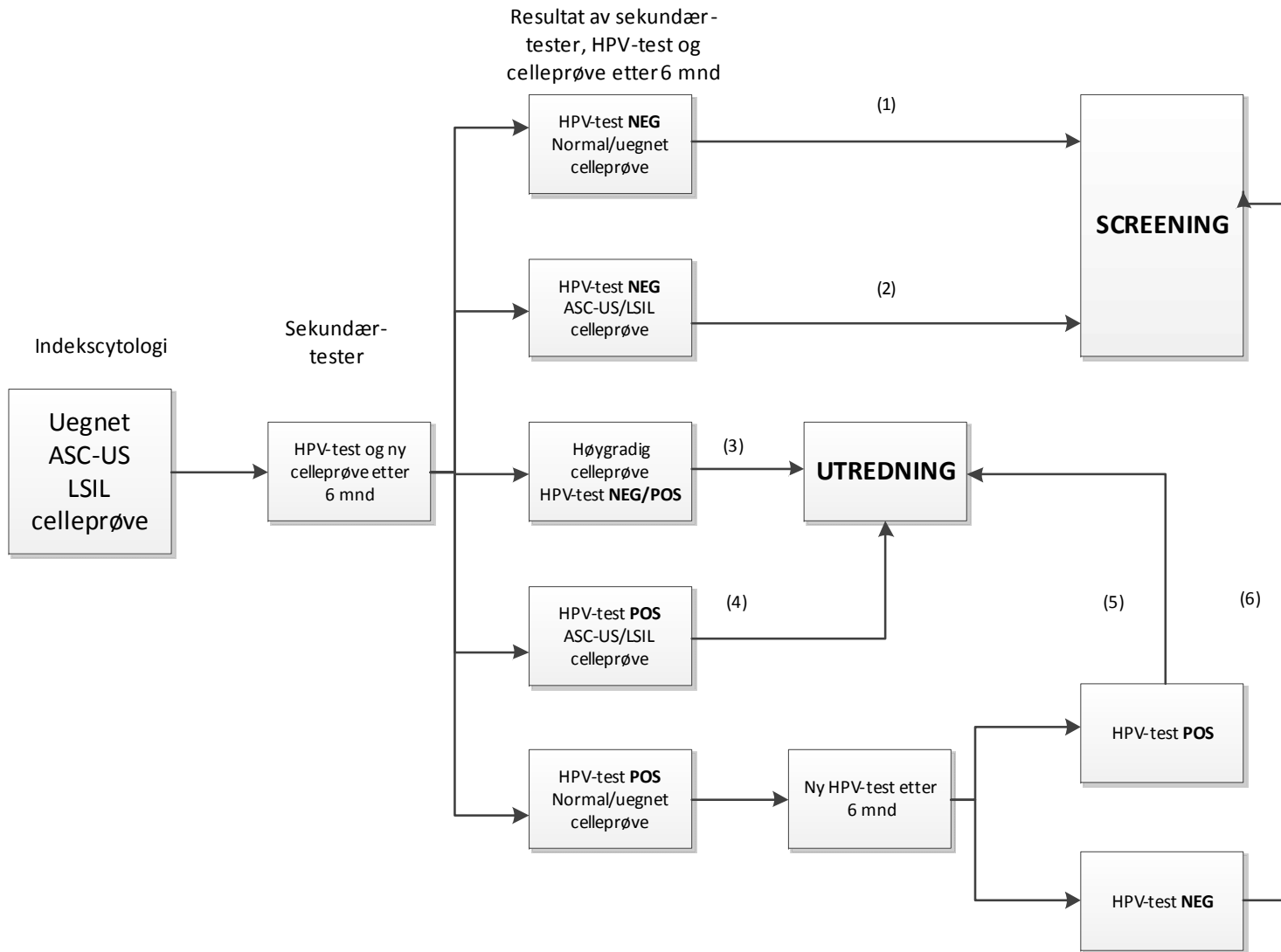
Tabell 19. Oppsummering av resultatene etter triage for HPV-testene sett bort fra løp3.

Testtype	Triage gruppe	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidensintervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel til utredning	Beregnet andel av de syke i utredning-gruppe	Beregnet andel av de friske i screening-gruppe
HCII	Screening	4498	0.009	0.007	0.013	37	0.237	0.934	0.845
	Utredning	1394	0.535	0.490	0.584	554			
Proofer	Screening	2858	0.022	0.017	0.029	58	0.117	0.745	0.935
	Utredning	380	0.668	0.574	0.776	181			
Amplicor	Screening	1891	0.007	0.003	0.014	9	0.292	0.967	0.824
	Utredning	780	0.664	0.597	0.738	371			

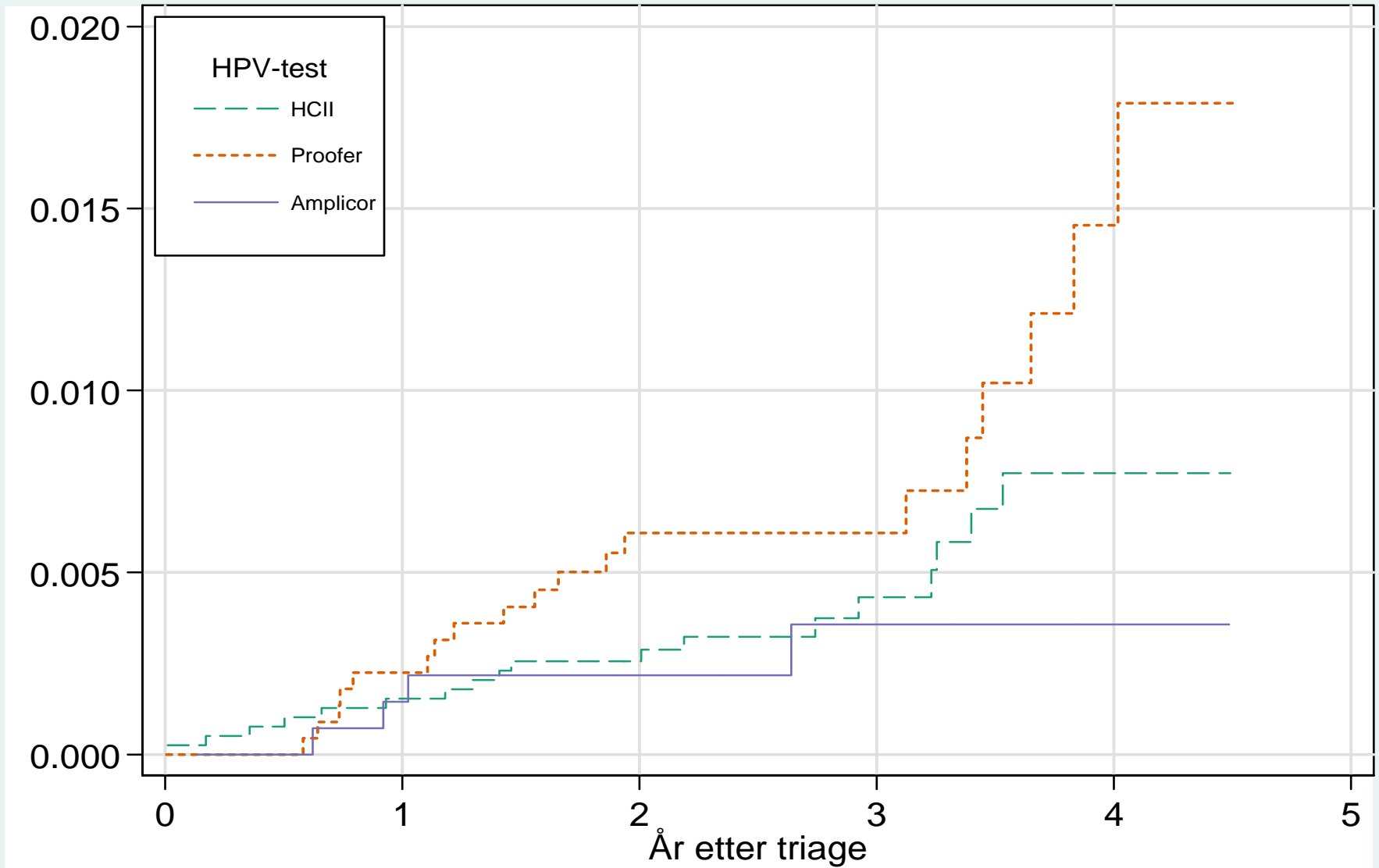
Tabell 20. Oppfølging etter HPV-test resultat i løp 3

Testtype	Test resultat	Antall kvinner	Estimert kumulativ hazard for CIN2+, 3år	95% konfidensintervall		Antall tilfeller CIN2+	Andel med positiv test	Beregnet andel av de syke med positiv test	Beregnet andel av de friske med negativ test
HCII	HPV-neg	33	0.903	0.572	1.426	20	0.882	0.914	0.264
	HPV-pos	246	1.885	1.588	2.238	203			
Proofer	HPV-neg	68	1.065	0.772	1.470	43	0.727	0.773	0.444
	HPV-pos	181	1.818	1.500	2.202	149			
Amplicor	HPV-neg	16	0.278	0.104	0.742	4	0.918	0.975	0.312
	HPV-pos	179	1.903	1.565	2.313	152			

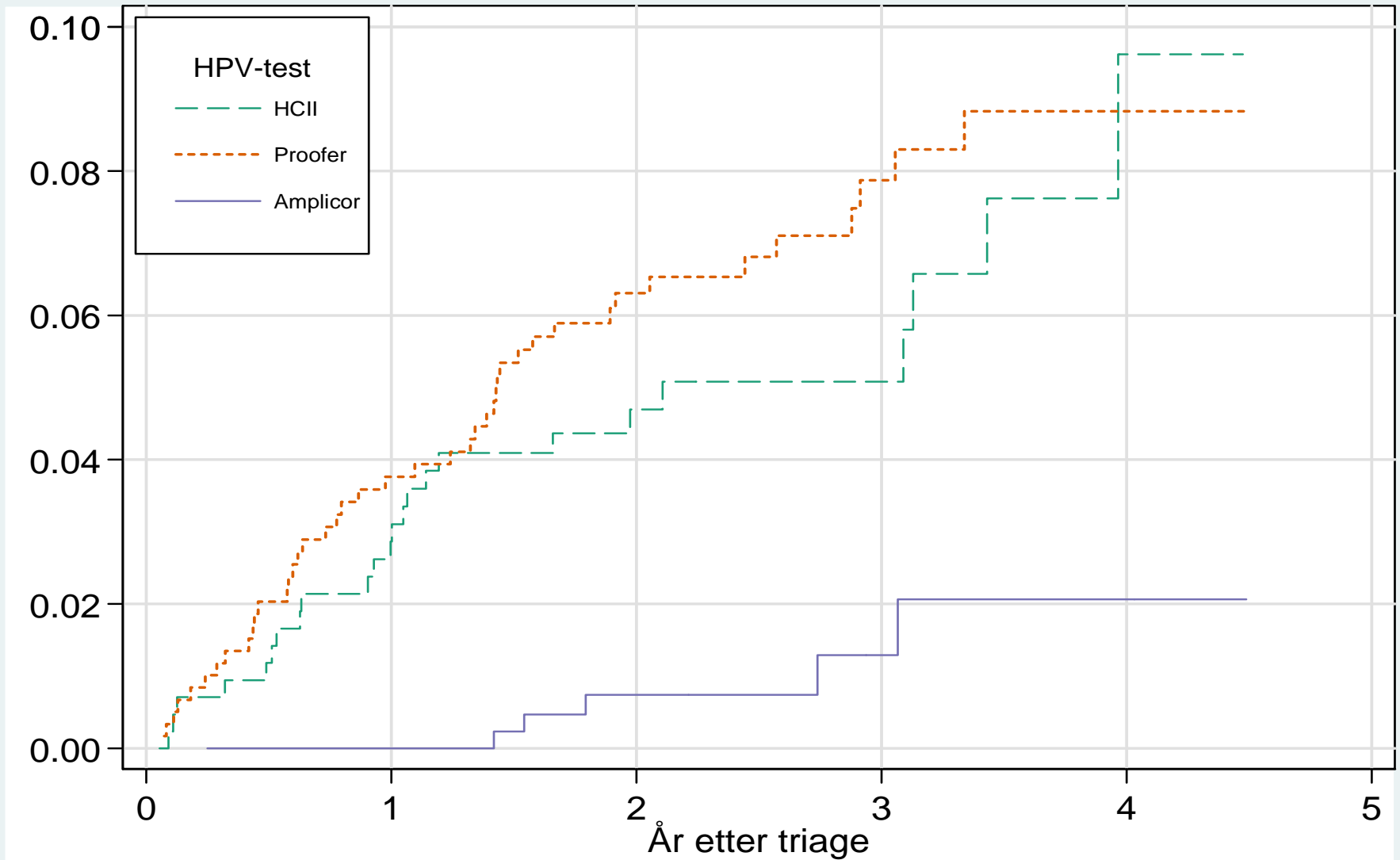
# Figur 1. Flytskjema for HPV-test triage



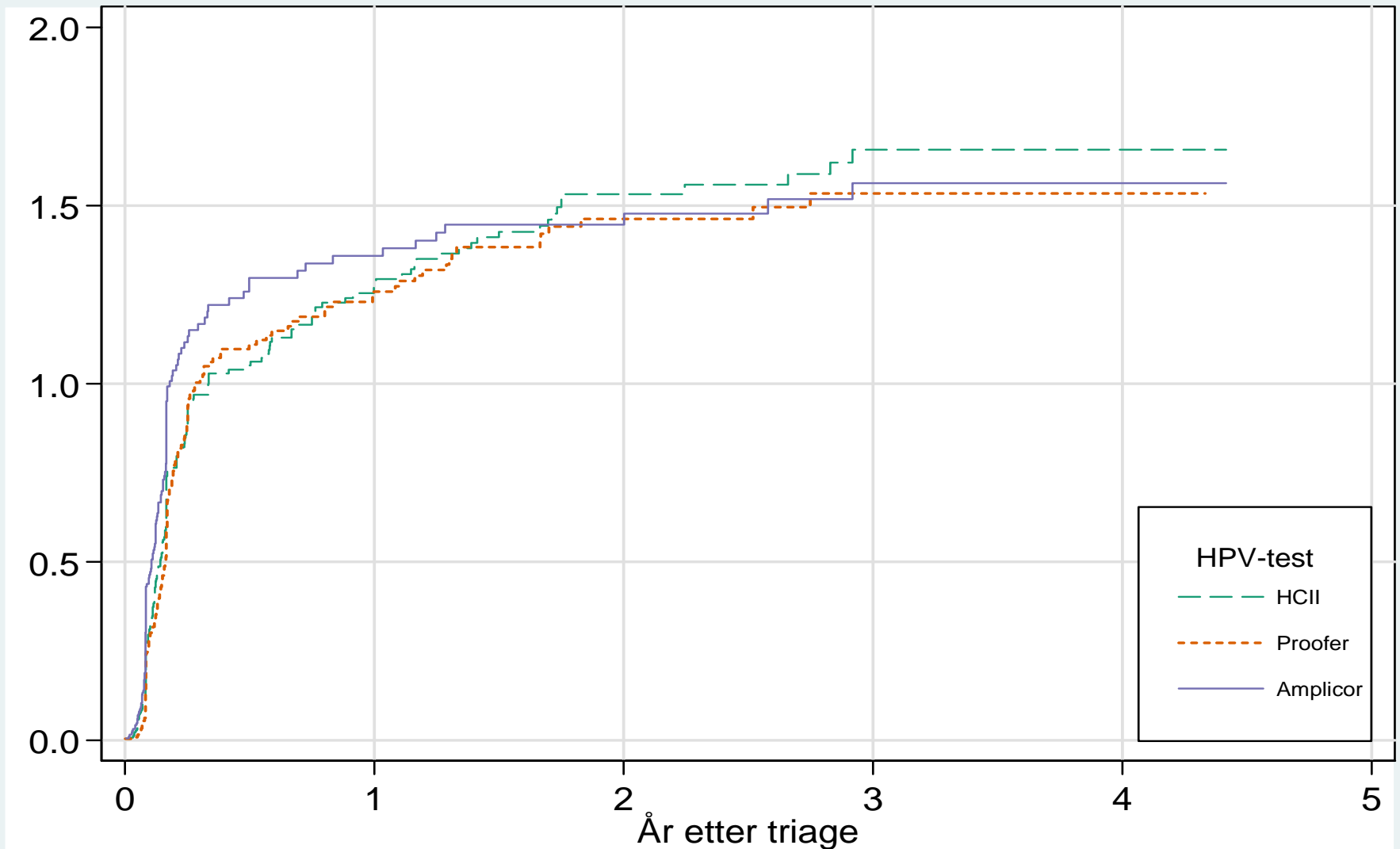
Figur 17: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 1



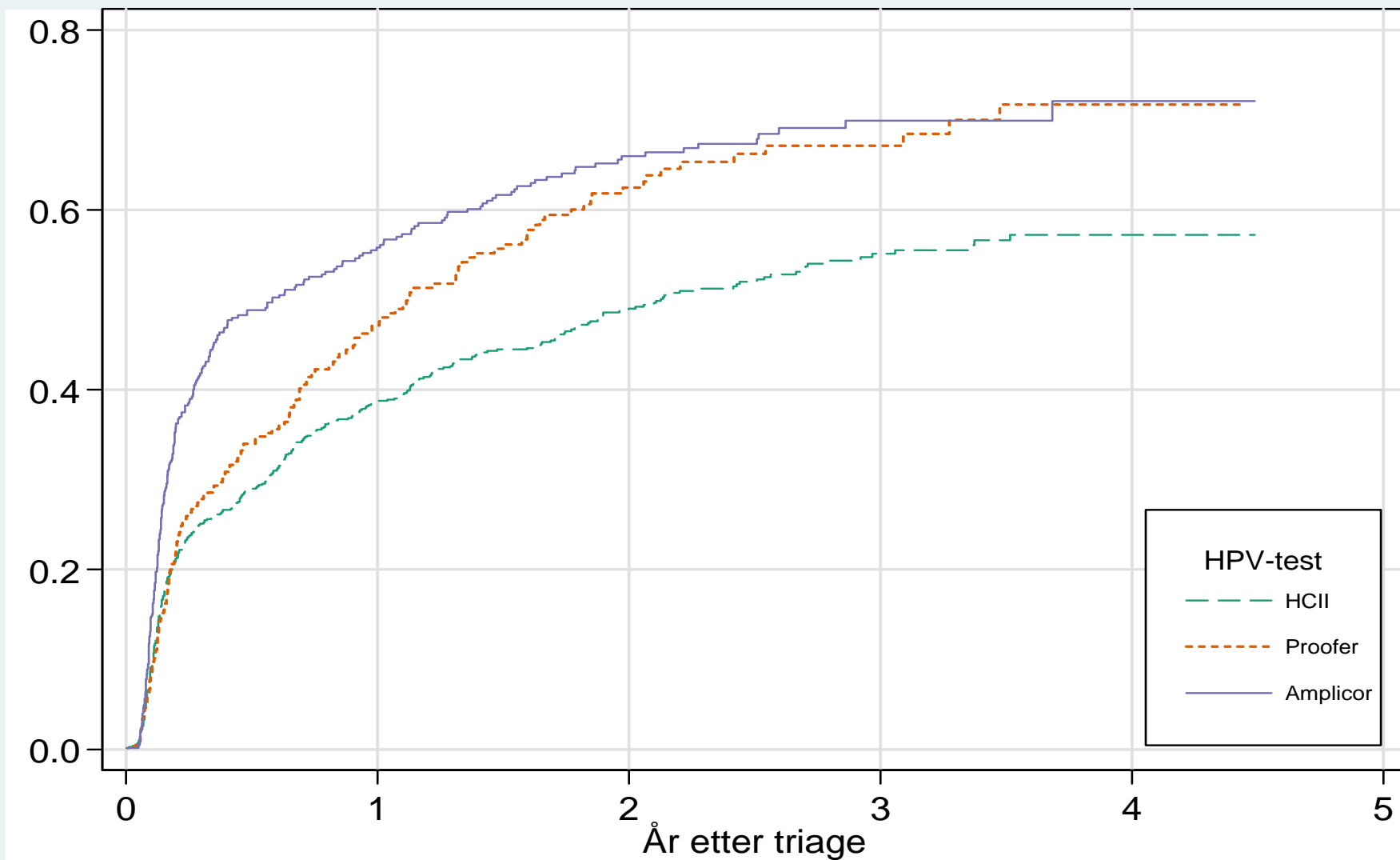
Figur 18: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 2



Figur 19: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 3

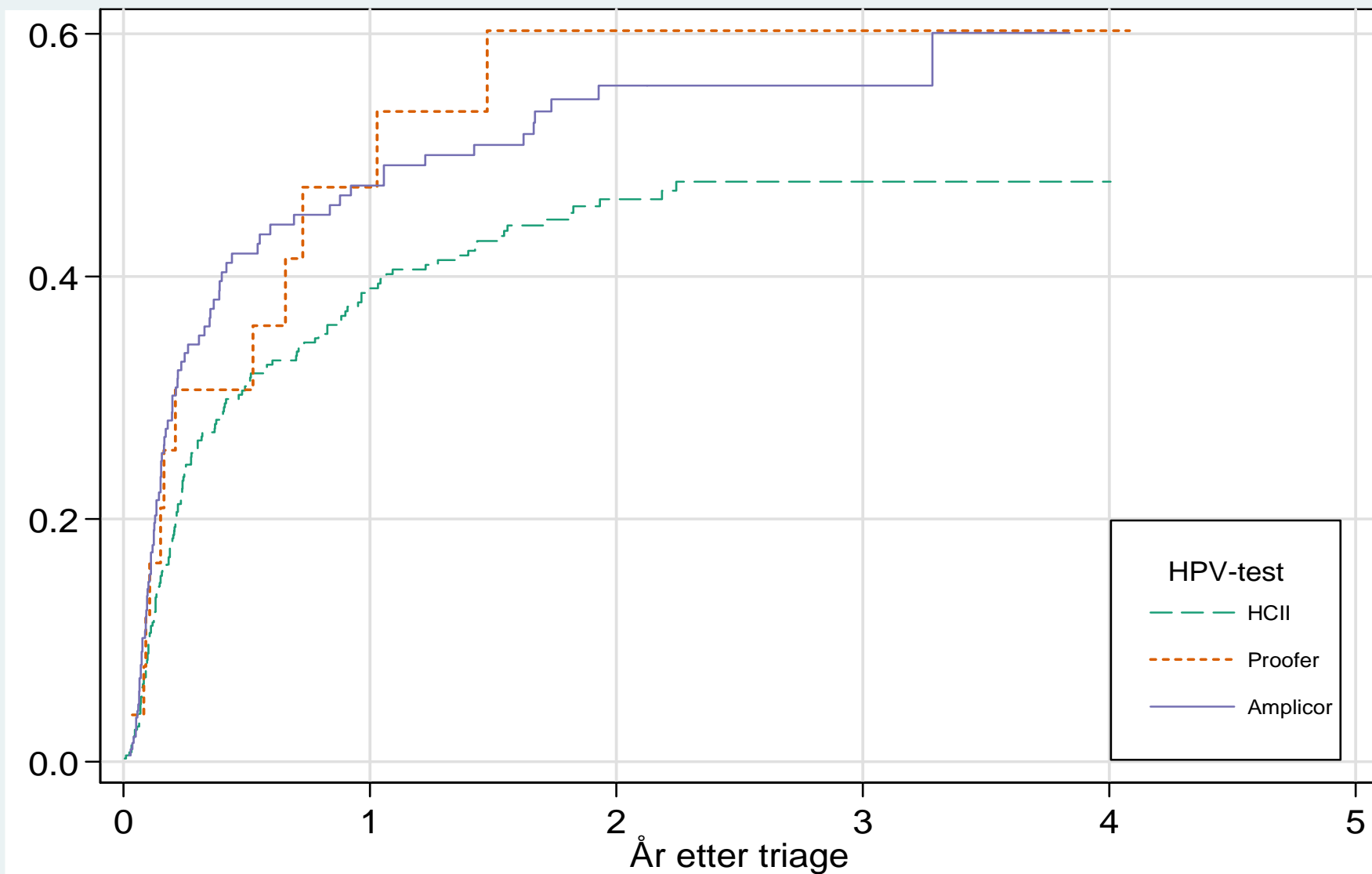


Figur 20: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 4

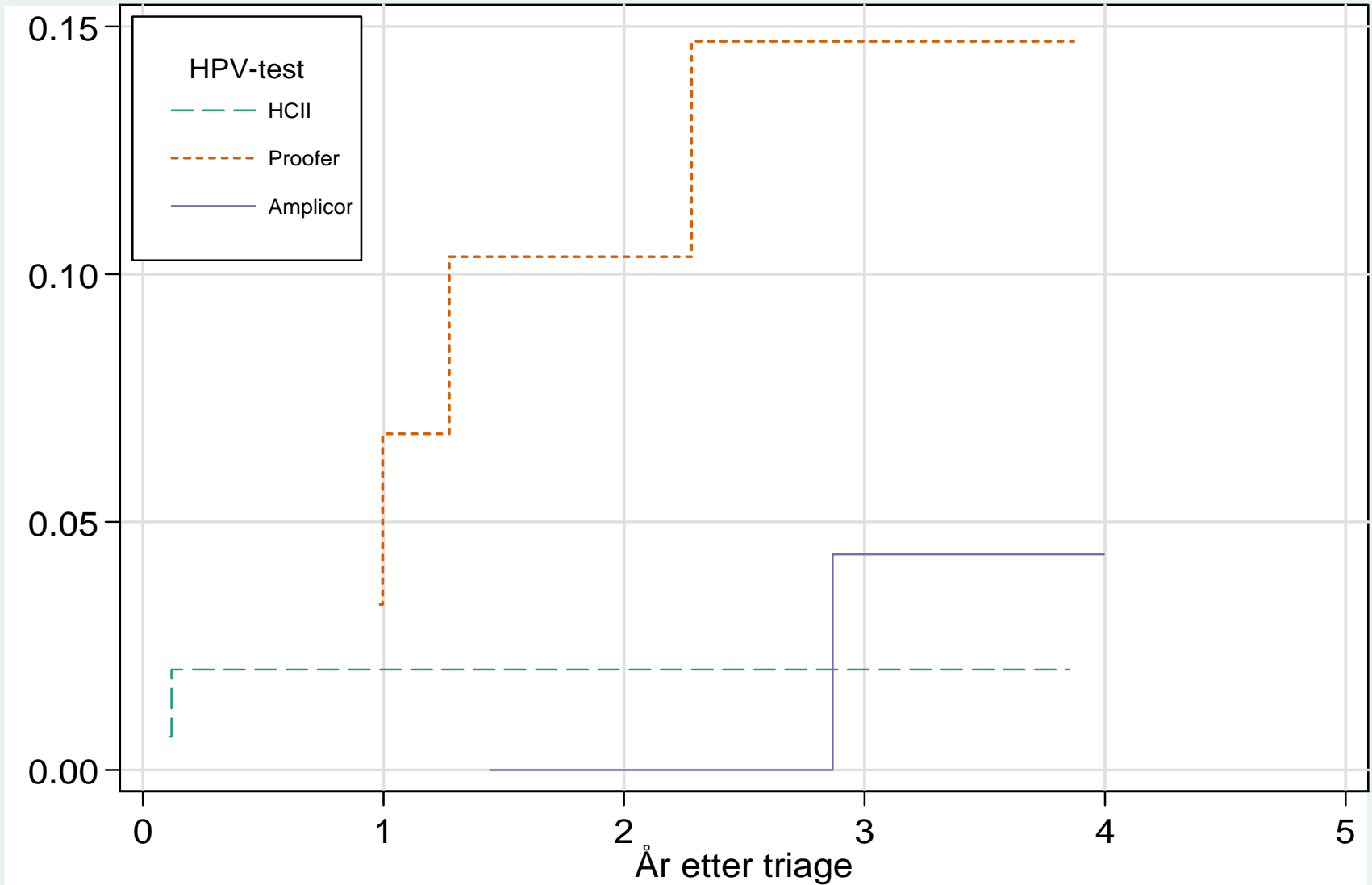




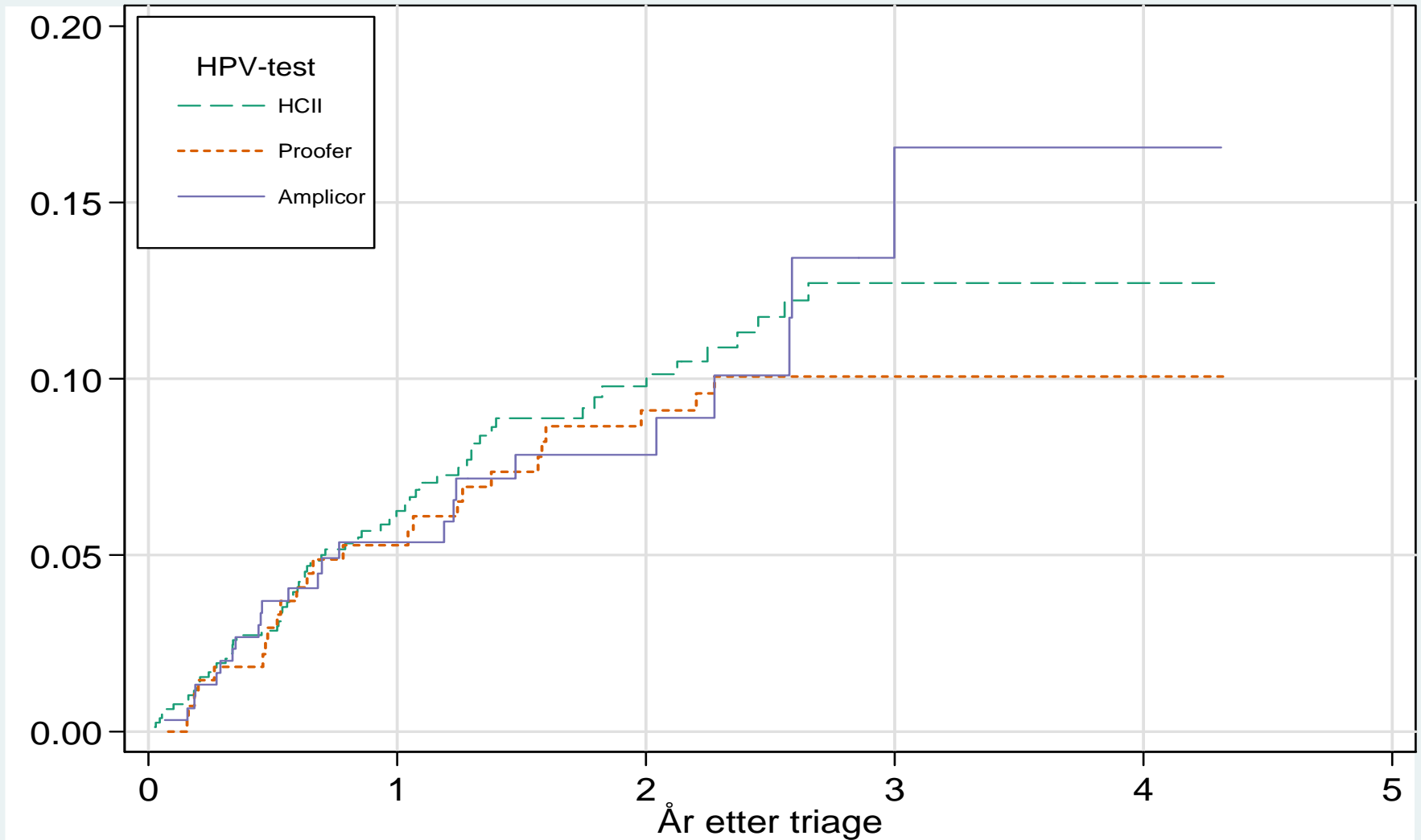
Figur 21: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 5



Figur 22: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 6



Figur 23: Estimert kumulativ hasard for CIN2+ i tiden etter triage for løp 7



Tabell 21. Antall kvinner etter løp og testtype og andel av disse som har tatt celleprøve innen 18 måneder etter triage

Løp	Antall			Andel med celleprøve		
	HC2	Proofer	Amplicor	HC2	Proofer	Amplicor
1	3923	2231	1380	29.4	35.9	25.4
2	426	597	429	62.2	76.7	36.6
3	280	252	195	87.3	88.5	92.4
4	1008	354	585	91.1	93.5	90.6
5	386	26	195	91.9	92.9	89.9
6	149	30	82	68.7	90.0	69.5
7	840	298	343	60.1	64.5	62.4
<b>Total</b>	7012	3788	3209	50.6	54.3	51.9

# Oppsummering

- PreTect HPV-Proofer gir i mindre grad enn de to andre testene et positivt testresultat
- Med PreTect HPV-Proofer blir færre kvinner henvist til utredning
- Med PreTect HPV-Proofer vil en mindre andel av de som får påvist sykdom i en påfølgende treårsperiode være i utredningsgruppen
- Det virker ikke som forholdet mellom egenskapene til testene er et annet i den praktiske situasjonen enn i de kontrollerte forsøkene

Det anbefales at en bruker tester med bedre egenskaper enn PreTect HPV-Proofer i sekundærscreeningen i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.