



SUNDHEDSSTYRELSEN

Screening for livmoderhalskræft

ANBEFALINGER

2018

Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger

© Sundhedsstyrelsen, 2018. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Format: PDF

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, Maj, 2018.

Elektronisk ISBN: 978-87-7014-016-4

Indholdsfortegnelse

1 Sammenfatning og anbefalinger	4
1.1 Resumé	4
1.2 Oversigt over anbefalinger	5
2 Main recommendations – summary in English	8
1.1 Summary	8
1.2 Overview of recommendations	9
3 Arbejdsgruppens kommissorium	13
4 Arbejdsgruppens sammensætning	14
5 Indledning	16
6 Kort om livmoderhalskræft	17
6.1 Epidemiologi	17
6.2 HPV som årsag til livmoderhalskræft	21
6.3 Celleforandringer	21
6.4 Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft	22
6.5 Forebyggelse	22
6.5.1 Forebyggelse gennem screeningsprogrammet	22
6.5.2 HPV-vaccination	23
7 Testmetoder og screening	24
7.1 Internationale guidelines	24
7.2 Indikation for prøver fra livmoderhalsen	25
7.3 Cytologitest	25
7.4 Test for højrisiko-HPV	26
7.5 Sammenligning af hr-HPV-test og cytologisk undersøgelse som primær screeningsmetode	26
7.5.1 Screening af kvinder i alderen 23-29 år	27
7.5.2 Screening af kvinder i alderen 30-59 år	27
7.5.3 Screening af kvinder over 59 år	29
7.6 Kvalitetssikring	30
7.6.1 Kvalitetssikring af cytologitest	30
7.6.2 Kvalitetssikring af HPV-test	31
7.7 Konklusion og anbefalinger	31
8 Organisering	33
8.1 National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening	33
8.1.1 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings sammensætning	34
8.1.2 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings opgaver	34

8.2 Regionernes rolle	35
8.3 Invitation og svarafgivelse	36
8.4 Organisering af prøvetagning og opfølgning	37
8.4.1 Påmindelse om manglende opfølgning	37
8.5 Konklusion og anbefalinger	37
9 Breve og informationsmateriale	39
9.1 Invitationsbrev	39
9.2 Informationsmateriale	39
9.3 Påmindelser	40
9.4 Svarbrev	40
9.5 Selvopsamlede prøver	41
9.6 Konklusion og anbefalinger	41
10 Landsdækkende monitorering og opfølgning	42
10.1 Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening	42
10.1.1 Indikatorer	42
10.1.2 Afrapportering	43
10.2 Landsdækkende opfølgning	43
10.3 Konklusion og anbefalinger	43
11 Deltagelse	45
11.1 Deltagelse og dækningsgrad	45
11.2 Evidens angående deltagelse	45
11.3 Diskussion	47
11.4 Konklusion og anbefalinger	48
12 Ressourcer	50
12.1 Almen praksis	50
12.2 Gynækologisk speciallægepraksis	50
12.3 Patologiafdelinger og laboratorier	50
12.4 Gynækologiske hospitalsafdelinger	51
12.5 Andet	51
12.6 Konklusion	51
13 Etiske overvejelser	52
13.1 Reduktion i dødelighed og sygelighed	52
13.2 Mere skånsom behandling	52
13.3 Falsk negative og falsk positive svar	53
13.4 Psykosociale konsekvenser	53
13.5 Overbehandling af celleforandringer	53
13.6 Kontrolforløb	54
13.7 Uopfordret henvendelse til borgerne	54
13.8 Information og selvbestemmelse	54

14 Perspektivering	55
14.1 Selvopsamlede prøver	55
14.2 Screening af kvinder under 30 år og HPV-vaccinerede kvinder	55
14.3 Screening af ældre kvinder	56
14.4 Konklusion	57
Referencer	58
Bilag	63
Bilag 1 Ordforklaringer og forkortelser	64
Bilag 2 Livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2018	68
Bilag 3 Bethesda-klassifikation	69
Bilag 4 CIN-klassifikation	72
Bilag 5 Kort præsentation af GRADE-metoden	74
Bilag 6 Evidensgennemgang angående HPV-screening	76
Bilag 7 Evidens angående deltagelse	110

1 Sammenfatning og anbefalinger

1.1 Resumé

Livmoderhalskræft udgår fra cellerne i slimhinden, som dækker livmoderhals og livmodermund. Sygdommen forekommer i alle aldre, også hos yngre kvinder, og i Danmark ses knap 400 nye tilfælde årligt og ca. 100 årlige dødsfald af livmoderhalskræft. Mindst 99 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft skyldes infektion med human papillomavirus (HPV), idet persistente HPV-infektion kan føre til udvikling af celleforandringer, som i nogle tilfælde videreudvikler sig til livmoderhalskræft. Mange lande har indført screeningsprogrammer, som sigter mod at finde og behandle de sværere former af celleforandringer for derved at forebygge at de udvikler sig til livmoderhalskræft. HPV-infektion kan endvidere forebygges ved vaccination. De tilgængelige HPV-vacciner beskytter mod de HPV-typer, der forårsager 70-90% af livmoderhalskræfttilfælde.

I Danmark blev screening mod livmoderhalskræft indført i en række kommuner og amter fra 1960'erne. Siden 2007 har Sundhedsstyrelsen udgivet nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening, og der findes i dag et landsdækkende screeningsprogram omfattende kvinder mellem 23 og 64 år. Anbefalingerne blev senest opdateret i 2012, og siden da er der kommet ny viden om brug af HPV-test som primær screeningstest, hvilket flere lande overvejer eller har besluttet at indføre i deres screeningsprogrammer. Et formål med den nuværende opdatering af anbefalingerne har derfor været at gennemgå evidensgrundlaget for HPV-screening og vurdere om HPV-screening bør anbefales som primær screeningstest i Danmark. Ud fra en systematisk gennemgang af den foreliggende evidens er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at både cytologi-screening og HPV-screening er effektive metoder til at forebygge livmoderhalskræft. HPV-screening vil med stor sandsynlighed kunne forebygge flere livmoderhalskræfttilfælde, men muligvis på bekostning af at flere kvinder kommer i kontrolforløb eller bliver behandlet for celleforandringer, som ikke ville medføre kræft. Ud fra evidensen har det ikke været muligt at kvantificere disse forhold i en dansk screeningskontekst eller at afgøre, hvordan screeningsprogrammet bør udformes, så der opnås den bedste balance mellem gavnlige og skadelige virkninger, herunder hvordan HPV-positive screeningsprøver bør testes yderligere så der ikke henvises for mange kvinder til kontrol og /eller behandling. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at begge tests gøres tilgængelige i screeningsprogrammet, og at de indføres i regionerne på en måde, der giver mulighed for at monitorere de nævnte forhold. Anbefalingerne herfor fremgår sammen med anbefalinger for kvalitetssikring af kapitel 7.

Et andet formål har været at opdatere anbefalingerne for tiltag, der kan sikre at de kvinder, der ønsker at deltage i screeningen, får mulighed herfor. 25 % af kvinder deltager ikke i screeningen, og disse kvinder tegner sig for næsten halvdelen af tilfældene af livmoderhalskræft. Deltagelse i screeningsprogrammet bør ske på baggrund af et informeret valg, men evidensen viser, at manglende deltagelse ikke altid er resultatet af et bevidst fravalg. Anbefalingerne omfatter både information til kvinderne (kapitel 9) samt tiltag til at sikre deltagelsen (kapitel 11).

For at understøtte screeningsprogrammet og sikre national koordinering og ensartethed anbefales det, at der nedsættes en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening i regi af regionerne (kapitel 8). Det anbefales også, at den allerede etablerede monitorering i Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) videreføres, og at styregruppen for DKLS

i samarbejde med den nyetablerede Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening vurderer evt. behov for at erstatte eller supplere de nuværende indikatorer (kapitel 10).

Endvidere opridses etiske forhold omkring livmoderhalskræftscreening (kapitel 13) og forventede ressourcemæssige konsekvenser af de fremsatte anbefalinger (kapitel 12). Afslutningsvist gennemgås de områder, hvor der forventes en faglig udvikling indenfor de kommende år, som kan have betydning for fremtidige anbefalinger, herunder udviklingen i livmoderhalskræftforekomst blandt ældre kvinder og screening af HPV-vaccinerede (kapitel 14).

1.2 Oversigt over anbefalinger

Anbefalingerne gennemgås i detaljer i de enkelte kapitler og resumeres her.

Anbefalinger for testmetoder (kapitel 7):

Eksisterende anbefalinger⁽¹⁾, der videreføres:

- Det anbefales, at der ved cytologiundersøgelse fortsat anvendes væskebaseret teknik fremfor udstrykningsteknik, og at prøvesvaret angives efter Bethesda-klassifikationen.
- For kvinder i aldersgruppen 23-29 år anbefales screening med cytologi hvert 3. år efter de nuværende retningslinjer.
- For kvinder i aldersgruppen 60-64 år anbefales fortsat HPV-test som i det nuværende program.
- Det anbefales, at hver region har et internt system, der monitorerer uegnede prøver og melder tilbage til læger med mange uegnede prøver

Nye anbefalinger:

- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft koordinerer en overordnet, national plan for en kontrolleret, differentieret implementering af hr-HPV-screening blandt 30-59-årige, som giver mulighed for sammenligning af cytologi og HPV-screening i en dansk kontekst.
- Differentiering og sammenligning skal ske både nationalt og indenfor hver region, og ingen region må implementere hr-HPV-screening, før den nationale plan foreligger.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder screeningsalgoritmer for cytologiscreening af hhv. 23-29-årige og 30-59-årige kvinder.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder en screeningsalgoritme for hr-HPV-screening af 30-59-årige kvinder. Det bør indgå, at alle hr-HPV positive prøver triageres med cytologi, og at der udføres yderligere triage, hvis cytologiundersøgelsen viser lette celleforandringer (ASCUS eller LSIL).
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test, herunder vurdering af hvilket antal cytologi- hhv. HPV-tests, der mindst bør udføres.
- Det anbefales, at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening gennemgår, hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.
- Det anbefales, at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke kvalitetskrav der skal stilles til HPV-tests for at de må anvendes i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram.

Anbefalinger for organisering (kapitel 8):

- Det anbefales, at Danske Regioner etablerer en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, hvortil der udpeges regionale og faglige medlemmer, med den opgave at sikre, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft inddrager relevant og bred faglig ekspertise i sin opgavevaretagelse ved efter behov at nedsætte fagudvalg under styregruppen.
- Det anbefales, at den enkelte region iværksætter tiltag med henblik på at sikre alle kvinders mulighed for deltagelse i programmet. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bør også have fokus herpå i sit arbejde.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening sikrer, at der foreligger en national skabelon for audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft, og at audit udvides til også at omfatte kvinder over 70 år.
- Det anbefales, at invitation, prøvetagning og svarafgivelse fortsætter med den nuværende organisering, og at alle patologiafdelinger/screeningssekretariater udsender svar direkte til kvinden på screeningsprøver taget i almen praksis, hvis kvinden overfor den prøvetagende læge har givet sin accept heraf.
- Det anbefales, at der sammen med anden påmindelse om deltagelse gives tilbud om selvopsamlet prøve for hr-HPV samt at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder en skabelon for information, invitation og svarbrev til kvinderne herom.
- Det anbefales at patologiafdelingerne sender påmindelse om manglende opfølgning på uegnede eller unormale prøvesvar til den prøvetagende læge og evt. til kvinden selv.

Anbefalinger for informationsmateriale (kapitel 9):

- Det anbefales, at alle regioner udsender enslydende invitations- og svarbreve efter skabeloner, som udarbejdes af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.
- Det anbefales, at invitationsbrevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
- Det anbefales, at invitationsbrevet indeholder en opsummering af informationsmaterialet og oplysning om, hvor der kan findes yderligere.
- Det anbefales, at Sundhedsstyrelsen udarbejder informationsmateriale, som bliver tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
- Det anbefales, at prøvesvar og anbefalinger for opfølgning sendes både til prøvetagende læge og direkte til kvinden fra screeningssekretariatet/patologiafdelingen for prøver taget i almen praksis.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft udarbejder nationale skabeloner for tilbud om selvopsamlede prøver, herunder for invitation, information og svarbrev.

Anbefalinger for monitorering (kapitel 10):

- Det anbefales, at monitoreringen fortsat varetages i regi af DKLS, og at DKLS også fremover udgiver årsrapporter i samme format som hidtil.
- Det anbefales, at den etablerede monitorering og udgivelsen af DKLS' årsrapporter med DKLS-styregruppens kommentarer til resultaterne for de enkelte indikatorer fortsætter, samt

at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og styregruppen for DKLS også fremover vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer.

- Det anbefales, at DKLS i samarbejde med Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening overvejer at indføre supplerende indikatorer med henblik på kvalitetssikring af anvendelse af HPV-tests
- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft fastlægger supplerende indikatorer for den differentierede implementering af HPV-screening, og at disse monitoreres af DKLS og inkluderes i DKLS-årsrapporten
- Det anbefales, at den nationale opfølgning på monitoreringen forankres i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som samarbejder med de regionale aktører om kvalitetssikring af programmet.

Anbefalinger for deltagelse (kapitel 11):

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i de kommende år iværksættes en række tiltag for at øge deltagelsen:

- Alle regioner bør tilbyde mulighed for selvopsamlede prøver til kvinder, der efter invitation og første påmindelse hverken har frameldt sig eller fået taget en prøve. Invitations- og informationsmateriale bør udarbejdes nationalt via Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening. Deltagelse og opfølgning på HPV-positive svar efter selvopsamlet prøve bør monitoreres, f.eks. ved at DKLS inkluderer en indikator herom i sine årsrapporter.
- Hos de praktiserende læger bør afprøves tiltag som f.eks. mulighed for at vælge undersøgers køn, aftenåbning uden tidsbestilling for screening, evt. på skift mellem lægerne i et område.
- Alle regioner bør iværksætte initiativer, der kan lette adgangen til prøvetagning for kvinder, som ønsker at deltage, som f.eks. mobilklinikker
- Det anbefales, at såvel de enkelte regioner som den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening iværksætter yderligere undersøgelser og tiltag der kortlægger og adresserer barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse.
- Det anbefales, at informationsmaterialet og invitationsbreve oversættes til flere sprog.
- Invitationsbreve og informationsmateriale bør foruden muligheden for framelding også oplyse om, hvordan man kan gentilmelde sig.
- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening arbejder på etablering af egentlige beslutningsstøtteværktøjer om til- eller fravalg af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet til brug for interesserede kvinder.
- Det anbefales, at der iværksættes befolkningsrettede eller kampagnebaserede tiltag, der informerer om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet.

2 Main recommendations – summary in English

1.1 Summary

Cervical cancer arises from the cells lining the cervix and the mouth of the womb. The disease may occur at any age, including in younger women. In Denmark there are nearly 400 new cases and approximately 100 cervical cancer deaths every year. At least 99 % of cervical cancer cases are caused by infection with human papillomavirus (HPV) in that persistent HPV infection may lead to the development of cell abnormalities, some of which may develop into cervical cancer. Many countries have introduced screening programmes with the intention of identifying and treating the more severe cases of cell abnormalities to prevent them from developing into cervical cancer. HPV infection may furthermore be prevented by vaccination. The available HPV vaccines protect against the HPV types that cause 70-90 % of all cervical cancer cases.

In Denmark, cervical cancer screening was introduced in a number of municipalities and counties in the 1960s. Since 2007, the Danish Health Authority has published national recommendations for cervical cancer screening, and today a national screening programme is covering women between 23 and 64 years of age. The recommendations were last updated in 2012, and new knowledge has since become available on the use of HPV testing as the primary screening test. Several countries are considering or have already decided to introduce HPV testing into their screening programmes. One of the aims of updating the current recommendations has therefore been to review the evidence base for the use of HPV tests in cervical cancer screening and to assess whether HPV testing should be recommended as the primary screening test in Denmark. Based on a systematic review of the available evidence, the Danish Health Authority assessed that both cytology and HPV screening are efficient methods to prevent cervical cancer. HPV screening is likely to prevent more cases of cervical cancer, but probably at the cost of more women being referred for further assessment of or treatment for cell abnormalities that would not have caused cancer. Based on the available evidence, it has not been possible to quantify benefits and harms of HPV vs. cytology screening in a Danish screening context. Nor has it been possible to determine which screening programme design that achieves the best balance between beneficial and harmful effects, e.g. how HPV positive screening tests should be further tested to avoid referral of too many women for further assessment and/or treatment. The Danish Health Authority therefore recommends that both of the testing methods are made available in the screening programme, and that they are rolled out in the regions in a way that enables the monitoring of the beneficial and harmful effects of both cytology and HPV screening. These recommendations appear in Chapter 7 along with recommendations for quality assurance of both screening methods.

Another aim has been to update the recommendations with new initiatives to ensure that women who wish to participate in the screening programme are given the possibility to attend. 25 % of women do not attend screening, and these women account for almost half of all cervical cancer cases. Participation in the screening programme should be based on an informed choice of the woman, however evidence shows that non-attendance is not always the result of a deliberate decision to opt out of screening. Therefore, recommendations regarding information material for women (Chapter 9) as well as initiatives for ensuring participation (Chapter 11) are included in the new recommendations.

In order to support the implementation of the screening programme and to ensure national coordination and consistency, it is recommended that a National Steering Group for Cervical Cancer Screening is established under the regions (Chapter 8). The monitoring of the screening programme, that is already undertaken by the Danish Quality Database for Cervical Cancer Screening (DKLS) should continue. The DKLS steering group should work in joint collaboration with the newly established National Steering Group for Cervical Cancer Screening to assess whether any of the current monitoring indicators need to be replaced or if new indicators are needed (Chapter 10).

Ethical aspects of cervical cancer screening are also explored (Chapter 13), as are the expected resource implications of the proposed revisions to the programme (Chapter 12). The final chapter highlights several aspects, such as future demographic changes and scientific developments that may necessitate further updates to the screening programme, including the incidence of cervical cancer among older women and screening of HPV vaccinated women (Chapter 14).

1.2 Overview of recommendations

The recommendations are described in detail in the individual chapters and summarised below.

Recommendations for testing methods (Chapter 7):

Current recommendations ⁽¹⁾ from 2012 that are maintained in the new recommendations:

- Primary screening with cytology testing should be performed with liquid-based technique rather than the conventional smear test, and the test result should be reported according to the Bethesda classification.
- Women aged 23-29 years should be offered cervical cytology testing every three years according to the current guidelines.
- Women aged 60-64 years should be offered HPV testing as in the current programme.
- It is recommended that every region has an internal system that monitors inadequate samples and provides feedback to doctors with many inadequate samples.

New recommendations:

- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening is to coordinate an overall national plan for a controlled, differentiated implementation of HPV screening among women aged 30-59 years to enable a comparison of cytology and HPV screening in a Danish context.
- Differentiation and comparison of the two screening methods are to take place both at the national level and within each region.
- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening must prepare screening algorithms for cytology screening of women aged 23-29 years and women aged 30-59 years, respectively.
- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening should prepare a screening algorithm for HPV screening of women aged 30-59 years. This should include triage with cytology on all positive HPV tests and additional triage if the cytology examination shows low grade cell abnormalities (ASCUS or LSIL).
- It is recommended that the National Steering Group for Cervical Cancer Screening lays down national guidelines on the quality assurance of both cytology tests and HPV tests, also

including an assessment of the minimum number of cytology and HPV tests to be performed.

- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening should investigate how to best maintain competences and quality assurance within cytology examination in the future.
- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening must define which quality requirements should apply to HPV tests eligible for use in the Danish cervical cancer screening programme.

Recommendations for organisation (Chapter 8):

- It is recommended that the Danish Regions establishes a National Steering Group for Cervical Cancer Screening, to which regional and specialist members are appointed. The Groups main task is to ensure a consistent and coordinated implementation of the Danish Health Authority's national recommendations for the cervical cancer screening programme across all regions.
- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening should engage relevant and wide-ranging specialist expertise to carry out its tasks, for example through the establishment of ad hoc specialist committees to address specific issues.
- It is recommended that each region should launch initiatives that ensure that all women are offered the possibility to attend screening. This should also be a focus point of the National Steering Group for Cervical Cancer Screening.
- It is recommended that the National Steering Group for Cervical Cancer Screening ensures the availability of a national template for audit of new cases of cervical cancer and to extend the audit to cover also women older than 70 years.
- Invitation to screening, organisation of sample collection and communication of results should remain unchanged. All pathology departments/screening secretariats should send a copy of the results of the screening tests taken at the general practitioner (GP) directly to the woman herself, provided that the woman has given her consent.
- The second reminder for cervical cancer screening should include an offer for self-sampling to test for high-risk HPV infection. The National Steering Group for Cervical Cancer Screening should develop templates for information, invitation and test result letters to be used in this regard.
- In case of a missing follow-up test on inadequate or abnormal test results, it is recommended that pathology departments send reminders to the sampling doctor and possibly to the woman herself.

Recommendations for information material (Chapter 9)

- It is recommended that all regions send out identical invitation and test result letters based on templates prepared by the National Steering Group for Cervical Cancer Screening.
- The invitation letters must be sent by digital post and should include links to information material on the website of the Danish Health Authority.
- The invitation letter should summarise the information material and advise where to find further information.
- The Danish Health Authority should prepare information material for publication on the website of the Danish Health Authority.
- It is recommended that test results and follow-up recommendations are sent both to the sampling doctor and to the woman directly from the screening secretariat/pathology department in case of samples taken at the GP.

- It is recommended that the National Steering Group for Cervical Cancer Screening prepares national templates for self-sampling offers, including invitation, information and test result letter.

Recommendations for monitoring (Chapter 10):

- The monitoring of the screening programme should continue to be undertaken by DKLS, and DKLS should continue to publish annual reports in the same format as previously.
- The annual reports should include comments on the results of the individual indicators from the DKLS steering group. The National Steering Group for Cervical Cancer Screening and DKLS steering group should continue to assess if there is reason to replace or add indicators.
- It is recommended that DKLS, in collaboration with the National Steering Group for Cervical Cancer Screening, considers introducing supplementary indicators to contribute to the quality assurance of the use of HPV testing.
- The National Steering Group for Cervical Cancer Screening should establish supplementary indicators for the differentiated implementation of HPV screening, to be monitored by DKLS and included in the DKLS annual reports.
- It is recommended that the national follow-up on the monitoring is organised under the National Steering Group for Cervical Cancer Screening, which collaborates with the regional operators on the quality assurance of the programme.

Recommendations for participation (Chapter 11):

The Danish Health Authority recommends that a number of initiatives are launched over the coming years to increase participation in the screening programme:

- Every region should offer the possibility of self-sampling to women who have neither opted out nor gone for their test after receiving the invitation and the first reminder letter. The invitation and information material should be prepared by the National Steering Group for Cervical Cancer Screening. Participation and follow-up on HPV positive test results after self-sampling should be monitored, e.g. by DKLS including an indicator thereon in its annual report.
- Initiatives should be considered in GP practices, such as the possibility of choosing the gender of the examiner, after hours screening without an appointment, possibly on a rotational basis between the doctors in the area.
- All regions should launch initiatives that can facilitate access for women who want to participate, such as mobile clinics.
- It is recommended that the individual regions as well as the National Steering Group for Cervical Cancer Screening carry out further investigations and take measures to identify and address the barriers characteristic of the groups with the lowest participation rates.
- It is recommended that the information material and invitation letters are translated into several languages.
- Information letters and information material should inform the recipients about the possibility of opting out of the programme and how to opt back in.
- It is recommended that the National Steering Group for Cervical Cancer Screening should work to establish practical decision-making tools for opting in or opting out of the cervical cancer screening programme that interested women can use.

- It is recommended to launch population-targeted or campaign-based initiatives to raise awareness of the cervical cancer screening programme.

3 Arbejdsgruppens kommissorium

Arbejdsgruppen arbejdede ud fra et kommissorium, som kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~/_media/BA957BC60DD34C4AA3B3F4047202BBAB.ashx

4 Arbejdsgruppens sammensætning

	Organisation	Repræsentant
1.	Sundhedsstyrelsen	Marlene Øhrberg Krag , formand for arbejdsgruppen
2.	Dansk Cytologiforening	Susanne Nielsen , bioanalytiker Teamleder og fagspecialist i cytologi Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, afsnit Næstved
3.	Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft (DKLS)	Marianne Waldstrøm , formand i DKLS, Ledende overlæge Klinisk patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt
4.	Dansk Patologiselskab	Reza Serizawa , speciallæge i patologi, ph.d., overlæge Patologiafdelingen, Hvidovre
5.	Dansk Selskab for Almen Medicin	John Brodersen , professor, ph.d., speciallæge i almen medicin Afdeling for Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet og Center for Forskning & Uddannelse i Almen Medicin Forskningsenheden for Almen Praksis, Region Sjælland
6.	Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi	Inge Panum , Overlæge, ph.d., MPA Klinisk Mikrobiologi, Hvidovre Hospital
7.	Dansk Selskab for Obstetrik og gynækologi	Jan Blaakær , professor, overlæge, dr. med., Gynækologisk obstetrisk afdeling, Odense Universitets Hospital
8.	Danske Patienter	Til 1/8 2017: Ulla Axelsen , overlæge og projektchef Kræftens Bekæmpelse Fra 1/8 2017: Ann-Britt Kvernød , antropolog, projektleder Kræftens Bekæmpelse, Forebyggelse & Oplysning
9.	Danske Regioner	Til 1/8 2017: Natacha Jensen , konsulent Danske Regioner Fra 1/8 2017: Line Møller Rasmussen , konsulent Danske Regioner
10.	Danske Regioner/Region Hovedstaden	Jesper Bonde , PhD, dipl.med.sci, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital
11.	Danske Regioner/Region Midtjylland	Berit Andersen , Ledende overlæge, ph.d., professor. Afdeling for Folkeundersøgelser Region Midtjylland
12.	Danske Regioner/Region Nordjylland	Erik Søgaard-Andersen , Specialeansvarlig overlæge, dr.med. Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
13.	Danske Regioner/Region Sjælland	Lise Grupe Larsen , Afsnitsansvarlig overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, afsnit Næstved

14.	Danske Regioner/Region Syddanmark	Dorthe Ørnskov , Molekylærbiolog, ph.d. Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt
15.	Fagligt Selskab for Konsultations- og infirmerisygeplejersker	Betina Vølund , Konsultationssygeplejerske i almen praksis
16.	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Elsebeth Lyng , professor Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
17.	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Kresten R. Petersen , Overlæge, dr. med., Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Herlev Hospital. Sundhedsstyrelsens sagkyndige i gynækologi og obstetrik
18.	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Hanne Nørgaard Heje , Praktiserende læge, ph.d.
Sekretariatsgruppe, Sundhedsstyrelsen:		
19.	Gry St-Martin	
20.	Ane Just Ohrt (til 31/8 2017)	
21.	Cecilie Olivia Andersen (fra 1/6 2017)	
22.	Alma Jensen (til 1/6 2017)	
23.	Kristoffer Lande Andersen	
24.	Henriette Edemann Callesen	
25.	Jeppe Schroll (fag- og metodekonsulent)	
26.	Kirsten Birkefoss (søgespecialist)	

5 Indledning

Mindst 99 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft forårsages af en infektion med human papillomavirus (HPV). HPV kan forårsage celleforandringer i livmoderslimhinden, og disse celleforandringer videreudvikler sig i nogle tilfælde til kræft. Livmoderhalskræft kan forebygges både ved vaccination mod HPV og ved behandling af celleforandringer. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefaler, at alle lande indfører screeningsprogrammer og om muligt også HPV-vaccination⁽²⁾. I Danmark er begge implementeret. Der findes et systematisk screeningstilbud til kvinder mellem 23 og 64 år, som har været landsdækkende siden 2006. HPV-vaccination til alle piger er en del af børnevaccinationsprogrammet⁽³⁾. Screeningsprogrammet, som gradvist er indført og udvidet siden 1960'erne, har medført et fald i forekomsten og dødeligheden af livmoderhalskræft i Danmark. Der diagnosticeres knap 400 nye tilfælde om året, og ca. 100 kvinder dør årligt af sygdommen her i landet^(4,5).

Sundhedsstyrelsen udgiver nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, som dels skal sikre kvaliteten og berettigelsen af programmet, dels sikre et ensartet tilbud på tværs af landet. Endvidere skal anbefalingerne sikre en rimelig balance mellem fordele og ulemper i programmet⁽⁶⁾, idet livmoderhalskræftscreening, som alle screeningsprogrammer, kan være forbundet med risiko for f.eks. overdiagnostik og overbehandling. Sundhedsstyrelsen er ansvarlig for, at anbefalingerne opdateres med passende mellemrum. Regionerne er ansvarlige for implementering og gennemførelse af screeningprogrammet, herunder at screeningen lever op til de nationale anbefalinger.

Anbefalingerne blev senest opdateret i 2012. Siden da er der kommet ny viden og erfaring samt nye europæiske anbefalinger for testmetoder, herunder især muligheden for og perspektiverne i at undersøge for HPV-infektion som led i screeningen. Samtidig har de første årgange, som blev omfattet af tilbuddet om HPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet, nået en alder, hvor de begynder at indgå i screeningsprogrammet. Sundhedsstyrelsen har derfor fundet anledning til at opdatere anbefalingerne, hvilket er gjort i regi af Kræftplan IV.

Til at understøtte og kvalitetssikre opdateringen af anbefalingerne har Sundhedsstyrelsen nedsat en arbejdsgruppe med eksterne eksperter og repræsentanter for relevante aktører. Sundhedsstyrelsen har i arbejdet anvendt GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) til systematisk evidensgennemgang på en række af anbefalingernes områder¹.

¹ GRADE-metoden forklares i bilag 5

6 Kort om livmoderhalskræft

Dette kapitel indeholder en kortfattet gennemgang af kliniske og epidemiologiske forhold for livmoderhalskræft. Også principperne i forebyggelse af sygdommen (vaccination og screening) gennemgås, da disse danner baggrunden for de anbefalinger, der præsenteres i de følgende kapitler. For uddybende information henvises til referencelisten og til den specialiserede faglitteratur.

6.1 Epidemiologi

I tiårsperioden 2006-2015 fik gennemsnitligt 376 kvinder årligt konstateret livmoderhalskræft i Danmark. I samme periode var der i gennemsnit 104 dødsfald af sygdommen om året^(4,5). Til sammenligning var der mere end 900 nye tilfælde om året, da forekomsten toppede i midten af 1960'erne⁽⁷⁾. Livmoderhalskræft kan opstå i alle aldersgrupper, om end sygdommen er meget sjælden før 25-års alderen. Næsten halvdelen (45 %) af alle de kvinder, der fik påvist livmoderhalskræft i perioden 2006-2015, var under 45 år^(4,5). Blandt kvinder i screeningsalderen forekommer 45 % af kræfttilfældene blandt de kvinder, der ikke har taget imod tilbuddet om screening⁽⁸⁾.

Figur 6.1 viser udviklingen i incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark fra 1943-2014. Det fremgår af figuren, at incidensen faldt betydeligt frem til omkring år 2000, hvorefter den har været stagnerende, mens faldet i dødeligheden er fortsat frem til omkring år 2010.

Livstidsrisikoen for livmoderhalskræft steg i de første årtier efter anden verdenskrig og nåede 3,5 % midt i 1960'erne, hvor forekomsten var på sit højeste. Herefter faldt den til sit nuværende niveau på ca. 1 % (fig. 6.2). Livstidsrisikoen for at dø af livmoderhalskræft har vist en lignende udvikling og er nu på ca. 0,3 %.

Figur 6.3 viser den aldersspecifikke incidens (antal nye tilfælde pr. 100.000 kvinder pr. år) og dødelighed for livmoderhalskræft i Danmark som et gennemsnit for perioden 2010 - 2014. Tallene i graferne er beregnet på baggrund af den samlede population af kvinder i hver aldersgruppe, men det er kun kvinder, der stadig har livmoderhalsen i behold, der er i risiko for livmoderhalskræft. Hvis man tager højde herfor, er incidensen højere end vist i figur 6.3. Det er den især for de ældre kvinder, idet andelen, som har fået fjernet livmoderen, er højere jo ældre kvinderne er⁽⁹⁾.

Incidensen er højest hos kvinder i 30-45-års alderen og kvinder over 70 år. En publikation fra 2017⁽¹⁰⁾ gennemgår risikoen for livmoderhalskræft fordelt på fødselsårgange i fire nordiske lande. Heri vises, at alle fødselskohorter har et forløb, hvor incidensen af livmoderhalskræft er højest i 35-45-års alderen og falder derefter. At kurven i figur 6.3 har to incidens-toppe, er således ikke udtryk for sygdommens naturhistorie, men med stor sandsynlighed et udtryk for at de kvinder, som i dag er i de ældre aldersgrupper, tilhører fødselsårgange, som har haft en høj incidens af livmoderhalskræft livet igennem. Disse fødselsårgange har desuden ikke været screenet i samme omfang som de senere fødselsårgange, da screeningsprogrammet for livmoderhalskræft kun har været fuldt implementeret i ca. 10 år.

Tilsvarende viser figur 6.4, at faldet i livmoderhalskræftforekomsten over tid er mindre blandt de 70+-årige. På den baggrund blev det som led i kræftplan IV 2016 besluttet at give kvinder

født før 1948 et engangstilbud om undersøgelse for HPV-infektion i livmoderhalsen, hvilket regionerne satte i værk i 2017⁽¹¹⁾.

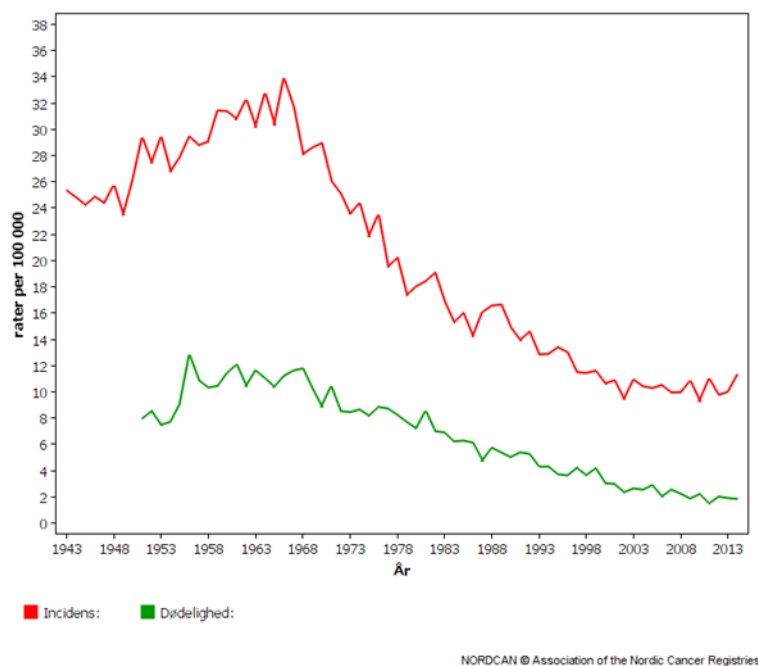
De fødselsårsgange, som kommer til at udgøre de 70+ årige fremover, har haft en lavere incidens af livmoderhalskræft livet igennem end de tidligere fødselsårsgange og vil desuden være screenet siden ungdommen. Det forventes derfor, at den høje incidens blandt ældre kvinder er et forbigående fænomen (se også afsnit 14.3.1).

Blandt de nordiske lande har Danmark og Norge flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft i forhold til befolkningens størrelse og alderssammensætning. Tabel 6.1 viser den gennemsnitlige årlige incidens per 100.000 kvinder i forskellige aldersgrupper i de nordiske lande. I alle landene varierer forekomsten med alder, svarende til det ovenfor beskrevne. Der er dog nogen variation pga. forskellig risiko for livmoderhalskræft før indførelse af screening og pga. forskelle i, hvornår screening blev indført i de enkelte lande.

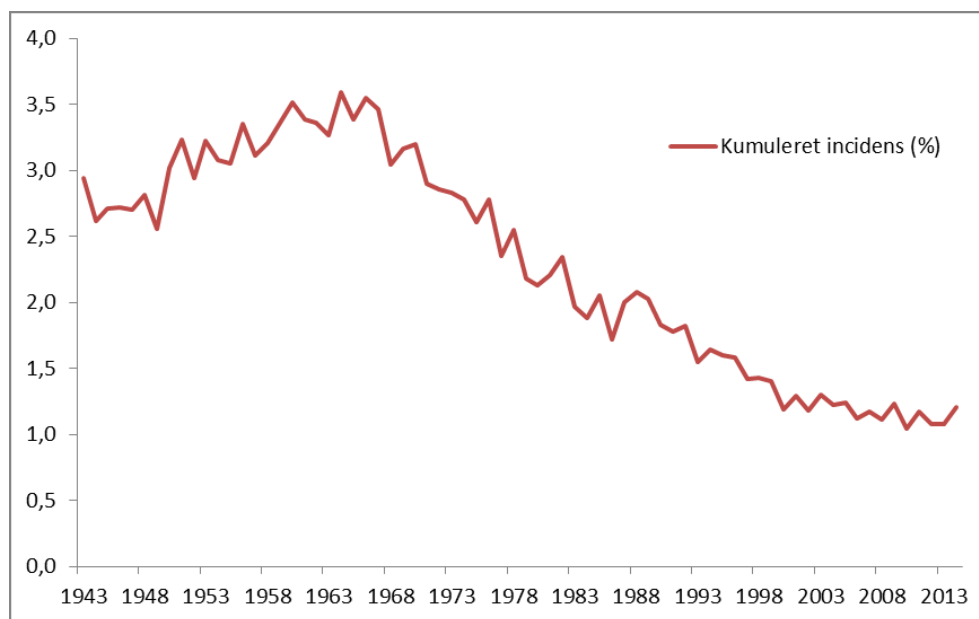
Årlig incidens pr 100.000 ¹ , gennemsnit 2010-14, for de nordiske lande. Kilde NORDCAN							
	Alle al- dre	20-24 år	25-29 år	30-59 år	60-64 år	65-69 år	70+ år
Danmark	10,2	4,4	14,6	21,4	15,3	12,1	17,2
Norge	9,7	2,5	13,7	23,0	13,8	13,9	13,9
Island	8,0	5,1	16,0	11,0	9,9	6,2	8,3
Sverige	7,5	3,3	11,0	18,4	10,2	9,3	13,7
Finland	4,3	2,4	5,0	10,1	4,6	6,9	8,3
¹ Aldersstandardiseret til World Standard Population, ikke korregeret for hysterektomifrekvens							

Tabel 6.1 Livmoderhalskræftforekomst i Norden

Danmark
Livmoderhals
ASR (W) alder 0-85+

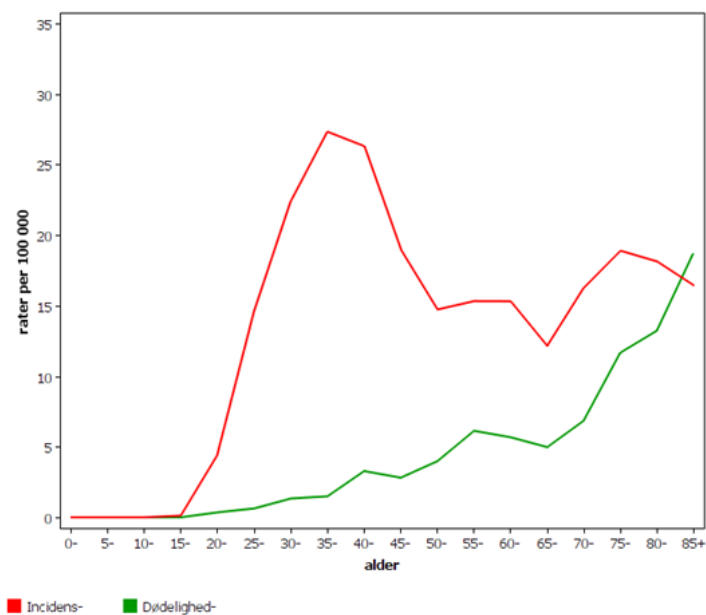


Figur 6.1 Incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark 1943-2014 (Aldersstandardiseret rate, World Standard Population) Data fra NORDCAN.



Figur 6.2 Kumuleret incidens af livmoderhalskræft (livstidsrisiko for at få livmoderhalskræft) i Danmark 1943-2014. Data fra NORDCAN.

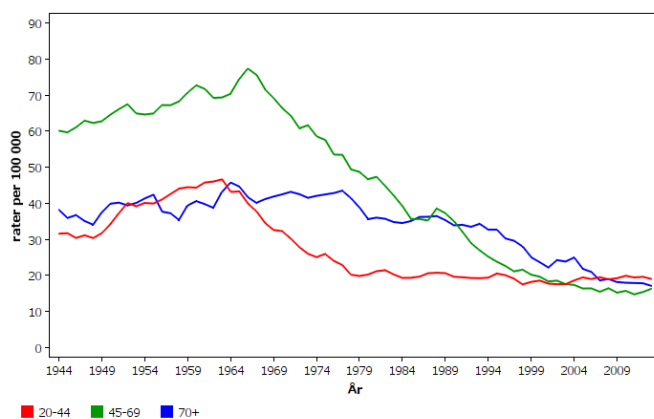
Danmark (2010-2014)
Livmoderhals



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (3.5.2017)

Figur 6.3 Gennemsnitlig årlig aldersspecifik incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark 2010-14. Data fra NORDCAN.

Incidens: Danmark
Livmoderhals



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (12.4.2017)

Fig. 6.4 Aldersspecifik incidens af livmoderhalskræft i Danmark 1944-2014 for forskellige aldersgrupper. Data fra NORDCAN.

6.2 HPV som årsag til livmoderhalskræft

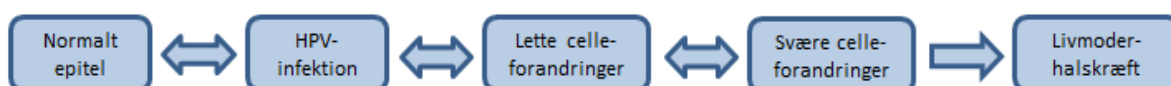
Mindst 99 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft forekommer blandt kvinder med persisterende infektion med HPV. HPV findes i ca. 200 forskellige genotyper, hvoraf 40 kan inficere anogenitalregionen (dvs. området omkring endetarmen og kønsdelene). Tretten genotyper anses for at være onkogene (dvs. kræftfremkaldende) og betegnes høj-risiko-typer (hr-HPV). To genotyper, 16 og 18, er tilsammen skyld i omkring 70 % af alle livmoderhalskræfttilfælde⁽²⁾. I de sjældne tilfælde, hvor der ikke påvises HPV-infektion ved livmoderhalskræft, har undersøgelser vist, at det oftest skyldes at det rent teknisk ikke var muligt at påvise virus ved laboratorieundersøgelse, eller at kræften ikke udgik fra livmoderhalsens celler⁽¹²⁾. Kondylomer (kønsvorter) forårsages også af HPV, men af andre typer (langt overvejende type 6 og 11) end dem, som giver kræft.

Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er omkring 80 % for seksuelt aktive kvinder. I de fleste tilfælde sker smitten indenfor få år efter seksuel debut, men den kan også ske senere i livet. Nogle får mere end en infektion gennem livet. Prævalensen af HPV-infektion er højest hos yngre kvinder lige efter den seksuelle debut og falder med stigende alder. En undersøgelse af kvinder i Storkøbenhavn har vist, at prævalensen af infektion med hr-HPV var ca. 20 % blandt kvinder i de aldersgrupper, der omfattes af screeningsprogrammet. Prævalensen faldt med alderen fra ca. 40 % hos 23-29-årige til 6-10 % hos 60-65-årige⁽¹³⁾.

HPV overføres ved intim kontakt mellem hud eller slimhinder i genitalområdet. Samleje er ikke en forudsætning for smitte, og kondom yder ikke fuld beskyttelse, da virus også kan sidde på huden omkring kønsorganerne. I livmoderhalsen inficerer HPV de basale celler i overfladeepitelet, og virus opformerer sig, mens cellen modnes op gennem epitelet. De celler, som afstødes fra overfladen, er derfor fyldt med virus. I langt de fleste tilfælde (ca. 90 %) forsvinder infektionen igen inden for 6-24 måneder, men hos nogle kvinder persisterer den⁽¹⁴⁾. Persisterende infektion med en hr-HPV-type kan medføre celleforandringer, som hos nogle kvinder udvikler sig til kræft. Hos andre kvinder forsvinder celleforandringerne igen af sig selv. Sygdomsudviklingen fra smitte med hr-HPV til kræft tager mange år (op til 15-20 år) hos kvinder med et normalt immunforsvar.

6.3 Celleforandringer

Celleforandringer begynder oftest omkring livmodermunden og breder sig derfra. De inddeles efter sværhedsgrad, se figur 6.5. Lette celleforandringer udvikler sig sjældent til kræft, hvorimod ca. 30 % af de sværeste bliver til kræft i løbet af en årrække. Alle celleforandringer kan helbredes spontant eller gå tilbage til et lavere stadium (regrediere). Udvikles livmoderhalskræft, er der imidlertid ikke mulighed for, at sygdommen kan regrediere.



Figur 6.5 Trin i udvikling af livmoderhalskræft.

Svære celleforandringer behandles med en såkaldt kegleoperation (conisatio), hvor der fjernes et kegleformet stykke af livmoderhalsen ved overgangen mellem slimhinden i livmoderhalsen og livmodermunden. En følge af dette indgreb er en øget risiko for at føde for tidligt. Risikoen varierer for forskellige operationsmetoder og er tillige afhængig af keglens højde. Endvidere

kan der efter kegleoperation opstå blødning (ca. 5 %), infektion (ca. 1-14 %) og forsnævring af livmoderhalsen (ca. 1,5 %).

De lette celleforandringer, der ofte helbredes spontant, opereres ikke, men følges klinisk med kontrolprøver⁽¹⁵⁾.

6.4 Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft inddeles i fire kliniske stadier: I, II, III og IV. Behandlingen og chancen for overlevelse afhænger af stadiet, og prognosen er bedre jo lavere stadium, sygdommen diagnosticeres i. Imidlertid er livmoderhalskræft ofte først symptomgivende i de mere fremskredne stadier. Symptomerne kan omfatte blødningsforstyrrelser, kontaktblødning, udflåd, træthed, vægttab og appetitløshed, samt smerter i underlivet, ryggen eller benene.

Stadium I er det mindst fremskredne, og behandlingen i dette stadium vil oftest være fjernelse af livmoderen, men nogle gange kan en kegleoperation være nok. Stadium II, hvor sygdommen har bredt sig uden for livmoderhalsen, behandles i nogle tilfælde med operation, hvor man fjerner livmoderen, det øverste stykke af skeden og lymfeknuder i bækkenet. I andre tilfælde behandles med strålebehandling. Hos nogle yngre kvinder med kræftknuder under to cm kan man lave en fertilitetsbevarende operation.

Kvinder med livmoderhalskræft i stadium III eller IV, hvor sygdommen har bredt sig yderligere, vil blive behandlet med stråle- og kemoterapi. Efter strålebehandlingen kan kvinderne på længere sigt få en del bivirkninger. Både blære- og tarmfunktion kan blive påvirket såvel som kvindens kønsorganer og seksualliv. Strålebehandling kan også påvirke æggestokkene, så kvinder, der endnu ikke er kommet i overgangsalderen, kommer i overgangsalderen. Kemoterapi kan også give bivirkninger på både kort og længere sigt.

Den hyppigste kræftform er det planocellulære karcinom, der udgør ca. 77 % af alle tilfældene. Ca. 18 % er af typen adenokarcinom. Resten er andre sjældnere kræftformer.

Den samlede femårsoverlevelse efter livmoderhalskræft er 73 %, men afhænger af stadiet og varierer fra 92 % i stadium I til 11 % i stadium IV⁽¹⁶⁾. 80-95 % af kvinder i stadium I og II og ca. 60 % af kvinder i stadium III kan helbredes med de beskrevne behandlinger⁽¹⁷⁾.

6.5 Forebyggelse

6.5.1 Forebyggelse gennem screeningsprogrammet

Screening for livmoderhalskræft sigter mod at opdage celleforandringer, så de kan fjernes inden de udvikler sig til kræft. Både HPV-smitte og efterfølgende kræftudvikling kan ske livet igennem, og screeningsundersøgelsen gentages derfor med regelmæssige mellemrum.

WHO anbefaler, at alle lande har et screeningsprogram til forebyggelse og tidlig opsporing af livmoderhalskræft. I Danmark blev undersøgelse for celleforandringer taget i brug på gynækologiske afdelinger 1950'erne. I 1962 indførte Frederiksberg Kommune som den første i landet et befolkningsbaseret program, og i de følgende årtier fik flere amter lignende tilbud, hvilket blev støttet af Sundhedsstyrelsen med redegørelsen "Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft" fra 1986. I 2006 havde alle amter indført screening i aldersgruppen 23-59 år som an-

befalet af Sundhedsstyrelsen, men en rapport fra 2005 påviste stor variation i tilbuddet fra amt til amt. Derfor udgav Sundhedsstyrelsen i 2007 nationale anbefalinger for programmet, som efterfølgende blev opdateret i 2012.

Screeningsprogrammets udformning i Danmark pr. 2018 er vist i bilag 2, og de nye anbefalinger for programmet findes i kapitel 7-10.

6.5.2 HPV-vaccination

I 2006 blev de første vacciner mod HPV markedsført. I Danmark blev HPV-vaccination indført i børnevaccinationsprogrammet i januar 2009. Endvidere har der været midlertidige vaccinationstilbud, som rettede sig mod fødselsårgangene 1985-95⁽¹⁸⁾. De hidtil anvendte vacciner beskytter mod type 16 og 18, som tilsammen forårsager ca. 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft. I efteråret 2017 overgik børnevaccinationsprogrammet til en nonavalent (dvs. omfattende 9 typer) HPV-vaccine, som yder beskyttelse mod 7 HPV-typer, som tilsammen forårsager ca. 90 % af tilfældene af livmoderhalskræft, samt mod 2 typer, der forårsager kønsvorter.

Der kan ikke påregnes fuldstændig beskyttelse, hvis kvinden allerede er inficeret med HPV på vaccinationstidspunktet. Derfor anbefales det, at piger bliver vaccineret før seksuel debut, og vaccinen ligger ved 12 års-alderen i børnevaccinationsprogrammet. Nogle af de kvinder, der er vaccineret i Danmark, især dem der er vaccineret i de midlertidige tilbud eller udenfor børnevaccinationsprogrammet, er dog først vaccineret efter seksuel debut.

Udover beskyttelsen mod livmoderhalskræft, forventes vaccinationsprogrammet også at resultere i færre tilfælde af HPV-inducerede celleforandringer. Vaccinen kan derfor også forventes at medføre, at færre kvinder skal i opfølgningsforløb pga. celleforandringer, og at færre får brug for kegleoperation.

7 Testmetoder og screening

Celleforandringer, som kan være kræftforstadier, kan påvises ved mikroskopiundersøgelse af en celleprøve fra livmoderhalsen (cytologisk undersøgelse). På den baggrund har mange lande indført screeningsprogrammer for livmoderhalskræft, hvor kvinder inviteres til at få taget celleprøver med regelmæssige mellemrum. Den cytologiske undersøgelse har dog en række begrænsninger. På den ene side kan en kvinde godt have kræftforstadier på livmoderhalsen, selvom der ikke ses celleforandringer i de celler, som bliver udtaget ved prøven. Og på den anden side kan testen påvise celleforandringer, som aldrig vil udvikle sig til kræft, da man på den cytologiske undersøgelse ikke kan se forskel på de forandringer, der bliver til kræft, og dem, der ikke gør. Der er således på den ene side risiko for at gå glip af muligheden for at forebygge kræft, og på den anden side risiko for at behandle betydningsløse celleforandringer med kegleoperation, som kan medføre komplikationer, jf. kapitel 6.

Opdagelsen af, at livmoderhalskræft forårsages af vedvarende infektion med hr-HPV, affødte interesse for, om undersøgelse for hr-HPV kan anvendes i screeningsøjemed, idet der er udviklet metoder til at påvise hr-HPV i materiale fra livmoderhalsen. Imidlertid er HPV-infektion meget hyppig, som beskrevet i kapitel 6, og kun en mindre del af de kvinder, der får en hr-HPV-infektion, ender med at få kræft. Også kvinder, som ikke har celleforandringer, men 'kun' en hr-HPV-infektion, vil få et positivt testresultat, hvilket især har betydning i de yngre aldersgrupper, hvor der forekommer mange forbigående HPV-infektioner.

Det er uhensigtsmæssigt at påvise alle tilfælde af HPV-infektion og/eller alle lettere tilfælde af celleforandringer, da ikke alle udvikles til kræftsygdom. Den ideelle screeningsmetode ville være en, der kunne adskille de tilfælde af celleforandringer, der ubehandlet udvikler sig til kræft, fra de tilfælde, der ikke bliver til kræft. En sådan screeningstest findes desværre ikke, men ved videre undersøgelse af de positive prøver, kan man søge at identificere kvinder, der har størst risiko for at have eller udvikle svære celleforandringer, således at disse kan henvises til nærmere udredning eller behandling. Denne proces kaldes triagering og beskrives nærmere i afsnit 7.5.

I Danmark anvendes i øjeblikket cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen som primær screeningsmetode for kvinder under 60 år. For kvinder i alderen 60-64 år anvendes undersøgelse for hr-HPV. Begge undersøgelser kan foretages på det samme prøvemateriale fra livmoderhalsen.

Et væsentligt formål med denne opdatering af de danske anbefalinger for livmoderhalskræft har været at gennemgå evidensen vedrørende hr-HPV-screening og tage stilling til, om hr-HPV-test som primær screeningstest skal anbefales i Danmark, samt i hvilke aldersgrupper og med hvilke screeningsintervaller, det i givet fald vil være relevant.

7.1 Internationale guidelines

I 2008 udkom 2. udgave af de europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af livmoderhalskræftscreening⁽¹⁹⁾, og i 2015 blev retningslinjerne suppleret med tre bilag, som gennemgår ny evidens, blandt andet om hr-HPV-test i screeningsprogrammer⁽²⁰⁾. I dette supplement fra 2015 fastslås, at både cytologisk undersøgelse og hr-HPV-test er evidensbaserede screeningstests, der opfylder de europæiske anbefalinger for kræftscreening, forudsat at der anvendes validerede

tests og at implementeringen sker i overensstemmelse med retningslinjerne fra 2008 og supplementet fra 2015.

Der foreligger flere internationale studier, der sammenligner effekten af screening med de to metoder, og flere lande er overgået til hr-HPV-test som primær screening eller overvejer at gøre det. Blandt andet er Holland og Australien⁽²¹⁾ overgået fra cytologiscreening til primær HPV-screening i 2017. I Storbritannien anbefalede National Screening Committee i 2016 at implementere primær hr-HPV-screening i det nationale livmoderhalskræftscreeningsprogram⁽²²⁾. Socialstyrelsen i Sverige har udgivet en national anbefaling om at bruge hr-HPV-test som primær screeningstest i det svenske livmoderhalskræftscreeningsprogram⁽²³⁾. New Zealand planlægger overgang til primær HPV-screening i 2018⁽²⁴⁾. I Norge indførtes i 2015 HPV-baseret screening til halvdelen af kvinderne i fire af landets 19 fylker⁽²⁵⁾, og i 2017 blev det besluttet at indføre hr-HPV-screening til alle kvinder mellem 34 og 69 år i hele Norge⁽²⁶⁾.

7.2 Indikation for prøver fra livmoderhalsen

Undersøgelser af prøver fra livmoderhalsen med cytologitest og/eller test for hr-HPV anvendes dels i screeningsøjemed som beskrevet ovenfor, dels som led i opfølgning efter behandling. Tests med henblik på kræftscreening bør ikke tages med kortere intervaller end anbefalet i screeningsprogrammet eller uden for de angivne indikationer, da dette ikke øger udbyttet, men blot fordyrer screeningen og blandt andet kan føre til forøgede problemer med overdiagnostik. Derimod kan en undersøgelse af kvinder, der ikke er blevet screenet i programmet, eller hvis seneste screeningsundersøgelse ligger længere tilbage end det anbefalede interval, medvirke til at forbedre dækningen, også selvom det ikke sker på foranledning af en invitation⁽²⁷⁾. Læger og sygeplejersker i almen praksis og gynækologiske afdelinger/speciallægepraksis bør overveje at drøfte patienternes deltagelse i screeningsprogrammet sammen med deres patienter. En sådan dialog kan understøtte det informerede valg og give mulighed for at udtage en celleprøve i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse af anden årsag, hvis kvinden ønsker dette. Dette kunne understøttes, hvis der etableres mulighed for, at kvinder og praktiserende læger kan tilgå oplysninger om kvinders screeningshistorik og til-/frameldingsstatus til screeningsprogrammet, jf. anbefalingerne i kapitel 11.

Ved symptomer fra underlivet, som giver mistanke om kræft, eller synlige forandringer på livmoderhalsen skal kvinden henvises direkte til gynækologisk afdeling/speciallægepraksis med henblik på videre udredning. I denne situation er en prøve fra livmoderhalsen til cytologitest eller test for HPV ikke tilstrækkeligt til at afklare, om der er tale om kræft.

7.3 Cytologitest

Cytologitesten kan bruges på kvinder i alle aldre, men på grund af den ændring, der sker i slimhinden i livmoderhalsen efter menopausen, kan testen være sværere at fortolke hos kvinder over ca. 50 år. Bedømmelsen af om der er celleforandringer foretages af den person, som mikroskopierer prøven og er forbundet med relativ stor inter- og intraobservatørvariation, hvilket dog kan mindskes ved brug af automatiserede metoder.

En celleprøve fra livmoderhalsen bør tages fra slimhinden både i og uden på livmoderhalsen samt fra overgangen mellem disse⁽²⁸⁾. Prøvemateriale fra livmoderhalsen kan forberedes til mikroskopi på to måder, udstrykningsteknik (UST) og væskebaseret teknik (VBT). Ved UST ud-

stryges prøvematerialet på et objektglas. Ved VBT anbringes prøvematerialet i en beholder med væske, hvorfra cellerne overføres til et objektglas i laboratoriet. Alle patologiafdelinger i Danmark er overgået til VBT, som har de fordele, at der er færre uegnede celleprøver, og at test for hr-HPV kan udføres på det samme prøvemateriale uden behov for fornyet prøvetagning fra kvinden⁽²⁹⁾.

Siden 2007 har det været anbefalet at anvende Bethesda-klassifikationen⁽³⁰⁾ til cytologisk diagnostik. Alle regioner anvender denne klassifikation, og det anbefales at denne praksis fastholdes. En nærmere beskrivelse findes i bilag 3. Det anbefales desuden, at der fortsat anvendes VBT fremfor UST.

For at kvalitetssikre prøvetagningen, anbefales det, at der bør være et internt system i regionen, der monitorerer uegnede prøver, og som kontakter de læger, der har forholdsvis flere uegnede prøver. I samarbejde med den regionale kvalitetsudviklingsorganisation for almen praksis bør der udvikles tilbud om assistance til at optimere prøvetagningskvaliteten, f.eks. undervisningsmateriale.

7.4 Test for højrisiko-HPV

Når der anvendes VBT, kan både cytologiundersøgelse og hr-HPV-test udføres på samme materiale. Dette muliggør triagering med cytologitest ved påvist hr-HPV-infektion, uden at kvinden skal have taget en ny prøve.

På baggrund af den eksisterende viden om infektion med hr-HPV er der udviklet flere kommercielle HPV-tests baseret på forskellige undersøgelsesmetoder (immunhistokemi, DNA-hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserede amplifikationsteknikker). PCR eller genomiske amplifikationsteknikker er de mest gennemvaliderede metoder internationalt, og de eneste der anvendes i Danmark, som beskrevet i Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreenings (DKLS) årsrapport⁽³¹⁾.

For at påvise en persisterende HPV-infektion er det nødvendigt at tage fornyede prøver efter et-to år. Hvis der påvises samme HPV-type i den nye prøve, er det et udtryk for persisterende infektion, om end re-infektion med samme type dog ikke helt kan udelukkes.

7.5 Sammenligning af hr-HPV-test og cytologisk undersøgelse som primær screeningsmetode

Sundhedsstyrelsen har foretaget en systematisk evidensgennemgang med udgangspunkt i GRADE metoden, som beskrives i bilag 5. Resultatet af evidensgennemgangen findes i bilag 6. Med udgangspunkt i disse resultater har arbejdsgruppen drøftet, om hr-HPV-test fremover skulle være den primære screeningsmetode for 30-59-årige kvinder (jf. PICO² 1 og 2 i bilag 6), samt om der skulle udarbejdes særskilte anbefalinger for HPV-vaccinerede kvinder (jf. PICO 3 og 4).

² PICO-betegnelsen henviser til de fokuserede spørgsmål, som stilles i forbindelse med evidensgennemgangen, se nærmere i bilag 6 og 7

7.5.1 Screening af kvinder i alderen 23-29 år

Det anbefales, at kvinder i aldersgruppen 23-29 år fortsat screenes med cytologi frem for hr-HPV-screening. Baggrunden herfor er den nævnte høje forekomst af forbigående HPV-infektion i denne aldersgruppe⁽¹³⁾ og dermed højere risiko for, at kvinder henvises til unødigt opfølgning og/eller overbehandles. Screeningen foregår fortsat efter samme algoritme, som fremgår af anbefalingerne fra 2012, bilag 10, fig. 10.10.1⁽¹⁾, indtil den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft udgiver en ny algoritme.

Det anbefales, at udviklingen i forekomsten af celleforandringer og livmoderhalskræft hos de 23-29-årige monitoreres, evt. koblet til vaccinationsstatus, idet de første fødselsårge af HPV-vaccinerede piger begyndte at indgå i screeningsprogrammet i 2016 (jf. afsnit 14.2).

Arbejdsgruppen drøftede også, hvordan HPV-vaccinerede kvinder bedst screenes. Der blev lagt vægt på, at ca. 30 % af livmoderhalskræfttilfælde forårsages af andre typer, end dem, der dækkes i de hidtil anvendte vacciner. Endelig viste evidensgennemgangen for PICO 3 og 4, at der ikke foreligger solid evidens angående screening af vaccinerede kvinder. Af disse årsager formuleres der ikke på nuværende tidspunkt særskilte anbefalinger for HPV-vaccinerede kvinder. Resultaterne af screening i disse årge skal dog monitoreres med henblik på at tage stilling til en fremtidig formulering af specifikke anbefalinger for denne gruppe. Se afsnit 14.2 for nærmere diskussion heraf.

7.5.2 Screening af kvinder i alderen 30-59 år

Sammenfattende viser evidensgennemgangen for PICO 1, at hr-HPV-testen har potentiale til at forebygge flere kræfttilfælde end cytologiundersøgelse. Evidensen viser dog også, at flere kvinder blev henvist til kolposkopi i de HPV-screenede grupper i de udførte videnskabelige undersøgelser. Dermed kan der være risiko for, at flere kvinder udsættes for biopsi og keglesnit for celleforandringer, som ikke ville udvikle sig til kræft, dvs. overbehandling. Endvidere vil der være et antal kvinder, der vil få påvist persisterende hr-HPV-infektion med ingen eller kun lette celleforandringer, som vil skulle følges med gentagne kontroller. Ud fra de foreliggende studier, er det imidlertid vanskeligt at kvantificere, hvor mange ekstra kræfttilfælde, der kan forebygges, og hvor mange ekstra kontrol- og behandlingsforløb, der kan forventes ved overgang fra cytologiscreening til HPV-screening i Danmark. Dette skyldes blandt andet følgende forhold:

- Danmark har en højere forekomst af HPV-infektion og også af livmoderhalskræft end de lande, hvor studierne er udført⁽³²⁾.
- Flere studier undersøger ikke hr-HPV-test efterfulgt af triagering, som er det screeningstilbud, der ville blive indført i Danmark. De foretager derimod co-testing, dvs. samtidig cytologi og HPV-test på det samme prøvemateriale.
- I flere af studierne blev hr-HPV-positive kvinder visiteret direkte til kolposkopi uden forudgående triagering, hvilket ikke vil blive tilfældet i Danmark, jf. nedenfor.
- Det er uvist, hvilken betydning det har, at studierne er lavet med ældre HPV-testmetoder, som ikke er i brug i Danmark.
- Tilsvarende er det uvist, om det har betydning, at de fleste studier sammenligner med konventionel cytologi og ikke væskebaseret.

- Det er uvist, om cytologiscreeningen har samme kvalitet og dermed sensitivitet i de lande, hvor studierne er udført, og om dette kan påvirke den observerede forskel mellem de to testmetoder.
- Det er uvist, hvilken betydning organisatoriske forhold, screeningsdækning forud for studiet og den undersøgte befolknings screeningshistorik (f.eks. hvor hyppigt kvinderne i de enkelte lande blev screenet før de indgik i studiet, og hvornår deres seneste test var taget) har for resultaterne og deres overførbarehed.
- Alle de eksisterende studier har sammenlignet HPV-test og cytologi test med samme screeningsinterval. HPV-testen har muligvis sin berettigelse ved længere screeningsintervaller (jf. PICO 2 i bilag 6).

I Norge valgte man i 2015 at indføre HPV-baseret screening i fire af landets fylker. I disse fylker screenes halvdelen af kvinderne primært med HPV-test, mens den anden halvdel (og kvinderne i resten af landet) fortsat screenes med cytologi. Formålet er at indhente norske erfaringer, både hvad angår logistiske, personalemæssige og administrative forhold, samt resultaterne af at screene med HPV-test som primær metode. I efteråret 2017 besluttede de norske sundhedsmyndigheder, at HPV-screening kan udrulles i hele landet⁽²⁶⁾. Dette vil gradvist blive implementeret fra 2019, og det norske Krefregisteret, som er faglig ansvarlig for screeningsprogrammet, anbefaler, at kvinder i implementeringsperioden vil blive randomiseret til enten hr-HPV-screening eller cytologisk undersøgelse. Den gradvise implementering vil give laboratorier og andre aktører tid til at omstille sig, og randomiseringen vil give mulighed for at evaluere, i hvilken grad ændringer i f.eks. forekomsten af celleforandringer hænger sammen med den ændrede screeningsmetode eller med andre forhold, idet man vil kunne sammenligne de hr-HPV-screenede kvinder med de cytologiscreenede⁽³³⁾.

Ud fra de ovenfor nævnte overvejelser, finder Sundhedsstyrelsen, at for de 30-59-årige kvinder er både primærscreening med cytologi med intervaller svarende til det nuværende program og hr-HPV-test med 5-års intervaller fagligt adækvate tilbud. Sundhedsstyrelsen finder dog samtidigt, at der med afsæt i danske forhold er behov for at få etableret mere robust viden om, hvordan programmet indrettes bedst muligt i forhold til balancen mellem potentielle gavnlige og skadelige virkninger ved de to screeningsmetoder, idet den eksisterende evidens som nævnt ovenfor ikke giver svar herpå. For at skabe den nødvendige viden baseret på danske forhold, anbefaler Sundhedsstyrelsen en kontrolleret, differentieret implementering af HPV-baseret screening blandt 30-59-årige kvinder, hvor nogle screenes med væskebaseret cytologi med de nuværende intervaller, mens andre screenes med HPV-test med 5-års intervaller. En direkte sammenligning af sideløbende programmer vil være at fortrække frem for før/efter-studier, som ikke kan skelne mellem, om ændringer i de målte indikatorer skyldes den ændrede testmetode eller andre forhold⁽³³⁾. Formålet med differentieringen opfyldes formentlig bedst i et regelret randomiseret eller quasi-randomiseret³ design, hvor kvinderne fordeles til de to screeningsmetoder.

Rammerne for iværksættelse af en sådan differentieret implementering skal afklares i regi af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (NSLS), som samtidig anbefales etable-

³ Dvs. hvor fordelingen ikke er sket tilfældigt/randomiseret, men med anden metode, som opfylder formålet, f.eks. fordeling på lige/ulige fødselsdato, som blev anvendt i Norge ved pilotimplementering i fire fylker som omtalt i teksten

ret. Herunder skal forhold vedrørende planlægning, implementering, koordinering, monitorering, databehandling, videnskabsetik, jura, videnskabelig publikation m.v. beskrives af NSLS. Anbefalinger til denne styregruppes mandat, opgaver og sammensætning er nærmere beskrevet i kapitel 8.

NSLS skal udarbejde en national plan for en kontrolleret, differentieret implementering af HPV-screening blandt 30-59-årige og for hvordan denne skal følges i regionerne. Den kontrollerede, differentierede implementering skal give mulighed for sammenligning af de to screeningsmetoder både på landsplan og indenfor den enkelte region. Planen skal følges i alle regioner, og ingen regioner må gå i gang med at implementere hr-HPV-test som primær screening, før det er aftalt og koordineret i NSLS.

Følgende skal indgå i planen:

- en national kodevejledning, som følges i alle regioner, så der indhentes sammenlignelige data, som muliggør monitorering af screeningsprogrammet.
- en algoritme for triagering og opfølgning ved HPV-screening af 30-59-årige, som definerer det minimumstilbud, som skal gives til kvinderne, herunder at alle HPV-positive triageres med cytologi og at lette celleforandringer triageres yderligere for at sikre at der ikke henvises unødigt mange til kolposkopi. Regionerne kan vælge forskellige metoder til denne yderligere triage, men NSLS skal fastlægge hvilke metoder, der må anvendes.
- en screeningsalgoritme for cytologiscreening.
- en beskrivelse af, hvordan overgangen fra 3-års til 5-års-screeningsintervaller (for 30-59-årige som overgår fra cytologi til HPV-screening) håndteres i praksis, herunder fastlæggelse af hvor lang tid efter seneste cytologiundersøgelse en kvinde indkaldes til første HPV-test.

Endvidere skal det før planen iværksættes være afklaret, hvorledes der sikres dataopsamling, herunder hvilke indikatorer, der skal anvendes, og hvorledes data fra den differentierede implementering afrapporteres i relation til opgaver i regi af DKLS, herunder DKLS-årsrapporten.

Det var arbejdsgruppens vurdering efter evidensgennemgangen, at det stadig ikke er afklaret, hvilken triageringsmetode, der vil være mest hensigtsmæssig at anvende. Mulige triageringsmetoder omfatter blandt andet cytologi, HPV-genotypning eller ny HPV-test med andet testsystem⁽²⁰⁾. NSLS skal fastlægge, hvilke af disse, der kan anvendes og under hvilke forudsætninger.

7.5.3 Screening af kvinder over 59 år

For kvinder i aldersgruppen 60-64 år anbefales fortsat hr-HPV-test som i det nuværende program. Det anbefales fortsat, at screening kan ophøre, hvis hr-HPV-test er negativ i 60-64-årsalderen. I de kommende år bør udviklingen i incidens af livmoderhalskræft hos kvinder ældre end 65 år følges med henblik på at vurdere, om der er grundlag for en ændring af den øvre aldersgrænse for screeningsprogrammet, og om det er nok med én negativ HPV-test, jf. diskussionen i afsnit 14.3.

Siden indførelsen af HPV-test til de 60-64-årige har der vist sig at være praktiske vanskeligheder forbundet med håndteringen af de kvinder, der findes HPV-positive, idet det i den aldersgruppe kan være svært at få en egnet prøve til cytologi og histologi. Der ses således behov for retningslinjer for kvinder med vedvarende positiv HPV-test og uegnet cytologi. Denne opfølg-

ning falder dog uden for screeningsprogrammet, og det anbefales derfor, at der udarbejdes kliniske retningslinjer i regi af de faglige miljøer.

7.6 Kvalitetssikring

Regionerne er ansvarlige for, at patologiafdelingerne foretager den nødvendige interne kvalitetssikring og monitorering af den diagnostiske kvalitet. Herudover anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test.

7.6.1 Kvalitetssikring af cytologitest

Ifølge europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft⁽¹⁹⁾ er der følgende overordnede metoder til intern kvalitetssikring af cytologi:

- Genbedømmelse af celleprøver fra livmoderhalsen.
- Monitorering af diagnosefordeling af celleprøver fra livmoderhalsen.
- Sammenligning af diagnoser på celleprøver fra livmoderhalsen med evt. efterfølgende vævsprøver.
- Audit af patientforløb.

Patologiafdelingerne anbefales som minimum at foretage audit af patientforløb, monitorering af screenings diagnosefordeling og korrelation af cytologi med histologi med henblik på kvalitetssikring af den cytologiske undersøgelse. Herudover bør afdelingerne fortsat have procedurer for genbedømmelse af celleprøver. Genbedømmelse af celleprøver er oprindeligt baseret på genbedømmelse af primært normale og uegnede celleprøver. Proceduren bør tilrettelægges så potentielt falsk negative prøver opdages inden endelig svarudgivelse, hvorved screeningsundersøgelsens sensitivitet øges. Genbedømmelse kan også foretages efter svarafgivelse som led i intern kvalitetssikring.

Jf. 2012-udgaven af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening⁽¹⁾, anbefales fortsat at hver afdeling mindst undersøger 25.000 celleprøver årligt for at vedligeholde kompetencer, om end det bemærkedes, at der var insufficiante data til en evidensbaseret anbefaling om antallet af celleprøver pr. afdeling. Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening vurderer, om tallet skal justeres, samt om minimumskravet skal formuleres pr. afdeling eller pr. person, der foretager cytologibedømmelser.

Kvaliteten af cytologitesten sikres desuden ved, at de medarbejdere, som undersøger celleprøven, har de rette kompetencer. I Danmark foretages den primære mikroskopi af celleprøver af en specialuddannet cytobioanalytiker. Uddannelseskrav for cytobioanalytikere og patologer er angivet af Dansk Patologiselskab (DPAS), og Dansk Cytologiforening (DC) har udarbejdet et uddannelsesprogram for bioanalytikere og patologer til praktisk oplæring på den enkelte patologi-afdeling. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patologiafdelingerne følger dette program. De fleste cytobioanalytikere i Danmark har den europæiske cytologieksamen 'Quality Assurance Training and Education' (QUATE) eller den internationale cytologieksamen 'International Academy of Cytology' (IAC). For at vedligeholde rutine og kompetence bør mikroskopi af celleprøver udgøre en væsentlig del af arbejdsfunktionen.

Diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen indgår i speciallægeuddannelsen i patologi, hvilket bør bibeholdes i fremtidige målbeskrivelser. Det anbefales, at patologiafdelingerne og specialeselskabet DPAS overvejer behovet for efteruddannelse inden for cytologi fra livmoderhalsen med henblik på vedligeholdelse og videreudvikling af speciallægenes kompetencer.

Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bør løbende følge udviklingen på området, herunder hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.

7.6.2 Kvalitetssikring af HPV-test

I mange år blev Hybrid Capture 2-testen (HC2), som måler HPV-DNA, betragtet som 'gold standard'⁽³⁴⁾, men der er siden udviklet mange tests, som hver især har fordele og ulemper⁽³⁵⁾. Det er derfor vigtigt, at de metoder, der anbefales, er validerede i internationale og nationale studier. Der findes internationalt fremsatte kriterier herfor^(19,20).

Der findes en række metoder til efterfølgende typebestemmelse af de påviste HPV-positive prøver, og de udvikles løbende, således at de bliver velegnede til automatiseret analyse af et stort antal prøver.

Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer de kvalitetskrav, der skal stilles til tests for at de kan anvendes i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram. Styregruppen beslutter desuden, hvordan anvendelsen af HPV-tests kvalitetssikres fremover, og vurderer herunder, om nye markedsførte tests lever op til kvalitetskravene for brug i screeningsprogrammet.

7.7 Konklusion og anbefalinger

Ud fra en systematisk evidensgennemgang samt gennemgang af internationale guidelines, drøftede arbejdsgruppen testmetoder, herunder kvalitetssikring og kompetencevedligeholdelse, og screeningsintervaller i forskellige aldersgrupper.

På den baggrund har Sundhedsstyrelsen fremsat anbefalinger for brug af cytologiundersøgelse og hr-HPV-test i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram. Anbefalingerne er gennemgået i detaljer ovenfor og resumeres her:

Eksisterende anbefalinger⁽¹⁾, der videreføres:

- Det anbefales, at der ved cytologiundersøgelse fortsat anvendes VBT fremfor UST, og at prøvesvaret angives efter Bethesda-klassifikationen.
- For kvinder i aldersgruppen 23-29 år anbefales screening med cytologi hvert 3. år efter de nuværende retningslinjer.
- For kvinder i aldersgruppen 60-64 år anbefales fortsat HPV-test som i det nuværende program.
- Det anbefales, at hver region har et internt system, der monitorerer uegnede prøver og melder tilbage til læger med mange uegnede prøver

Nye anbefalinger:

- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft koordinerer en overordnet, national plan for en kontrolleret, differentieret implementering af hr-HPV-screening blandt 30-59-årige, som giver mulighed for sammenligning af cytologi og HPV-screening i en dansk kontekst.
- Differentiering og sammenligning skal ske både nationalt og indenfor hver region, og ingen region må implementere hr-HPV-screening, før den nationale plan foreligger.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder screeningsalgoritmer for cytologiscreening af hhv. 23-29-årige og 30-59-årige kvinder.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder en screeningsalgoritme for hr-HPV-screening af 30-59-årige kvinder. Det bør indgå, at alle hr-HPV positive prøver triageres med cytologi, og at der udføres yderligere triage, hvis cytologiundersøgelsen viser lette celleforandringer (ASCUS eller LSIL).
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test, herunder vurdering af hvilket antal cytologi- hhv. HPV-tests, der mindst bør udføres.
- Det anbefales, at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening gennemgår, hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.
- Det anbefales, at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke kvalitetskrav der skal stilles til HPV-tests for at de må anvendes i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram.

8 Organisering

Siden 2007 har Sundhedsstyrelsen udgivet nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening, som de fem regioner har ansvaret for at implementere i praksis. Før da administrerede de enkelte amter og patologiafdelinger lokale programmer. Formålet med at udgive nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening i 2007 var blandt andet at forbedre kvaliteten og sikre en ensartet praksis i regionerne. Der blev derfor ikke blot givet anbefalinger for programmets indhold men også for organiseringen⁽³⁶⁾.

Aktuelt administreres screeningsprogrammet regionalt via et screeningssekretariat eller en patologiafdeling, der analyserer screeningsprøver i programmet. Udsendelse af invitationer, svar på screeningsundersøgelser mv. koordineres mellem regionerne i et indkaldemodul, der drives i regi af Patobank. Kodepraksis har tidligere været drøftet og aftalt i regi af Patobank.

Under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) er der etableret en Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS), som udarbejder en årlig rapport med opgørelse af en række indikatorer for programmet (se kapitel 10).

Den bevægelse mod tiltagende koordinering og ensartning af screeningstilbuddet på tværs af landet, som blev indledt med anbefalingerne fra 2007, bør fastholdes og styrkes yderligere fremover. Som beskrevet i kapitel 7 skal der endvidere udarbejdes en nationalt koordineret model for differentieret implementering af HPV-baseret screening i Danmark på en måde, så der løbende kan indsamles data til vurdering af, hvordan den nye screeningstest (og efterfølgende triage) anvendes bedst muligt i en dansk kontekst. Det er derfor centralt i de nye anbefalinger for organisering af programmet, at koordinering på tværs af regionerne understøttes.

Den primære anbefaling for den fremtidige organisering af livmoderhalskræftscreeningen i Danmark er derfor etablering af en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.

Sekundært anbefales, at regionerne arbejder på koordinering af alle de tre danske kræftscreeningsprogrammer⁴, så de for borgerne fremstår ensartede, f.eks. på sundhed.dk, og så borgerne med tiden får en samlet opfattelse af screeningsområdet og de fordele og ulemper, der er ved screeningsprogrammer generelt⁽⁶⁾.

8.1 National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening

Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, i det følgende benævnt NSLS, skal koordinere livmoderhalskræftscreeningsprogrammet på tværs af regionerne og sikre implementeringen indenfor de rammer, som er udstukket med anbefalingerne i dette dokumentets forskellige kapitler.

Sundhedsstyrelsen er fortsat den overordnede faglige myndighed og udgiver faglige anbefalinger for livmoderhalskræftscreening i Danmark. NSLS kan udarbejde kliniske vejledninger og screeningsalgoritmer, som konkretiserer anbefalingerne.

⁴ Der findes p.t. kræftscreeningsprogrammer rettet mod livmoderhalskræft, tarmkræft og brystkræft, se sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening

8.1.1 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings sammensætning

Det anbefales, at NSLS etableres i regi af regionerne og refererer til regionernes sundhedsdirektørkreds. Det anbefales, at NSLS sammensættes på en måde, der understøtter den tværregionale koordinering og samtidig sikrer, at styregruppen besidder såvel den beslutningskompetence som den faglige indsigt, der er nødvendig for at varetage opgaverne. Udover relevante sundhedsfaglige kompetencer og repræsentation anbefales det specifikt, at epidemiologisk og statistisk ekspertise sikres i styregruppen. For at sikre operationaliteten bør styregruppen dog ikke være for stor, og det anbefales, at NSLS nedsætter faste eller ad hoc fagudvalg, der varetager specifikke opgaver. I disse fagudvalg anbefales det, at der tænkes bredt i forhold til inddragelse af relevante fagkundskaber, herunder laboratoriemæssige, kliniske, IT-tekniske, epidemiologiske, statistiske, samfundsmedicinske m.fl.

Endelig anbefales det, at den nationale koordinering sikres yderligere ved at regionernes sundhedsdirektørkreds udpeger en formand, som ikke samtidig varetager anden repræsentation i gruppen. Sundhedsstyrelsen bør have en observatørpost i NSLS.

8.1.2 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings opgaver

NSLS har som opgave at sikre, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.

Herunder anbefales, at NSLS sikrer:

1) Ensartet screeningstilbud af høj kvalitet på tværs af landet

Alle kvinder skal tilbydes et fagligt adækvat tilbud, også under den planlagte differentierede implementering af HPV-baseret screening. Det anbefales, at NSLS snarest efter etablering udarbejder den samlede nationale plan for implementering og monitorering af differentieret HPV-baseret screening. Som led i den nationale koordinering skal NSLS sikre, at den enkelte region først iværksætter HPV-screening til aldersgruppen 30-59-årige, når den samlede nationale plan for den differentierede implementering er endeligt fastlagt.

NSLS forventes på sigt at have fokus på, hvordan HPV-vaccinerede kvinder bør screenes og informeres jf. afsnit 14.2.

NSLS skal ved alle initiativer sikre, at programmet også fra et borgerperspektiv opleves sammenhængende og konsistent på tværs af landet. Endvidere bør NSLS medvirke til at sikre, at kvinder gives mulighed for at deltage i programmet ud fra en informeret stillingtagen. Ensartethed i screeningstilbud og kvalitet omfatter også lighed i adgang. Der bør derfor specielt være fokus på befolkningsgrupper, der systematisk oplever flere eller større barrierer, herunder f.eks. bestemte socioøkonomiske grupper, jf. kapitel 11.

2) Nationalt gældende kliniske retningslinjer for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet

De overordnede nationale anbefalinger fastlægges fortsat af Sundhedsstyrelsen. Hvis der konstateres behov for kliniske retningslinjer, screeningsalgoritmer m.m. som konkretiserer de nationale anbefalinger, er NSLS ansvarlig for, at disse udarbejdes på nationalt plan, så de samme retningslinjer følges i hele landet. De enkelte regioner kan dermed ikke indføre lokale screeningsretningslinjer.

Retningslinjer for behandling afledt af screening falder i udgangspunktet uden for screeningsprogrammet og udarbejdes derfor ikke i regi af NSLS, med mindre andet er aftalt i det konkrete tilfælde og koordineret med de relevante aktører.

3) Kvalitetssikring af screeningstests

Som led i NSLS' ansvar for at sikre høj og ensartet kvalitet af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet på tværs af landet anbefales det, at NSLS fastlægger kvalitetsstandards for de anvendte screeningstests og definerer, hvordan kvalitetssikring skal foregå på de udførende afdelinger. I forbindelse med overgang til HPV-baseret screening bør der være særligt fokus på anvendelsen og kvaliteten af HPV-tests, men kvalitetssikring af cytologiundersøgelsen skal også fastlægges i NSLS (se også afsnit 7.6).

4) National audit

NSLS skal sikre, at der foreligger en fælles skabelon, som benyttes i alle patologiafdelinger, når de udfører audit på nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft.

5) Nationalt gældende kodevejledning for patologiafdelingerne

NSLS skal sikre, at der findes en national kodevejledning for patologiafdelingernes indberetninger til Patobank, og at denne revideres ved behov. Det er en forudsætning for at kunne monitorere programmet på landsplan, at alle afdelinger koder på samme måde.

6) Samarbejde med DKLS

Som beskrevet i kapitel 10 anbefales, at DKLS fremover varetager samme opgaver som i dag. Der vil dog i fremtiden kunne opstå behov for at inkludere nye indikatorer eller ændre i de eksisterende, og det anbefales at NSLS og styregruppen for DKLS i samarbejde definerer disse. Specifikke indikatorer til monitorering af den differentierede implementering af HPV-baseret screening defineres i NSLS, og selve monitoreringen af disse foregår i regi af DKLS og afrapporteres i DKLS' årsrapport sammen med de øvrige indikatorer for programmet, jf. kapitel 10.

7) Nationale brevskebeloner

NSLS udarbejder skabeloner for invitations- og svarbreve (jf. kapitel 9), som alle regioner skal benytte. NSLS udarbejder desuden informations- og svarbreve angående selvopsamlede prøver, som alle regioner skal benytte, hvis de implementerer tilbud om selvopsamlede prøver til kvinder, som ikke har reageret på invitationer til screeningsprogrammet.

8) Kommunikation af ændringer i programmet til de relevante aktører

NSLS skal holde regionerne informeret, når der udarbejdes nye kodevejledninger, screeningsalgoritmer m.m. således at disse kan implementeres i alle regioner.

8.2 Regionernes rolle

De fem regioner administrerer programmet i praksis og er ansvarlige for, at de nationale anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og NSLS følges i den daglige praksis. Dette gælder f.eks. samordning mellem de relevante aktører i organiseringen såsom lokale administratorer, patologiafde-

linger, gynækologiske afdelinger, alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger i gynækologi. Regionerne har også et ansvar for at sikre, at alle kvinder er informeret om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, og sikre, at de kvinder, der ønsker at deltage, har mulighed herfor. Til- og framelding til programmet bør kunne ske ved henvendelse til screeningssekretariatet eller anden instans i bopælsregionen og ved en internetbaseret løsning, f.eks. via sundhed.dk. Når en kvinde framelder sig programmet, bør regionen tilsende en kvittering for framelding samt oplysning om, hvordan hun evt. kan tilmelde sig igen.

Det anbefales, at hver region implementerer tiltag med særligt fokus på grupper med lav deltagelse, jf. kapitel 11.

Der udføres lokalt audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft. Det anbefales at audit udvides til også at inkludere tilfælde af livmoderhalskræft hos kvinder over 70 år med henblik på at indsamle viden om ældre patienters screeningshistorik (se afsnit 14.3). Det anbefales, at NSLS overvejer om audit ved tilfælde af svære celleforandringer, som ikke er fulgt op iht. gældende anbefalinger, er relevant for at belyse årsager til manglende opfølgning.

8.3 Invitation og svarafgivelse

I regi af Patobank er der oprettet et fælles Indkaldemodul med en selvstændig styregruppe, som sikrer en ensartet procedure for udsendelse af invitationsbreve. Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første påmindelse efter tre måneder og om nødvendigt endnu et påmindelsesbrev efter yderligere tre måneder. Det anbefales, at denne kadence for påmindelsesbreve fastholdes. Det anbefales desuden, at der sammen med andet påmindelsesbrev gives tilbud om selvopsamlet prøve, jf. kap. 11.

Svarafgivelse sker fra den patologiafdeling, hvor prøven analyseres, til rekviventen, dvs. den prøvetagende læge, og indeholder anvisninger for opfølgning, herunder behov for fornyet prøvetagning eller henvisning til speciallæge. Det anbefales fortsat, at hvis der er foretaget cytologitest, skal svaret angive diagnosen efter Bethesda-klassifikationen. Hvis der er foretaget test for hr-HPV, skal prøvesvaret oplyse, hvorvidt hr-HPV er påvist, samt resultatet af evt. typebestemmelse. Hvis resultatet af testen giver anledning til opfølgning, bør prøvesvaret inkludere en samlet anbefaling for opfølgning, under hensyntagen til eventuelle tidligere undersøgelser. Det samlede prøvesvar bør afgives fra patologiafdelingen inden 10 hverdage efter, at prøven er modtaget.

Det anbefales at screeningssekretariatene/patologiafdelingerne, udover prøvesvaret til rekviventen, varetager udsendelse af svar direkte til kvinder undersøgt i screeningsøjemed. Da der p.t. ikke i rekvisitionssystemet skelnes mellem screeningsprøver og andre prøver, vil dette i praksis omfatte prøver taget hos alment praktiserende læge. Ved prøvetagning skal den praktiserende læge informere kvinden om muligheden for, at patologiafdelingen sender prøvesvar direkte til kvinden og markere på rekvisitionen, om kvinden ønsker dette.

Ved prøvesvar, der fordrer opfølgning, påhviler det den prøvetagende læge at sikre, at kvinden er informeret om prøvesvaret og om den anbefalede opfølgning, jf. Vejledning om håndtering af parakliniske undersøgelser⁽³⁷⁾. Den prøvetagende læges informationsforpligtelse i forhold til prøvesvar, der skal reageres på, gælder også i de tilfælde, hvor kvinden får tilsendt svar direkte fra patologiafdelingen på en prøve, som lægen har taget.

For selvopsamlede prøver, som ikke er iværksat af den praktiserende læge, men hvor lægen tilsendes kopi af kvindens prøvesvar fra patologiafdelingen, har lægen ikke samme informationsforpligtelse, om end det anses for hensigtsmæssigt, at lægen har opmærksomhed på, om der følges op på positive prøver. Da kvinden ikke møder en sundhedsperson, men alene får skriftlig information om dette tilbud, bør der udarbejdes fyldestgørende invitationsbrev, svarbrev og ledsagende informationsmateriale på nationalt plan i NSLS.

I kapitel 9 gives anbefalinger for indhold af informationsmateriale, invitations- og svarbreve.

8.4 Organisering af prøvetagning og opfølgning

Hovedparten af primære screeningsprøver tages i almen praksis. Den resterende del af prøvetagningen foregår i gynækologisk speciallægepraksis eller på en sygehusafdeling, hvor prøver overvejende tages som led i opfølgning af uegnede eller unormale prøvesvar eller som kontrol efter behandling for livmoderhalskræft eller celleforandringer.

Det anbefales, at denne organisering af prøvetagning fortsætter. Derudover kan det overvejes at igangsætte pilot- eller forskningsprojekter angående andre prøvetagningssteder, jf. kapitel 11.

Det er vigtigt, at der på landsplan er ensartede retningslinjer for opfølgning på prøvesvar, og det anbefales, at NSLS har til opgave at sikre dette, for så vidt angår den opfølgning, som hører til screeningsprogrammet, herunder supplerende prøvetagning (men ikke for behandling og opfølgning uden for screeningsprogrammet, jf. afsnit 8.1.2 pkt. 2).

Op til 15 % af de unormale eller uegnede prøver følges ikke op rettidigt^(31,38), og det vil derfor være relevant at undersøge i et eller flere forsknings- eller kvalitetsudviklingsprojekter, om denne andel kan mindskes ved forskellige tiltag. NSLS eller et fagudvalg herunder bør se på tiltag til at forbedre opfølgningen, herunder klarlægge hvor forsinkelserne opstår, idet forsinkelse på prøvesvar eller ventetid til speciallæge kan medvirke til at forsinke udredningen.

8.4.1 Påmindelse om manglende opfølgning

I 2012-udgaven af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening blev det anbefalet, at der automatisk udsendes en påmindelse fra patologiafdelingerne til den prøvetagende læge, hvis prøvesvaret til den prøvetagende læge anbefaler opfølgning, og der ikke i Patobank er registreret et relevant opfølgende prøvemateriale indenfor den anbefalede tidsfrist. Dette er nu implementeret og har vist at øge andelen af kvinder, der følges op rettidigt⁽³⁹⁾. Det anbefales derfor fortsat, at der udsendes påmindelser om opfølgning fra patologiafdelingen til den prøvetagende læge. I forlængelse heraf anbefales, at der også sendes påmindelse om manglende opfølgning direkte til kvinden i de tilfælde, hvor kvinden i forbindelse med prøvetagningen gav samtykke til, at patologiafdelingen kan sende prøvesvar til hende.

8.5 Konklusion og anbefalinger

Der findes allerede et velorganiseret screeningsprogram for livmoderhalskræft i Danmark. Fremover bør den nationale koordinering og ensartning af programmet styrkes, og der skal etableres en organisation, som understøtter den differentierede implementering af HPV-test som primær screeningsmetode. Sammenfattende anbefales på den baggrund følgende:

- Det anbefales, at Danske Regioner etablerer en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, hvortil der udpeges regionale og faglige medlemmer, med den opgave at sikre, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening inddrager relevant og bred faglig ekspertise i sin opgavevaretagelse ved efter behov at nedsætte fagudvalg under styregruppen.
- Det anbefales, at den enkelte region iværksætter tiltag med henblik på at sikre alle kvinders mulighed for deltagelse i programmet. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bør også have fokus herpå i sit arbejde.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening sikrer, at der foreligger en national skabelon for audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft, og at audit udvides til også at omfatte kvinder over 70 år.
- Det anbefales, at invitation, prøvetagning og svarafgivelse fortsætter med den nuværende organisering, og at alle patologiafdelinger/screeningssekretariater udsender svar direkte til kvinden på screeningsprøver taget i almen praksis, hvis kvinden overfor den prøvetagende læge har givet sin accept heraf.
- Det anbefales, at der sammen med anden påmindelse om deltagelse gives tilbud om selvopsamlet prøve for hr-HPV samt at den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder en skabelon for information, invitation og svarbrev til kvinderne herom.
- Det anbefales at patologiafdelingerne sender påmindelse om manglende opfølgning på uegnede eller unormale prøvesvar til den prøvetagende læge og evt. til kvinden selv.

Nedenstående tekstboks skitserer den anbefalede organisering:

Ansvarsfordeling vedrørende livmoderhalskræftscreening

Sundhedsstyrelsen

- Overordnet faglig myndighed på screeningsområdet.
- Udgiver nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening og udarbejder informationsmateriale.

Danske Regioner

1. National Styregruppe for Livmoderhalskræft (NSLS)
 - Ansvarlig for nationalt koordineret implementering af screeningsprogrammet. Udarbejder nationalt gældende vejledninger, screeningsalgoritmer m.m. som konkretiserer SST's anbefalinger. Fastlægger indikatorer for programmet i samarbejde med Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS).
2. Regionernes Kliniske Kvalitetssikringsprogram (RKKP)
 - Afrapporterer via DKLS de vedtagne indikatorer for programmet

Den enkelte region

- Administrerer programmet i praksis. Ansvarlig for at de nationale anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og NSLS følges
- Sikrer samordning og information til de relevante aktører i regionen
- Ansvarlig for udsendelse af invitationer og formidling af information til alle kvinder i målgruppen og for at sikre at de kvinder, der ønsker at deltage, har mulighed herfor.

9 Breve og informationsmateriale

Anbefalingerne fra 2012 indeholder anbefalinger og skabeloner for invitations- og påmindelsesbreve samt informationspjece til kvinderne, og det anbefales, at alle regioner benytter enslydende invitationer og informationsmateriale. Alle regionerne anvender i dag samme pjece, som er udgivet af Sundhedsstyrelsen i 2013⁽⁴⁰⁾ (pjecens afsnit om HPV-vaccination blev dog opdateret i 2017).

I forlængelse af den aktuelle opdatering af anbefalingerne planlægger Sundhedsstyrelsen at udgive nyt informationsmateriale. Formålet hermed er dels at afspejle indholdet af de nye anbefalinger, dels at sikre, at materialet stadig fremstår tidssvarende (såvel sprogligt som indholdsmæssigt) og ensartet for borgerne på tværs af de etablerede kræftscreeningsprogrammer. Der skal i den forbindelse tages stilling til, om informationen mest hensigtsmæssigt præsenteres i en pjece eller om der skal benyttes et andet format, f.eks. webbaserede løsninger. I det følgende anvendes begrebet ”informationsmateriale” for at tilkendegive, at der ikke på forhånd er fastlagt et format.

Dette kapitel gennemgår anbefalinger for hvilke breve og materiale, der skal udarbejdes.

9.1 Invitationsbrev

Det anbefales fortsat, at der anvendes samme skabelon for invitationsbrevet i alle regioner, så ordlyden af invitationen er ens. Den enkelte region kan sætte brevet på eget brevpapir og tilføje relevante telefonnumre, webadresser m.m. hvor der kan fås information om programmets organisering i den pågældende region.

Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (som beskrives nærmere i kapitel 8) udarbejder den nævnte skabelon og herunder tager stilling til, om der er brug for ét standardinvitationsbrev, eller om der skal udarbejdes en række skabeloner til forskellige målgrupper (f.eks. på baggrund af alder eller screeningsmetode).

Det anbefales, at brevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Det anbefales, at der i informationsbrevet (f.eks. på brevets bagside) gives kortfattet information, som opsummerer hovedindholdet af det webbaserede materiale. Kvinder, der har fritagelse for digital post fra det offentlige, modtager invitationsbrevet med almindelig post.

9.2 Informationsmateriale

Sundhedsstyrelsen udarbejder borgerrettet informationsmateriale, som offentliggøres på styrelsens hjemmeside. Materialet skal give kvinden mulighed for at træffe beslutning om deltagelse eller fravalg af programmet på et oplyst grundlag. Principperne for information i forbindelse med screeningsprogrammer fremgår af Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer, og disse bør ligge til grund for informationsmaterialet⁽⁶⁾. Der bør under udarbejdelsen inddrages informationsbehov hos forskellige grupper, f.eks. HPV-vaccinerede, ældre kvinder der afslutter programmet m.fl. Information om HPV-infektion og implikationerne af en positiv test bør ligeledes indgå.

Arbejdet med at udarbejde informationsmaterialet vil blive forankret i Sundhedsstyrelsen og vil blive publiceret på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening understøtter, at der fortsat anvendes det samme informationsmateriale på tværs af landet.

Både erfaringer og undersøgelser viser, at der kan være forskel på, hvor megen og detaljeret information, den enkelte ønsker i kræftscreeningsprogrammer⁽⁴¹⁾. Det anbefales derfor at give kvinden mulighed for at finde dels en relativt kortfattet tekst, der opsummerer den vigtigste information (og evt. kan inkluderes i invitationsbrevet jf. afsnit 9.1), dels uddybende information, som kvinden kan vælge at tilgå via links, FAQ eller anden relevant opsætning. Det bør overvejes, hvilken formidlingsplatform, der bedst imødekommer dette.

9.3 Påmindelser

Der udsendes i alle regioner påmindelsesbrev til kvinden, hvis der ikke er registreret en prøve i Patobank tre måneder efter udsendelse af invitationen, og kvinden ikke aktivt har framellet sig programmet. Er der stadig ikke registreret en prøve efter yderligere tre måneder, udsendes endnu en påmindelse til kvinden.

Det anbefales, at denne procedure fastholdes og at påmindelsesbrevet indeholder information om muligheden for at framelde sig programmet. Det anbefales, at regionerne overvejer at tilbyde mulighed for selvopsamlet prøve sammen med anden påmindelse, hvilket beskrives nærmere i kapitel 11.

Udsendelse af mere end to påmindelser anbefales ikke, jf. kap. 11.

9.4 Svarbrev

Svar på undersøgelsen sendes i elektronisk form (EDI-beskeder) fra patologiafdelingen til prøvetagende læge, jf. kapitel 8. Svaret indeholder anvisning for, hvordan der skal følges op på unormale eller uegnede prøver.

Det anbefales, at screeningssekretariatet/patologiafdelinger sender prøvesvar direkte til kvinder, der undersøges i almen praksis, hvilket er vist at øge rettidig opfølgning på unormale og uegnede prøvesvar⁽⁴²⁾. I forbindelse med prøvetagningen bør den praktiserende læge informere kvinden om, at denne svarmulighed foreligger og angive på rekvisitionen, om kvinden ønsker at få tilsendt prøvesvaret. Det anbefales, at svar på prøver taget i gynækologisk speciallægepraksis eller på sygehus ikke sendes direkte til kvinden, da prøverne oftest er taget på anden indikation end screening og kræver individualiseret information, rådgivning og opfølgning.

Det anbefales, at der anvendes enslydende svarbreve i hele landet efter skabeloner udarbejdet af Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft. Svaret bør undgå lægefaglig sprogbrug og angivelse af diagnose. Svaret bør informere om, at prøven er fundet normal, eller at der er behov for gentaget prøve eller supplerende undersøgelser. Såfremt der er indikation for ny prøvetagning eller videre udredning, bør prøvesvaret endvidere indeholde opfordring til, at kvinden kontakter den prøvetagende læge med henblik på at aftale det videre forløb.

Det skal bemærkes, at ansvaret for at kvinden informeres om konsekvensen af prøveresultatet – herunder konsekvenser ved at deltage hhv. ikke deltage i anbefalet opfølgning – påhviler den prøvetagende læge, hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 8.3. Dette gælder uanset, om kvinden også selv får tilsendt svaret. Hvis der i prøvesvaret til lægen anføres, at der er mistanke om carcinom, gælder de tidsfrister, der beskrives i kræftpakkeforløbet for livmoderhalskræft⁽⁴³⁾.

9.5 Selvopsamlede prøver

Som anført i kap. 11 anbefales det, at der sammen med anden påmindelse gives tilbud om, at kvinden i stedet for at gå til læge, kan indsende en selvopsamlet prøve til hr-HPV-test. Da kvinden ikke møder en sundhedsperson, men alene får skriftlig information om dette tilbud, bør der udarbejdes fyldestgørende invitationsbrev, svarbrev og ledsagende informationsmateriale på nationalt plan i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft, jf. kap. 8, som præsenteres for Sundhedsstyrelsen forud for ibrugtagning.

Invitationsbrevet skal nøje informere om tilbuddets organisering, herunder at svar kun vil blive afgivet pr. brev og at der kan blive behov for yderligere undersøgelse hos lægen, afhængigt af prøvesvaret. Invitationen skal indeholde oplysning om, hvor kvinden kan henvende sig for at få mere information (telefonnummer og/eller mailadresse til screeningssekretariat, patologiafdeling eller anden relevant instans) samt om muligheden for at frabede sig, at kopi af svaret sendes til egen læge. Svarbrevet skal indeholde information om, hvordan der evt. skal følges op, om de mulige konsekvenser ved ikke at følge en evt. anbefaling om undersøgelse hos egen læge, samt om hvornår kvinden igen vil blive inviteret til screening.

9.6 Konklusion og anbefalinger

Forståeligt, tilgængeligt og tilstrækkeligt informationsmateriale er en forudsætning for, at hver kvinde kan træffe beslutning om deltagelse i screeningsprogrammet på et informeret grundlag. Dette kapitel har beskrevet anbefalinger til informationsmateriale og breve. Sammenfattende anbefales:

- Det anbefales, at alle regioner udsender enslydende invitations- og svarbreve efter skabeloner, som udarbejdes af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.
- Det anbefales, at invitationsbrevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
- Det anbefales, at invitationsbrevet indeholder en opsummering af informationsmaterialet og oplysning om, hvor der kan findes yderligere.
- Det anbefales, at Sundhedsstyrelsen udarbejder informationsmateriale, som bliver tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
- Det anbefales, at prøvesvar og anbefalinger for opfølgning sendes både til prøvetagende læge og direkte til kvinden fra screeningssekretariatet/patologiafdelingen for prøver taget i almen praksis.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft udarbejder nationale skabeloner for tilbud om selvopsamlede prøver, herunder for invitation, information og svarbrev.

10 Landsdækkende monitorering og opfølgning

Monitoreringen af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet er organiseret i regi af Danske Regioner under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Udover den allerede etablerede monitorering kan der forventes behov for monitorering og af-rapportering af data fra den differentierede implementering af HPV-screening, jf. kapitel 7.

10.1 Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening

I regi af RKKP er der oprettet en Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS), som har monitoreret livmoderhalskræftscreeningsprogrammets kvalitetsindikatorer siden 1. januar 2009 og som hvert år udgiver en rapport om monitoreringen af screeningsprogrammet⁽⁴⁴⁾. Alle data, der registreres i DKLS, kommer fra dataudtræk, som Sundhedsdatastyrelsen stiller til rådighed for RKKP.

10.1.1 Indikatorer

DKLS-monitoreringen tager udgangspunkt i kliniske indikatorer med tilhørende standarder til måling af kvaliteten af det samlede screeningsprogram⁽⁴⁴⁾.

Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som anbefales nedsat jf. kapitel 8, og styregruppen for DKLS i samarbejde vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer. Blandt andet bør det overvejes at indføre en eller flere indikatorer, som kan tjene til kvalitetssikring af brug af HPV-tests i patologiafdelingerne. Der bør fortsat være både effekt- og procesmål. Effektmålene angiver, om formålet med screeningen bliver opfyldt, mens procesmålene angiver, om selve screeningsprocessen forløber tilfredsstillende. Effektmålene drejer sig om de personer, screeningsprocessen retter sig mod. Procesmålene drejer sig f.eks. om patologiafdelingernes og screeningssekretariaternes aktiviteter.

Det anbefales, at patologiafdelingerne fortsat anvender SNOMED-koder⁵, samt at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og patologiafdelingerne vedvarende har fokus på en ensartet kodepraksis med henblik på fuldstændighed og sammenlignelighed af data. Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder og ved behov reviderer en national kodevejledning, som skal følges på alle patologiafdelinger, jf. afsnit 8.1.2.

Med henblik på at kunne følge effekten af vaccinationsprogrammet mod HPV samt følge HPV-forekomst over tid, herunder en evt. ændret genotypesammensætning, anbefales, at HPV-prøver fra patologiafdelingerne altid registreres med SNOMED-kode for genotype i det omfang, genotypen angives af de anvendte testsystemer.

I forbindelse med monitoreringen af den differentierede implementering af HPV-baseret screening forventes behov for specifik monitorering heraf. Det anbefales, at Den Nationale Styre-

⁵ SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) er et nomenklatur- og klassifikationssystem, som anvendes af patologiafdelinger

gruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke yderligere indikatorer, der bliver behov for, og at DKLS inkluderer disse indikatorer i sin årsrapport.

10.1.2 Afrapportering

I årsrapporterne fra DKLS opgøres, om standarden for hver indikator er nået, på både nationalt og regionalt niveau. Flere indikatorer opgøres ligeledes for de enkelte patologi-afdelinger. Rapporterne indeholder både klinisk epidemiologiske kommentarer og DKLS-styregruppens kommentarer til resultaterne samt styregruppens anbefalinger til, hvordan standarden for de enkelte indikatorer kan forbedres.

Det anbefales, at DKLS fortsat udgiver årsrapporter som hidtil og udvider rapporten med de yderligere indikatorer, som Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer ifm. den differentierede implementering af HPV-screening (se afsnit 10.1.1 og 7.5.2). Herudover udarbejder Sundhedsstyrelsen i henhold til Kræftplan III en tværgående publikation om de tre nationale kræftscreeningsprogrammer⁶.

10.2 Landsdækkende opfølgning

Det anbefales, at den nationale opfølgning på monitoreringen forankres i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som samarbejder med de regionale aktører om kvalitetssikring af programmet. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening inddrager DKLS-rapporterne i sit arbejde, og styregruppen for DKLS bidrager fortsat med sine anbefalinger i årsrapporten. Som beskrevet i detaljer i kapitel 7 og 8 anbefales det, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening årligt forholder sig til resultatet af monitoreringen af den differentierede implementering af HPV-screening i forlængelse af udgivelsen af DKLS-årsrapporten.

10.3 Konklusion og anbefalinger

Der findes allerede en veletableret monitorering af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i regi af Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. På den baggrund anbefales følgende:

- Det anbefales, at monitoreringen fortsat varetages i regi af DKLS, og at DKLS også fremover udgiver årsrapporter i samme format som hidtil.
- Det anbefales, at den etablerede monitorering og udgivelsen af DKLS' årsrapporter med DKLS-styregruppens kommentarer til resultaterne for de enkelte indikatorer fortsætter, samt at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og styregruppen for DKLS også fremover vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer.
- Det anbefales, at DKLS i samarbejde med Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening overvejer at indføre supplerende indikatorer med henblik på kvalitetssikring af anvendelse af HPV-tests

⁶ De tre nationale kræftscreeningsprogrammer retter sig mod tarmkræft, livmoderhalskræft og brystkræft

- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft fastlægger supplerende indikatorer for den differentierede implementering af HPV-screening, og at disse monitoreres af DKLS og inkluderes i DKLS-årsrapporten
- Det anbefales, at den nationale opfølgning på monitoreringen forankres i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som samarbejder med de regionale aktører om kvalitetssikring af programmet.

11 Deltagelse

Knap halvdelen af de livmoderhalskræfttilfælde, der forekommer i de aldersgrupper, som er i målgruppen for screening, opstår hos kvinder, som ikke er screenet. I Kræftplan IV er der derfor sat fokus på at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet⁽¹¹⁾.

Som anført i kapitel 13 er selvbestemmelse en grundlæggende værdi i sundhedsvæsenet. Screeningsprogrammet lægger derfor op til, at kvinder selv træffer beslutning om deltagelse. Imidlertid er manglende deltagelse ikke altid resultatet af et bevidst fravalg, men kan skyldes en række barrierer, som er identificeret i en række kvalitative spørgeskemaundersøgelser eller interviews.

11.1 Deltagelse og dækningsgrad

Kvindens deltagelse i screeningsprogrammet kan opgøres både som deltagelsesgrad og dækningsgrad, og begge dele afreporteres i DKLS-årsrapporterne⁽³¹⁾. Deltagelsesgraden afreporteres som andelen af kvinder, der får taget en celleprøve fra livmoderhalsen inden for 365 dage efter invitation til screening, ud af alle kvinder, der inviteres til screening. Deltagelsesgraden inkluderer dermed både de kvinder, som deltager efter den initiale invitation, og de kvinder, der deltager efter at have modtaget en eller to påmindelser. Endvidere afreporteres andelen af kvinder, der deltager indenfor 90 dage efter udsendelse af en invitation eller påmindelse. I den seneste årsrapport er deltagelsen efter modtagelse af den initiale invitation opgjort til 34,9 %, mens deltagelse indenfor 365 dage er 64,2 %. Begge dele er lavere end de definerede standarder, som er på hhv. 50 % og 75 %.

Dækningsgraden angiver andelen af undersøgte kvinder ud af alle kvinder i alderen 23-64 år. Dækningsgraden afspejler dermed i hvilket omfang kvinder i målgruppen screenes, herunder både dem, der screenes som følge af en invitation i det organiserede livmoderhalskræftscreeningsprogram og dem der screenes opportunistisk (dvs. screening der ikke er udløst af en invitation). Dækningsgraden er opgjort til ca. 74 % i den seneste årsrapport fra DKLS, hvilket er lavere end standarden på 85 %. Dækningsgraden opgøres både for hver region (hvor den varierer fra 73,2 % til 75,1 %) og hver kommune (hvor der ses dækningsgrader fra 63,2 % til 82,5 %, om end de fleste kommuner ligger i intervallet 70-80 %). Hvis der korrigeres for kvinder, som er hysterektomeret (og dermed ikke i målgruppen for screeningsprogrammet) ses en dækningsgrad på ca. 79 %. Dækningsgraden varierer med alder og er lavest (ca. 70 %) for kvinder under 30 år og kvinder over 60 år⁽⁴⁵⁾. Dækningsgraden varierer endvidere med socioøkonomisk status⁽⁴⁶⁾.

11.2 Evidens angående deltagelse

Som led i arbejdet med opdatering af anbefalingerne har Sundhedsstyrelsen foretaget en systematisk litteratursøgning og – gennemgang angående barrierer for deltagelse, tiltag til at facilitere deltagelse og tiltag til at øge dækningsgraden i livmoderhalskræftscreeningsprogrammer. Der er inkluderet litteratur fra Danmark og sammenlignelige vestlige lande. Resultatet præsenteres i bilag 9 og resumeres her. For yderligere detaljer samt henvisninger til de enkelte studier henvises til bilag 9.

De kvalitative undersøgelser peger på følgende hovedårsager til, at kvinder fravælger deltagelse. Flere af årsagerne er indbyrdes forbundne.

- **Den gynækologiske undersøgelse:** Denne er koblet til både psykisk og fysisk ubehag, og nogle kvinder anser den som værende grænseoverskridende, pinlig og nogle gange smertefuld. Kvinder som har en tidligere dårlig oplevelse af en gynækologisk undersøgelse, ønsker især at undgå en ny undersøgelse. Nogle vil kun have foretaget en gynækologisk undersøgelse, hvis det virkelig er nødvendigt, og nogle vil kun have det gjort af en kvindelig undersøger.
- **Egen læge:** Egen læge spiller en stor rolle for kvinders indstilling til screening og deres valg om at deltage. Generelt ønsker respondenterne, at egen læge fortæller mere om screeningen, herunder, hvorfor den er vigtig. Nogle tolker det som, at screeningen er irrelevant, hvis de ikke hører om den fra egen læge.
- **Personlig relevans:** Kvinder vurderer, om de vil deltage på baggrund af en personlig risikovurdering, hvori de inddrager flere faktorer. Nogle mener kun, det er relevant, hvis de ikke har fast partner. Nogle yngre kvinder vurderer, at kræft kun rammer ældre, og at screening derfor ikke er relevant for dem. Mange respondenter begrundet manglende deltagelse med, at de ikke har symptomer fra underlivet. Endelig vurderer nogle, at hvis der ikke er kræft i familien, er der ikke behov for at deltage (ofte skelnes der ikke mellem forskellige typer af kræft)
- **Ufuldstændig/forkert viden:** Kvinder kan fravælge screeningen pga. manglende viden om screeningen og/eller at deres viden er faktuel forkert. Manglende viden kan endvidere gøre det svært at overvinde de andre barrierer, især frygt eller ubehag
- **Praktiske forhold:** Mange respondenter oplyser, at de gerne vil deltage, men ikke får det gjort, fordi de ikke har tid, synes det er besværligt at få bestilt tid eller tage fri fra arbejde. Nogle fravælger eller udskyder deltagelse af disse årsager, mens andre glemmer det.
- **Frygt og bekymring:** herunder frygt for sygeliggørelse, frygt for en kræftdiagnose og ønske om at undgå bekymringer.

Interventionsstudier har undersøgt en række tiltag til at øge deltagelsen:

- **Forhåndsbooket konsultation:** Et systematisk cochrane review, der inkluderede fire forskellige studier, viste at en invitation med en planlagt konsultation signifikant øgede deltagelsen fremfor en invitation, hvor kvinden selv skulle bestille tid.
- **Påmindelse:** En skriftlig eller telefonisk påmindelse til kvinder, der ikke reagerede på invitation, øgede deltagelsen med hhv. 9,2 % og 31,4 %.
- **Information til kvinderne:** Et cochrane review, der inkluderede tre studier, viste at printet materiale i sig selv ikke havde nogen bemærkelsesværdig effekt på deltagerprocenten. Et af de inkluderede studier viste, at dette heller ikke var tilfældet, hvis informationsmaterialet fremsendtes sammen med en invitation. Andre studier har vist resultater, der tyder på, at arten og mængden af information kan påvirke deltagelsen, herunder at megen information og inklusion af numeriske angivelser kan mindske deltagelsen.
- **Selvopsamlede prøver:** Tilbud om selvopsamlede prøver til kvinder, der ikke har reageret på invitation til screening, har i studier fra flere lande, blandt andet Danmark, vist sig at kunne øge deltagelsen med ca. 20-25 %. Nogle af de forskningsprojekter, som har undersøgt brugen af selvopsamlede prøver har anvendt opt-in-strategi, dvs. at kvinden selv skal rekvirere et prøvesæt. Andre har anvendt et opt-out-design, hvor prøvesættet fremsendes uopfordret, og kvinden kan vælge, om hun vil benytte det eller ikke. Opt-in strategien medfører mindre besvær for kvinden, mens opt-out er dyrere for programmet pga. ubrugte test-kits.

11.3 Diskussion

Arbejdsgruppen drøftede ud fra litteraturgennemgangen og de enkelte arbejdsgruppemedlemmers ekspertise og erfaring, hvilke tiltag, der kan være relevante at overveje i en dansk kontekst for at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet.

Deltagelsen i screeningsprogrammet varierer mellem forskellige grupper af kvinder, herunder aldersgrupper og grupper med forskellige socioøkonomisk status⁽⁴⁶⁾ eller etniske minoriteter⁽⁴⁷⁾. En rapport fra Statens Institut for Folkesundhed⁽⁴⁸⁾ har vist, at kvinder med cerebral parese har en deltagelsesprocent i screeningsprogrammet på 44 %. Det kan tænkes, at dette også afspejles i en lavere deltagelse for kvinder med andre underliggende tilstande eller funktionsnedsættelser.

Derfor bør der særligt ses på initiativer målrettet grupper med lav deltagelse, så screeningsprogrammet ikke medvirker til øget social ulighed i såvel adgang til sundhedsydelse som i sygelighed og dødelighed af livmoderhalskræft. Endvidere er der behov for mere forskning i, hvilke barrierer, der særligt gør sig gældende i de forskellige grupper med lav deltagelse samt i hvilke tiltag, der har effekt i hvilke grupper.

Som beskrevet i litteraturen (se bilag 9) kan både praktiske forhold omkring lægebesøget og ubehag ved undersøgelsen afholde kvinder fra at deltage. De danske og internationale studier peger på god effekt af at tilbyde selvopsamlede prøver til kvinder, der ikke har deltaget. Det vil formentlig være hensigtsmæssigt at undersøge nærmere, om opt-in eller opt-out-strategier bør foretrækkes ud fra såvel kvindens synspunkt som effekten på screeningsprogrammet (udgifter til prøver vs. udbytte). Der bør også være fokus på at monitorere opfølgningen af kvinder, der findes hr-HPV-positive, herunder om den gynækologiske undersøgelse fortsat er en barriere, når den selvopsamlede prøve har påvist hr-HPV.

Egen læges dialog med kvinden om deltagelse er vigtig for hendes informerede beslutningstagning. Det anbefales, at der ses på muligheder for at lette såvel kvindens som lægens adgang til information om både screeningsprogrammet generelt og om, hvorvidt den enkelte har deltaget eller er frmeldt. Dette vil eksempelvis støtte lægens overvejelser i forhold til at spørge en kvinde, der kommer til gynækologisk undersøgelse af anden årsag, om hun ønsker en celleprøve taget ved samme lejlighed.

For yderligere at overvinde de praktiske barrierer drøftede arbejdsgruppen, at det kunne overvejes at regionerne indsætter link til den praktiserende læges hjemmeside eller tidsbestillingssystem i invitationen, idet det ikke fandtes praktisk muligt, at der kunne forhåndsbookes hos de enkelte praktiserende læger. Hvis regionerne udvikler modeller for at indføre f.eks. mobilklinikker eller lade regionalt sundhedspersonale (læger, jordemødre eller sygeplejersker) udføre screening, kunne dette give kvinderne en mulighed for prøvetagning uden for almindelig arbejdstid og uden besvær med tidsbestilling. I almen praksis kan det overvejes at andet klinikpersonale end den praktiserende læge tager prøven eller at give mulighed for smearprøvetagning uden tidsbestilling i udvalgte tidsrum.

Det bemærkes dog, at en del af evidensen stammer fra kvalitative studier og afspejler kvindernes bud på, hvad der kunne tilbydes dem for at facilitere deres deltagelse. Flere af tiltagene er der ikke afprøvet i praksis eller i regelrette interventionsstudier. Der er derfor behov for pilot- eller forskningsprojekter for at indhente viden og erfaringer.

Manglende eller utilstrækkelig information er fremhævet som en barriere i flere studier. Dette understreger vigtigheden af at udarbejde informationsmateriale, som imødekommer kvindernes behov for information, hvilket beskrives yderligere i kapitel 9. Der bør ikke blot fokuseres på at øge deltagelsen, men også på at fremme den enkeltes informerede valg.

Kvinder med vedvarende udeblivelse (>10år) er en svær gruppe at rekruttere i flere af de foreliggende videnskabelige studier. Der er behov for yderligere såvel kvalitativ som interventionsforskning med henblik på at identificere muligheder til at nå disse kvinder.

Muligheden af at udsende endnu en påmindelse, udover de to, som allerede er del af programmet, blev også drøftet. Det forventes dog ikke, at der vil være nogen betydelig gevinst ved at udsende endnu en påmindelse til kvinder, som i forvejen ikke har reageret på invitation og to påmindelser, men der bør i stedet ses på andre tiltag til at nå disse kvinder. Desuden blev det vurderet, at det ikke ville være rimeligt at sende mere end tre henvendelser til kvinderne om et program, det er frivilligt at deltage i.

Udover den primære deltagelse i screeningen er der en problematik omkring kvinder, der ikke får fulgt op på en primær unormal screeningsprøve. I op til 15 % af de tilfælde, hvor der anbefales fornyet prøvetagning pga. unormale eller uegnede prøver, tages der ikke ny prøve indenfor det anbefalede tidsrum⁽³⁸⁾. Det vil derfor være relevant at undersøge i et eller flere forsknings- eller kvalitetsudviklingsprojekter, om denne andel kan mindskes ved forskellige tiltag. I den forbindelse bør det undersøges, om det praktisk og juridisk er muligt for screeningssekretariaerne at henvise kvinden direkte til gynækolog (med kopi til egen læge), hvis resultatet af screeningstesten tilsiger dette.

11.4 Konklusion og anbefalinger

Deltagelsen i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram er lavere end målsætningen, og den lave deltagelse er særlig udtalt i visse grupper. Der bør derfor i regionerne arbejdes på både at øge den samlede deltagelse og på specifikt at kortlægge barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse, så der kan laves målrettede tiltag eller informationsmaterialer m.m. Det drejer sig f.eks. om kvinder med lav socioøkonomisk status, etniske minoriteter, kvinder med funktionsnedsættelse og kvinder med længerevarende udeblivelse fra programmet uden framelding.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i de kommende år iværksættes en række tiltag for at øge deltagelsen:

- Alle regioner bør tilbyde mulighed for selvopsamlede prøver til kvinder, der efter invitation og første påmindelse hverken har frameldt sig eller fået taget en prøve. Invitations- og informationsmateriale bør udarbejdes nationalt via Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening. Deltagelse og opfølgning på HPV-positive svar efter selvopsamlet prøve bør monitoreres, f.eks. ved at DKLS inkluderer en indikator herom i sine årsrapporter.
- Hos de praktiserende læger bør afprøves tiltag som f.eks. mulighed for at vælge undersøgers køn, aftenåbning uden tidsbestilling for screening, evt. på skift mellem lægerne i et område.
- Alle regioner bør iværksætte initiativer, der kan lette adgangen til prøvetagning for kvinder, som ønsker at deltage, som f.eks. mobilklinikker

- Det anbefales, at såvel de enkelte regioner som den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening iværksætter yderligere undersøgelser og tiltag der kortlægger og adresserer barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse.
- Det anbefales, at informationsmaterialet og invitationsbreve oversættes til flere sprog.
- Invitationsbreve og informationsmateriale bør foruden muligheden for framelding også oplyse om, hvordan man kan gentilmelde sig.
- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening arbejder på etablering af egentlige beslutningsstøtteværktøjer om til- eller fravalg af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet til brug for interesserede kvinder.
- Det anbefales, at der iværksættes befolkningsrettede eller kampagnebaserede tiltag, der informerer om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet.

12 Ressourcer

I dette kapitel præsenteres overvejelser over hvilke ressourcemæssige konsekvenser, det kan medføre at overgå til screening med HPV-test som primær testmetode i aldersgruppen 30-59 år. Herudover kan der komme udgifter udover driften af screeningsprogrammet i forbindelse med f.eks. tiltag til at sikre deltagelsen i programmet.

Der er ikke tale om en sundhedsøkonomisk analyse eller en uddybende gennemgang af budget- eller finansieringsmæssige behov. Formålet er alene at give en oversigt over, hvor der vil kunne forekomme ændringer i ressourceforbruget. Estimer af de reelle omkostninger, herunder både øgede udgifter og besparelser, ved at indføre HPV-screening i hele gruppen af 30-59-årige kvinder på landsplan, bør udarbejdes som led i planlægningen og monitoreringen af den differentierede implementering på baggrund af data derfra. På længere sigt er formålet med overgang til HPV-screening at forebygge flere kræfttilfælde. Opfyldes dette formål, vil det betyde nedsat sygelighed og dødelighed for de berørte kvinder samt sparede udgifter til diagnostik, behandling og pleje ved livmoderhalskræft.

12.1 Almen praksis

Med et screeningsinterval på fem år ved anvendelse af primær HPV-test, må antallet af primærprøver forventes med tiden at falde for de 30-49-årige, hvor intervallet i cytologiscreening i dag er på tre år. Omvendt kan der forventes behov for flere besøg hos praktiserende læge for kvinder med positiv HPV-test og ingen eller lette celleforandringer, som skal kontrolleres. Om det samlede antal ydelser i almen praksis til livmoderhalskræftscreening vil stige eller falde sammenlignet med det nuværende niveau, afhænger af, hvor mange kvinder, der bliver fundet HPV-positive, hvordan der triageres, samt hvor hyppigt, de skal følges op.

12.2 Gynækologisk speciallægepraksis

Kvinder med celleforandringer, kvinder der ved opfølgende tests findes vedvarende hr-HPV-positive samt kvinder, der har fået foretaget kegleoperation, følges op i gynækologisk regi. De videnskabelige studier, der sammenlignede HPV-test med cytologiscreening, viste at der i første screeningsrunde blev fundet flere HPV-positive og flere kvinder med celleforandringer end i næste runde, se bilag 6. HPV-screening kan således forventes at medføre et øget antal ydelser i gynækologpraksis i de første år efter implementering, men antallet kan falde senere, da påvisningstidspunktet fremrykkes.

12.3 Patologiafdelinger og laboratorier

Implementering af HPV-screening vil medføre, at der skal udføres flere HPV-tests end i det nuværende program. Omvendt vil der udføres færre cytologiske undersøgelser, når cytologi ikke længere udføres på alle 30-59-årige kvinder, men udelukkende på de, der findes HPV-positive. Dette kan forventes både at påvirke udgifterne til apparatur og til de materialer, der forbruges ved analyserne. Samtidig vil der være brug for andre kompetencer hos personalet, herunder bioanalytikere, laboranter, molekylærbiologer og læger, og nogle arbejdsgange vil skulle omlægges.

Som nævnt i 12.2 kan der ud fra den foreliggende evidens forventes flere kvinder med en HPV-positiv test og flere med celleforandringer i den første screeningsrunde end i den næste runde.

Både prøveantal og prøvesammensætning kan derfor ændres over tid og dermed påvirke resourceforbruget til programmet, hvilket bør monitoreres som led i implementeringen af HPV-screening. Endvidere vil den differentierede implementering i en periode kunne give øgede udgifter, herunder til den i kapitel 7 beskrevne triagering af lette celleforandringer, indtil der kan gives anbefalinger for en endelig model.

12.4 Gynækologiske hospitalsafdelinger

I det omfang, de gynækologiske afdelinger deltager i opfølgning af kvinder i screeningsprogrammet, vil de samme overvejelser gøre sig gældende som for privat praktiserende gynækologer.

På langt sigt forventes færre tilfælde af livmoderhalskræft.

12.5 Andet

Etablering og drift, herunder sekretariatsbetjening, af Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og dens fagudvalg samt monitorering af den differentierede implementering kan medføre udgifter.

I Sundhedsstyrelsen vil der gå ressourcer til udarbejdelse af informationsmateriale.

Kapitel 11 beskriver forslag til en række tiltag til at sikre, at kvinder kan deltage i livmoderhalskræftscreening, hvis de ønsker det, herunder blandt andet selvopsamling af prøver. Iværksættelse af sådanne tiltag kan også medføre øgede udgifter.

Flere steder i anbefalingerne er nævnt områder, hvor pilotprojekter eller forskning kan være ønskeligt. Dette kan medføre ressourcebehov.

12.6 Konklusion

Implementering af HPV-screening i stedet for cytologiscreening vil medføre ændringer i resourcebehov og -forbrug hos alle de involverede aktører. Som led i monitoreringen af den differentierede implementering, bør det vurderes, om der kan indsamles data til bedre belysning heraf.

13 Ethiske overvejelser

WHO publicerede i 1968 en række principper, som bør være opfyldt, før et screeningsprogram bliver iværksat⁽⁴⁹⁾. Efterfølgende har både WHO og enkeltlande udbygget og suppleret kriterierne. I Danmark udkom anbefalinger for nationale screeningsprogrammer i 2014⁽⁶⁾, som baserede sig på dels en publikation fra Sundhedsstyrelsen i 1990⁽⁵⁰⁾, dels publikationer fra andre lande og fra WHO.

Screening har gennem årene givet anledning til en del debat og etiske overvejelser. Der er publiceret flere gennemgange af disse overvejelser⁽⁵¹⁾. Ved vurderingen af et screeningsprogram kan der anlægges både en individorienteret synsvinkel og en samfundsorienteret synsvinkel. Individet og samfundet har ikke nødvendigvis sammenfaldende interesser. Den enkelte kan have en interesse i at beskytte sig selv mod en given sygdom. Samfundet må have blikket på helheden og overveje, hvilke økonomiske og menneskelige ressourcer, der stilles til rådighed. Det må også overvejes, om det er rimeligt at ulejliges et stort antal borgere, som måske kun har en lille risiko for at få den pågældende sygdom. Et af WHO's principper er, at sygdommen skal have en vis hyppighed i befolkningen, mens det i de danske kriterier er anført, at tilstanden, der screenes for, skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem.

Et andet kriterium i anbefalingerne for nationale screeningsprogrammer⁽⁶⁾ er at gavnen af screeningsprogrammet skal opveje skadevirkningerne. Dette indebærer, at de mulige gavnlige og skadelige virkninger af (påtænkte) screeningsprogrammer bør beskrives så godt som muligt. Selvom der er udarbejdet de ovenfor nævnte nationale og internationale anbefalinger for screeningsprogrammer, er det ikke altid muligt at opnå enighed – hverken blandt beslutningstagere, fagfolk eller borgere – om hvorvidt de gavnlige og de skadelige virkninger står mål med hinanden i et givent program. Forskellige personer kan have forskellig opfattelse af, hvor stor en risiko for skadevirkninger, der er acceptabel for at opnå en mulig gevinst ved programmet. Det er derfor vigtigt, at der stilles information til rådighed, som kan hjælpe den enkelte med at træffe sin beslutning for eller imod deltagelse i et screeningstilbud.

I det følgende præsenteres nogle af de områder, der er genstand for etiske problemstillinger. For mere udtømmende beskrivelser henvises til publikationerne på referencelisten.

13.1 Reduktion i dødelighed og sygelighed

Ved screening for livmoderhalskræft er målet, at færre får sygdommen og at færre dør af den. Nedsat sygelighed og dødelighed er en fordel både for det enkelte individ og for samfundet. Ved livmoderhalskræftscreening er målet ikke blot tidlig påvisning af kræft, men at finde celleforandringer, som kan være forstadier til kræft, hvilket giver mulighed for helt at forebygge sygdommen.

13.2 Mere skånsom behandling

Behandlingen af celleforandringer er væsentlig mindre omfattende og mere skånsom end behandling for fuldt udviklet livmoderhalskræft, jf. kapitel 6. Behandling af sygdom opdaget i tidligt stadium i forbindelse med screening er også mindre omfattende end behandling af livmoderhalskræft, der først diagnosticeres, når der kommer symptomer, hvilket typisk er relativt sent

i kræftforløbet. Herved reduceres ikke bare sygeligheden som følge af selve sygdommen, men også bivirkninger og senfølger af kræftbehandling.

13.3 Falsk negative og falsk positive svar

Ved screening vil der både forekomme falsk negative og falsk positive svar.

Ved et falsk negativt svar forstås, at prøven ikke viser tegn på kræft eller celleforandringer, selvom kvinden reelt har det. Denne situation opstår, fordi ingen tests kan finde 100 % af tilfældene. Risikoen for falsk negative svar skal holdes op imod ulemperne ved ikke at have et screeningsprogram overhovedet. Falsk negative svar kan give anledning til falsk tryghed om at man ikke har forstadier eller sygdom. Det er derfor afgørende at informere borgere om, at screeningsundersøgelsen ikke kan finde 100 % af tilfældene, og at det altid er vigtigt at reagere på symptomer – også selvom man lige er blevet screenet.

Et falsk positivt svar betyder, at screeningsundersøgelsen giver mistanke om, at kvinden har celleforandringer eller livmoderhalskræft, men hvor efterfølgende undersøgelser afkræfter dette. Ved screening for livmoderhalskræft kan det dreje sig om, at prøven fra livmoderhalsen indeholder celler, som ved mikroskopien ser ud til at være unormale, men hvor de efterfølgende undersøgelser viser, at der ikke er celleforandringer. For at be- eller afkræfte mistanken er der behov for yderligere undersøgelser. Kvinden bliver derfor henvist til gynækologisk speciallæge, som udfører en kolposkopi (undersøgelse af livmoderhalsen) og tager vævsprøver. Dette kan opleves ubehageligt og ofte smertefuldt hos de fleste kvinder. Også kvinder, der viser sig ikke at have celleforandringer, skal gennem denne undersøgelse for at afkræfte mistanken. De kvinder, der oplever ulemperne, er derfor ikke nødvendigvis de samme som de, der drager nytte af deltagelse i screeningsprogrammet.

Ubehaget ved kolposkopi og biopsi-tagning skal holdes op imod risikoen for først at blive diagnosticeret ved fremskreden sygdom, hvis der ikke var et screeningsprogram. Dette ville medføre mere omfattende behandling med kirurgi og/eller strålebehandling, som har bivirkninger og senfølger, samt imod risikoen for død ved sent opdaget livmoderhalskræft.

13.4 Psykosociale konsekvenser

Et svar, om at der er celleforandringer på livmoderhalsen, vil ofte give anledning til uro og ængstelse hos den enkelte. Ventetiden på videre udredning kan være belastende, også selvom mistanken i sidste ende afkræftes. Ikke kun sandt positive, men også falsk positive svar kan medføre samme ængstelse. Nogle har udtrykt bekymring for, at de negative virkninger heraf er så udtalte, at de opvejer gevinsterne ved screening. Evidensen angående kvinders reelle oplevelser og præferencer på dette område er sparsom, og det kunne være formålstjenligt at få det belyst i både kvalitative og kvantitative undersøgelser.

13.5 Overbehandling af celleforandringer

Screeningsprogrammer kan være forbundet med overbehandling. Det vil sige, at man behandler celleforandringer, der ikke ville have udviklet sig til kræft i patientens levetid. Det anslås, at 1/3 af de kvinder, der har de mest fremskredne celleforandringer, CIN3, vil udvikle livmoderhalskræft (jf. kapitel 6)- Det er dog ikke muligt at forudsige kræftudvikling hos den enkelte kvinde, og man behandler derfor alle med CIN3-forandringer og nogle af dem, der har persisterende

CIN2-forandringer⁽¹⁵⁾. Dette indebærer i befolkningsperspektiv en afvejning af, hvor mange kvinder, man vil udsætte for unødige kegleoperationer for at forebygge livmoderhalskræft. På individniveau medfører det en afvejning af, om den enkelte kvindes risiko for unødigt behandling, og for de komplikationer, som behandlingen kan medføre jf. afsnit 6.4, står mål med hendes nedsatte risiko for livmoderhalskræft.

13.6 Kontrolforløb

Kvinder med lettere grader af celleforandringer følges op i kontrolforløb med gentagne prøver. Ved overgang til HPV-screening kan det forventes, at der forebygges flere kræfttilfælde end ved cytologiscreening, men at der til gengæld vil komme flere kvinder i kontrolforløb. Dette skyldes dels at der vil findes flere med celleforandringer, og dels at der vil være kvinder med persistente HPV-infektion uden celleforandringer, som vil blive anbefalet kontroller med nye prøver. Den differentierede implementering af HPV-screening vil gøre det muligt at monitorere, hvor mange ekstra kontrolforløb og kegleoperationer, det medfører.

13.7 Uopfordret henvendelse til borgerne

Bør sundhedsvæsenet uopfordret henvende sig til det enkelte menneske? Den problemstilling er diskuteret i en redegørelse fra Det Ethiske Råd⁽⁵¹⁾, som også har diskuteret, hvordan sundhedsvæsenets tiltag for at påvirke borgerne udmøntes etisk forsvarligt⁽⁵²⁾. Både for livmoderhalskræft og brystkræft var screening fra begyndelsen uorganiseret eller opportunistisk. Kun kvinder, der selv henvendte sig, blev undersøgt, men der var ikke et organiseret invitationsprogram. Ved uorganiseret screening opnås ikke en deltagelse, som er tilnærmelsesvis så høj som i organiserede programmer⁽⁵³⁾. For livmoderhalskræftscreening ved vi tillige, at der ved uorganiseret screening forbruges et uforholdsmæssig stort antal prøver, som fordeles på en mindre del af målgruppen⁽⁵⁴⁾. Uorganiseret screening kan øge ulighed i sundhed, fordi det bliver de mest ressourcestærke, der bruger muligheden for at blive screenet. Omvendt er det de mindst ressourcestærke, som har størst tilbøjelighed til at tage imod et tilbud fra det offentlige uden selv at vurdere, hvad der taler for eller imod.

13.8 Information og selvbestemmelse

Ved screening tilbyder samfundet en gruppe borgere at blive undersøgt for en given sygdom eller for mulige forstadier til sygdommen, som det er tilfældet med livmoderhalskræftscreeningen. I respekt for det enkelte menneskes selvbestemmelse, og med henblik på at fremme ligheden i adgang til sundhedstilbud jf. afsnit 13.7, er det vigtigt, at alle får samme tilbud, og at den enkelte borger træffer sit eget valg om at acceptere eller fravælge screeningstilbuddet. Forudsætningen herfor er, at der er adgang til den nødvendige information, og at den bliver formidlet på en forståelig måde, så modtageren får det bedst mulige grundlag for at tage stilling til deltagelse i screeningsprogrammet. I Danmark er det derfor praksis at inkludere information om tilbuddet i invitationsbrevet, jf. kapitel 9.

Der er dog begrænset viden om optimal formidling af relevant information, herunder hvordan man bedst informerer om den mulige risiko, der er forbundet med screening. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer opsummeres principper for information⁽⁶⁾.

14 Perspektivering

De foregående kapitler har fremlagt anbefalingerne til det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft ud fra den på nuværende tidspunkt tilgængelige evidens fra Danmark og andre lande.

Dette kapitel omtaler områder, hvor der forventes en faglig udvikling inden for de næste år, som kan have betydning for fremtidige anbefalinger.

14.1 Selvopsamlede prøver

Selvopsamlede prøver har vist sig at være et egnet alternativ til lægeopsamlede prøver til kvinder, der ønsker at deltage i screeningsprogrammet, men fravælger det på grund af praktiske barrierer eller ubehag ved den gynækologiske undersøgelse (se kapitel 11). Indtil videre anbefales selvopsamlede prøver ikke som primær prøvetagningsmetode til kvinder, der deltager i den vanlige screening, da der endnu er utilstrækkelig evidens angående kvalitetssikring af selvopsamledes prøver. Endvidere kan der være bekymring for, om kvinderne vil møde op til opfølgning, hvis de er HPV-positive^(20,55). Imidlertid udvikles der løbende nye testmetoder for HPV, og der opsamles erfaringer og evidens om HPV-undersøgelse af både lægeopsamlede og selvopsamlede prøver. Endvidere er der nationalt og internationalt fokus på kvalitetssikring og validering af de forskellige testsystemer. Som beskrevet i kapitel 11 og bilag 9 har en systematisk gennemgang vist, at den relative sensitivitet og specificitet af HPV-test på en selvopsamlet prøve i forhold til lægeopsamlet afhænger af det anvendte testsystem⁽⁵⁵⁾. Flere studier har endvidere vist, at en overvejende andel af de kvinder, som testes positive for hr-HPV på en selvopsamlet prøve, går videre til yderligere udredning, om end andelen er en smule lavere end ved en konventionel celleprøve (se bilag 9 for referencer og nærmere omtale).

Det er således tænkeligt, at det med tiden vil vise sig muligt at tilbyde alle kvinder et valg mellem selvopsamlede og lægeopsamlede prøver. Det kunne derfor være ønskeligt at iværksætte forskningsprojekter angående brugen af selvopsamlede prøver til alle kvinder. I den forbindelse bør der være fokus på at formulere kvalitetskrav til testsystemer til brug ved selvopsamlede prøver og på algoritmer for opfølgning af HPV-positive.

14.2 Screening af kvinder under 30 år og HPV-vaccinerede kvinder

Årgang 1993 udgjorde den første årgang af kvinder, som havde været omfattet af HPV-vaccination som 12-årige i børnevaccinationsprogrammet. I 2016 fyldte de 23 år og trådte dermed ind i screeningsalderen.

Indtil nu har det danske vaccinationsprogram benyttet vacciner, der beskytter mod HPV type 16 og 18, som er årsag til omkring 70 % af livmoderhalskræft tilfælde. Livmoderhalskræft som følge af andre typer, kan derfor stadig opstå hos vaccinerede kvinder. Endvidere kan der ikke påregnes beskyttelse, hvis kvinden allerede er inficeret med HPV type 16 eller 18 på vaccinations tidspunktet. Derfor anbefales, at piger bliver vaccineret før seksuel debut, hvilket ikke er opfyldt for en del af de kvinder, der er vaccineret i Danmark, især dem der er vaccineret i de midlertidige tilbud (se afsnit eller 6.5.2) eller udenfor børnevaccinationsprogrammet. Af disse årsager er vaccinerede kvinder også omfattet af det nationale screeningsprogram. For de kohorter, der får vaccinen som led i børnevaccinationsprogrammet som 12-årige, forventes det, at langt de

fleste har fået den før seksuel debut, således at alle vaccinerede vil have en reduceret risiko for livmoderhalskræft. Effekten af HPV-vaccination på den fremtidige livmoderhalskræftforekomst i Danmark vil dog også afhænge af tilslutningen til HPV-vaccinen, som i de senere år har været lav⁽⁵⁶⁾. Tilslutningen til første vaccination var ved opgørelse i juni 2017 54 % for piger født i 2003 og 42 % for piger født i 2004. Andelen af færdigvaccinerede var 54 % for årgang 2002 og 29 % for årgang 2003⁽⁵⁷⁾.

Aktuelt fortsætter screening med cytologiundersøgelse for både vaccinerede og uvaccinerede kvinder i alderen 23-29 år, jf. kapitel 7. Det skyldes, at det stadig kun er en relativt lille andel af hele aldersgruppen, der er HPV-vaccineret før seksuel debut, og der er en høj forekomst af forbigående HPV-infektion hos uvaccinerede.

Både i Danmark og internationalt er der studier og opgørelser i gang angående forekomsten af celleforandringer blandt unge kvinder, som er vaccineret mod HPV 16 og 18, og mulige screeningsregimer for HPV-vaccinerede kvinder. I de kommende år bør den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft og Sundhedsstyrelsen overveje, om der skal formuleres andre screeningsanbefalinger for de kvinder, som er vaccineret mod disse to HPV-genotyper.

I efteråret 2017 er børnevaccinationsprogrammet overgået til at bruge den nonavalente HPV-vaccine, som beskytter mod syv onkogene HPV-typer, der tilsammen forårsager ca. 90 % af de nuværende livmoderhalskræfttilfælde. Dvs. at fødselsårgangene fra 2006 (som fylder 12 år i 2018) og fremad vil være vaccineret med denne vaccine. Inden de i 2029 kommer i målgruppen for livmoderhalskræftscreening, bør der formuleres screeningsanbefalinger for denne gruppe kvinder.

14.3 Screening af ældre kvinder

Som beskrevet i kapitel 6 er der en høj forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft i de ældre aldersgrupper. Endvidere har middellevetiden været stigende siden de første screeningsprogrammer blev indført i 1960'erne. Der er derfor både i fagkredse og fra myndighedsside løbende opmærksomhed på, om den øvre aldersgrænse for screeningsprogrammet skal udvides.

I 2012 blev det anbefalet, at der skulle indføres såkaldt "exit-test" for 60-64-årige kvinder (forud for 2012 ophørte screening ved 60-års-alder). Dette var fuldt implementeret i løbet af 2014-15.

Den nuværende høje forekomst i de ældre aldersgrupper afspejler formodentlig et kohortefænomen snarere end sygdommens naturhistorie⁽¹⁰⁾ (jf. kapitel 6). De fødselsårgange, som kommer til at udgøre de 70+ årige fremover, har haft en lavere incidens af livmoderhalskræft livet igennem end de tidligere fødselsårgange og vil desuden være screenet siden ungdommen. Dermed forventes det, at forekomsten af livmoderhalskræft i den ældre befolkning vil være lavere fremover.

På denne baggrund har en revurdering af den øvre aldersgrænse ikke været omfattet af denne revision af anbefalingerne, men udviklingen i incidensen af livmoderhalskræfttilfælde blandt kvinder over 65 år bør monitoreres med henblik på vurdering af, om aldersgruppen, der tilbydes screening, bør ændres.

En væsentlig del, ca. 45 %, af de kvinder, som får konstateret livmoderhalskræft i de aldersgrupper, som er omfattet af screening, har ikke fulgt screeningstilbuddet konsekvent eller har slet ikke deltaget i screening⁽⁸⁾. Det er sandsynligt, at en evt. udvidelse af screeningsalderen ville få størst deltagelse blandt de kvinder, som har deltaget tidligere. Det formodes, at en del af de kvinder, der får livmoderhalskræft som ældre ikke er screenet sufficent tidligere (enten fordi de ikke har haft tilbuddet, jf. ovenfor, eller fordi de har fravalgt det). Disse kvinder må også forventes at have en lavere deltagelse efter 65-års alderen. En øget deltagelse i screeningsprogrammet i de aldersgrupper, som allerede er omfattet, vil have betydning for forebyggelse af livmoderhalskræft, også når kvinderne bliver ældre. Det ville være ønskeligt at der blev foretaget en systematisk opgørelse af livmoderhalskræfttilfælde blandt ældre kvinder med kortlægning af deres screeningshistorik med henblik på yderligere at kvalificere denne antagelse.

14.4 Konklusion

HPV-vaccination og HPV-test er områder, hvor der i disse år sker en meget stor udvikling, og der publiceres løbende nye videnskabelige studier.

Vaccination er indført i børnevaccinationsprogrammet, men vaccinationstilslutningen har været lav i en årrække. Monitoreringsdata fra screening af vaccinerede kvinder samt resultaterne af nationale og internationale videnskabelige studier bør inddrages i overvejelser angående screeningsanbefalinger for vaccinerede kvinder og for kvinder under 30 år.

Der udvikles løbende nye teknologier og testsystemer for HPV-tests. Desuden publiceres der kontinuerligt resultater angående brugen af både de kendte og de nye tests. Dette er et område der bør følges tæt for at vurdere, om der kommer grundlag for nye anbefalinger angående primærscreening, selvopsamlede prøver og/eller triagering.

Forekomsten af livmoderhalskræft blandt ældre kvinder bør monitoreres i takt med, at de kvinder, som har været omfattet af et regulært screeningstilbud livet igennem og af den ovenfor nævnte exit-test, bliver ældre. På den baggrund bør det vurderes, om det vil være relevant at revidere aldersgrænsen for screeningstilbuddet.

Referencer

- (1) Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger. Opdateret: 2012. Senest hentet: 1. april 2017. Link: <http://www.sst.dk/~media/B1211EAFEDFB47C5822E883205F99B79.ashx>
- (2) WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice, 2nd ed. Opdateret: 2014. Senest hentet: 1. marts 2017. Link: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>
- (3) Statens Serum Institut. EPI-NYT 35/2008. Opdateret: 2008. Senest hentet: 18. april 2017. Link: <https://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2008/2008%20PDF/EPI-NYT%20-%202008%20-%20uge%2035.ashx>
- (4) Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisteret. Senest hentet: 18. maj 2017. Link: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/CAR/Sider/Cancerregisteret.aspx>
- (5) Sundhedsdatastyrelsen. Dødsårsagsregistret. Senest hentet: 18. maj 2017. Link: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>
- (6) Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. Opdateret: 2014. Senest hentet: 1. marts 2017. Link: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2014/sundhedsstyrelsens-anbefalinger-vedr-nationale-screeningsprogrammer>
- (7) G. Engholm, J. Ferlay, N. Christensen, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3. Opdateret: 2016. Senest hentet: 5. april 2017. Link: <https://www.ancr.nu/>
- (8) Lynge E, Rygaard C, Baillet MV, Dugue PA, Sander BB, Bonde J, et al. Cervical cancer screening at crossroads. APMIS 2014;122(8):667-673.
- (9) Hammer A, Kahlert J, Rositch A, Pedersen L, Gravitt P, Blaakaer J, et al. The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: a population-based cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96(2):150-157.
- (10) Lynge E, Lonnberg S, Tornberg S. Cervical cancer incidence in elderly women-biology or screening history? Eur J Cancer 2017;74:82-88.
- (11) Sundheds- og Ældreministeriet. Kræftplan IV. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1. marts 2017. Link: <http://www.sum.dk/Temaer/Kraeftplan-IV.aspx>
- (12) Petry KU, Liebrich C, Luyten A, Zander M, Ifner T. Surgical staging identified false HPV-negative cases in a large series of invasive cervical cancers. Papillomavirus Res 2017;4:85-89.

- (13) Bonde J, Rebolj M, Ejegod DM, Preisler S, Lynge E, Rygaard C. HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 human papillomavirus genotype microarray system. BMC Infect Dis 2014;14:413-2334-14-413.
- (14) WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer - Fact sheet. Opdateret: 2016. Senest hentet: 5. april 2017. Link: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
- (15) Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Udredning, behandling og kontrol af cervikal dysplasi. Opdateret: 2012. Senest hentet: 15. maj 2017. Link: <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/Cervixdysplasi2012.pdf>
- (16) Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2015/2016, 1. juli 2015 – 30. juni 2016. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1. november 2017. Link: http://www.dgcg.dk/images/rsrapport_DGCD_2015-16_endelig_anonymiseret.pdf
- (17) Lægehåndbogen. Livmoderhalskræft. Opdateret: 2015. Senest hentet: 7. august 2017. Link: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/livmoderhalskraeft/>
- (18) Statens Serum Institut. HPV-vaccine. Opdateret: 2016. Senest hentet: 12. april 2017. Link: <http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Vacciner%20i%20boernevaccinationsprogrammet/HPV-vaccine.aspx>
- (19) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, et al (editors). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd. Luxembourg : European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- (20) Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al (editors). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second edition: supplements. Luxembourg : European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
- (21) Australian Government - Department of Health. Future changes to cervical screening. Opdateret: 2017. Senest hentet: 1. november 2017. Link: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/future-changes-cervical>
- (22) UK Government. The UK National Screening Committee recommendation on Cervical Cancer screening in women. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1. november 2017. Link: <https://legacyscreening.phe.org.uk/cervicalcancer>
- (23) Socialstyrelsen. Livmoderhalscancer, screening med cytologi och HPV-test. Opdateret: 2015. Senest hentet: 10. april 2017. Link: <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/livmoderhalscancer-screeningme>

- (24) New Zealand Government - Ministry of Health. Primary HPV Screening. Oppdateret: 2016. Senest hentet: 1. november 2017. Link: <https://www.nsu.govt.nz/health-professionals/national-cervical-screening-programme/primary-hpv-screening>
- (25) Kreftregisteret. Nasjonale retningslinjer. Oppdateret: 2017. Senest hentet: 1. November 2017. Link: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Nasjonale-retningslinjer-og-rapporteringer/>
- (26) Kreftregisteret. HPV i primærscreening. Oppdateret: 2017. Senest hentet: 1. November 2017. Link: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/HPV-i-primarscreening/>
- (27) Tranberg M, Larsen MB, Mikkelsen EM, Svanholm H, Andersen B. Impact of opportunistic testing in a systematic cervical cancer screening program: a nationwide registry study. BMC Public Health 2015;15:681-015-2039-0.
- (28) Madsen EM. Smear-tagning. Ugeskr Laeger 2004;166:4246.
- (29) Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.
- (30) Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes 2nd. New York : Springer Verlag, 2004.
- (31) Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. Årsrapport 2016. Oppdateret: 2017. Senest hentet: 6. august 2017. Link: https://www.sundhed.dk/content/cms/82/4682_dkls_%C3%A5rsrapport2016_offentligversion.pdf
- (32) International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. Senest hentet: 20. Juni 2017. Link: <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>
- (33) Engesæter B, Nygård M, Tropé A. Implementering av HPV-test i primærscreening. Anbefaling av videre screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde. Refleksjoner rundt nasjonal implementering. Oslo: Kreftregisteret, 2017.
- (34) Lorincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. J Obstet Gynaecol Res 1996;22(6):629-636.

- (35) Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. PLoS One 2016;11(1):e0147326.
- (36) Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft. Anbefalinger. Opdateret: 2007. Senest hentet: 1. marts 2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~media/03CFFAA724CD438A973EAD7EBDED3F53.ashx>
- (37) Sundhedsstyrelsen. Vejledning nr. 9207 af 31/05/2011 om håndtering af parakliniske undersøgelser. Opdateret: 2011. Senest hentet: 16. oktober 2017. Link: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=137127>
- (38) Lynge E, Andersen B, Christensen J, Ejersbo D, Jochumsen K, Johansen T, et al. Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation. Acta Oncol 2017;1-8.
- (39) Kristiansen BK, Andersen B, Bro F, Svanholm H, Vedsted P. Impact of GP reminders on follow-up of abnormal cervical cytology: a before-after study in Danish general practice. Br J Gen Pract 2017;67(661):e580-e587.
- (40) Sundhedsstyrelsen. Undersøgelse for celleforandringer i livmoderhalsen. Opdateret: 2013. Senest hentet: 1. november 2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~media/F0A4A688430F4C43B1CB8E5E6240FB4C.ashx>
- (41) Kirkegaard P, Mortensen GL, Mortensen SL, Larsen MB, Gabel P, Andersen B. Making decisions about colorectal cancer screening. A qualitative study among citizens with lower educational attainment. Eur J Public Health 2016;26(1):176-181.
- (42) Kristiansen BK. Securing follow-up in cervical cancer screening. PhD dissertation. Aarhus : Faculty of Health Aarhus University, 2017.
- (43) Sundhedsstyrelsen. Beskrivelser af og indgange til pakkeforløb på kræftområdet. Opdateret: 2016. Senest hentet: 15. oktober 2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>
- (44) Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. Senest hentet: 6. marts 2017. Link: <http://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/livmoderhalskraeftscreening/>
- (45) Larsen MB, Mikkelsen EM, Jeppesen U, Svanholm H, Andersen B. The influence of total hysterectomy in a cervical cancer screening population: a register-based cross-sectional study. BMC Health Serv Res 2017;17(1):423-017-2371-4.
- (46) Kristensson JH, Sander BB, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. Cancer Epidemiol 2014;38(2):174-180.

- (47) Petersen CI, Holmberg T. Screening for livmoderhalskræft blandt etniske minoritetskvinder. En kvalitativ undersøgelse af barrierer og viden. Kandidatspeciale. Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, 2007.
- (48) Michelsen SI, Laursen B, Flachs EB, Voss I, Due P, Uldall P. Voksne med cerebral parese i Danmark. Odense : Statens Institut for Folkesundhed, 2017.
- (49) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneve : WHO, 1968.
- (50) Sundhedsstyrelsen. Screening – hvorfor, hvornår, hvordan? 1990.
- (51) Det Ethiske Råd. Screening - en redegørelse Det Ethiske Råd, 1999.
- (52) Det Ethiske Råd. Et venligt skub? Hvordan sikrer sundhedsvæsenet, at dets påvirkning af borgerne er etisk forsvarlig, når det handler om brugen af information, rekruttering og anbefalinger? Det Ethiske Råd, 2016.
- (53) Olesen F. Forebyggelse af cancer colli uteri ved cytologisk undersøgelse Aarhus Universitet, 1991.
- (54) Sundhedsstyrelsen. Forebyggende undersøgelse mod livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsen, 1986.
- (55) Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014;15(2):172-183.
- (56) Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen and Statens Serum Institut. Børnevaccinationsprogrammet. Årsrapport 2016. Opdateret: 2017. Senest hentet: 10. maj 2017. Link: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/C18E03415F2044D1854DFD7761D1C7E8.ashx>
- (57) Statens Serum Institut. EPI-NYT uge 25/2017. Opdateret: 2017. Senest hentet: 10. august 2017. Link: <https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2025%20-%202017.aspx>

Bilag

Bilag 1 Ordforklaringer og forkortelser

Bilag 2 Oversigt over livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2018

Bilag 3 Bethesdaklassifikationen

Bilag 4 CIN-klassifikationen

Bilag 5 Kort præsentation af GRADE-metoden

Bilag 6 Evidensgennemgang angående HPV-screening

Bilag 7 Litteraturgennemgang angående deltagelse

Bilag 1 Ordforklaringer og forkortelser

Adenokarcinom – Kræft udgået fra cylinderepitel

Adenocarcinoma in situ – Forstadie til adenokarcinom

Anogenital – Vedrørende området omkring kønsorganer og endetarmsåbningen

Atypiske – Anvendes om celleforandringer, hvor det ikke kan afgøres, om der er tale om godartede, reaktive forandringer, forstadier til kræft eller kræft

Audit – En bagudrettet registrering af et relativt hyppigt forekommende emne, der danner grundlag for en diskussion og evaluering, ofte af kvalitetsforhold

Automatiseret screening – Computerassisteret mikroskopi

Autolyse – Destruktion af en celle vha. cellens egne enzymer

Bethesda-klassifikation – International klassifikation af celleprøver fra livmoderhalsen

Biopsi – Vævsprøve

Carcinoma in situ – Den sværeste grad af forstadier, der kan videreudvikle sig til kræft

Celleprøve – Celler fx fra livmoderhalsen i væske eller udstrøget på en glasplade

Cervix (uteri) – (latin: cervix: hals) Livmoderhalsen: den nederste del af livmoderen

Cervixcytologisk undersøgelse – En undersøgelse af celler fra livmoderhalsen

CIN-klassifikation – Klassifikation af celleforandringer, der kan repræsentere forstadier til livmoderhalskræft

Cylinderepitel – Cylinderformede celler, der beklæder slimhindeoverflade

Cytobioanalytiker – Bioanalytiker med kompetence i cellediagnostik

Cytologi – Læren om cellerne. Benyttes i patologien som betegnelse for diagnostik baseret på mikroskopisk undersøgelse af celleprøver

Deltagerprocent (for et screeningsprogram) – Andelen af inviterede, som bliver undersøgt

DNA: Deoxyribonucleinsyre – Række af nucleotider, som findes i cellekernen. DNA- molekylerne udgør arvemassen (genomet) med alle dens gener (arveanlæg)

Dysplasi – Forstadier til kræft

Dækningsgrad – Den andel af en population, der i en given periode gennemfører en given undersøgelse eller behandling

Endocervikale celler – Cylinderepitelceller fra livmoderhalsens kanal

Ektocervix – Overfladen uden på livmoderhalsen

Endocervix – Overfladen i livmoderhalskanalen

Evidensniveau og evidensstyrke – Klassifikation af videnskabelige undersøgelser på basis af videnskabelig metode. Videnskabelige udsagns styrke afhænger heraf

Falsk negativ celleprøve – Når der ikke påvises abnorme celler, og kvinden alligevel har forstadier eller kræft

Falsk positiv celleprøve – Når der påvises celleforandringer tolket som forstadier eller kræft, som efterfølgende undersøgelse ikke kan bekræfte

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. En systematisk fremgangsmåde, som benyttes til at vurdere kvaliteten af den fundne evidens. Beskrives i bilag 5

Guidet screening (mikroskopi) – Computerassisteret mikroskopi, hvor bioanalytikeren automatisk præsenteres for synsfelter kaldet punkter, som er markeret af computeren

Histologi – Læren om vævenes mikroskopiske opbygning

Humant papillomvirus (HPV) – Virus, der kan medføre forstadier til livmoderhalskræft og livmoderhalskræft. Findes i mange genotyper, hvoraf nogle kan være kræftfremkaldende

Høj-risiko-HPV(hr-HPV) – HPV-genotype som kan være kræftfremkaldende

Incidens – Antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest et år) i en afgrænset befolkning

Inflammation – En reaktion i levende væv på på skade eller infektion med rødme, varme, hævelse og smerte

Karcinom – Kræft udgået fra et epitel

Karcinom NOS – Kræft (Not Otherwise Specified), som ikke yderligere kan klassificeres

Kegleoperation – Fjernelse af et kegleformet stykke væv, kaldet konus, fra livmoderhalsen

Kohorte – En defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, fx født inden for et givent tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold

Koilocytose – Pladeepitel med halo omkring kernen. Kan ses ved infektion med HPV

Kolposkopi – Inspektion af skeden og den synlige del af livmoderhalsen ved hjælp af et forstørrelsesapparat

Konus – se kegleoperation

mRNA Messenger Ribonucleinsyre – Bruges til at overføre information om, hvilke proteiner der skal dannes

Metaanalyse – Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skabe sig et overblik

Mikroskopi – undersøgelse af celler eller væv i mikroskop

Negativ diagnose/negativt prøveresultat – Prøve besvaret som normal

Neoplasi – Nydannelse af celler, der kan være såvel godartet som ondartet

NSLS – National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (se kap. 8).

Onkogen – Gen, hvis produkt kan transformere celler til cancerceller

Onkogen HPV – En type humant papillomvirus, der kan medføre udvikling af livmoderhalskræft. Betegnes også høj risiko-HPV

Opportunistisk screening – Celleprøver taget uden for det organiserede screeningsprogram

Patobank – Landsdækkende databank, der indeholder alle patologidata inkl. diagnoser. Yderligere information kan ses på patobank.dk

Persisterende – Kronisk, vedvarende

PICO-spørgsmål – fokuseret spørgsmål, som anvendes i forbindelse med evidensgennemgang. PICO står for Population, Intervention, Comparison, Outcome

Pladeepitel – Epitel, hvor cellerne ud mod overfladen har form af tynde plader parallelle med overfladen

Polymerasekædereaktion (PCR) – En genteknologisk metode til at fremstille store mængder af et bestemt genafsnit, som derefter for eksempel kan karakteriseres kemisk eller anvendes til andre genteknologiske undersøgelser

Planocellulært karcinom – Kræft, der udgår fra flerlaget pladeepitel

Population – Befolkning, bestand. Betegner i statistikken den gruppe af enkeltindivider, som et studie siger noget om

Positiv diagnose/positivt prøveresultat – Prøve besvaret som abnorm

Retrospektiv – Bagudskuende

Re-screening – En kvalitetsproces, hvor en celleprøve undersøges igen, enten en del af prøven (rapid rescreening) eller hele prøven

Screening for kræft – En undersøgelse af en gruppe personer uden symptomer med det formål at finde forstadier eller sygdom på et tidligt stadium

Screeningsprøve fra livmoderhalsen – Celleprøve fra livmoderhalsen undersøgt som følge af en invitation eller et rykkerbrev. Defineres som en celleprøve modtaget inden for 12 måneder efter udsendelse af invitationsbrevet

Sensitivitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg. Angiver testens evne til at finde de syge

SNOMED – Systematized Nomenclature of Medicine. Nomenklatur- og klassifikationssystem oprindeligt udviklet af College of American Pathologists, som benyttes ved kodning af prøveresultater i Patobank

Specificitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, forudsat man er rask. Angiver testens evne til at klassificere raske som raske

Transformationszone – Overgangszonen mellem overfladen på livmoderhals og livmoderhalskanal

Triage – videre undersøgelse af personer eller prøver, som blev fundet positive ved den første screeningsprøve, med henblik på at identificere dem, der har højest risiko

Udstrykningsteknik – Celleprøve fra livmoderhalsen primært udstrøget på objektglas

Virale onkogener – Virusbåret onkogen

Væskebaseret teknik – Celleprøve fra livmoderhalsen, der primært fikseres i væske og efterfølgende maskinelt fremstilles på objektglas

Bilag 2 Livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2018

Tabellen nedenfor viser skematisk oversigt over det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram som det ser ud i 2018 (dvs. forud for implementering af de reviderede anbefalinger, som er præsenteret i denne rapport).

Aldersgruppe	Screeningstilbud
23-49 år	Cytologiundersøgelse hvert 3. år
50-59 år	Cytologiundersøgelse hvert 5. år
60-64 år	hr-HPV-test ("exittest") 5 år efter seneste cytologiundersøgelse

Bilag 3 Bethesda-klassifikation

Bethesda-klassifikationen er et internationalt anerkendt klassifikationssystem til celleprøver fra livmoderhalsen fra 1991, revideret i 2001 og siden 2006 også anbefalet af WHO. Klassifikationen beskriver egnedetskriterier, afspejler den kliniske opfølgning af abnorme fund og omfatter kriterier for såvel forandringer i pladeepitel som i cylinderepitel⁽¹⁾.

Egnet celleprøve

Ifølge Bethesda-klassifikationen bør manglende endocervikale celler ikke foranledige, at en prøve kaldes uegnet. Retrospektive kohortestudier og case-kontrol studier har vist, at kvinder med prøver uden påviste endocervikale celler ikke har øget risiko for at have pladeepitelcelleforandringer ved efterfølgende prøver^(2,3,4,5). Betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver set i relation til påvisning af forandringer i endocervikalt cylinderepitel er uafklaret⁽⁶⁾.

Der foreligger ikke undersøgelser, der viser betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver taget som led i kontrol af tidligere påviste celleforandringer (pladeepitelcelleforandringer/ cylinderepitelcelleforandringer) eller som kontrolprøve efter tidligere behandling for dysplasi.

Kriterier for egnet celleprøve

- Mindst 8.000-12.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved konventionel cytologi (UST)
- Mindst 5.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved væskebase-ret cytologi (VBT)
- Mindst 25 pct. af pladeepitelcellerne skal kunne vurderes og må ikke være dækket af fx blod, leukocyter etc. eller sløret af udtørningsartefakter

Kriterier for celleprøve fra livmoderhalsen taget som led i kontrolforløb

- Repræsentation af transformationszonen i form af mindst 10 velbevarede endocervikale celler (cylinderepitel eller metaplastiske pladeepitelceller)

Alle prøver som ikke opfylder kriterierne for egnethed betegnes som uegnede. Bemærk dog, at celleprøve fra livmoderhalsen med indhold af abnorme celleforandringer aldrig må kaldes uegnet, uanset øvrige celleforhold.

Forandringer i pladeepitel

Forandringer i pladeepitelet er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 4 hoveddiagnoser:

- ASC - atypiske pladeepitelcelleforandringer, som inddeles i:
 - ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
 - ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
- LSIL - let grad af pladeepitelforandring
- HSIL - svær grad af pladeepitelforandring
- Planocellulært karcinom

ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)

Diagnosen ASCUS, på dansk atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning, dækker over pladeepitelcelleforandringer med minimale kernestrukturforandringer og let øget kernecytoplasmaratio.

ASCH (atypical squamous cells cannot exclude high-grade intraepithelial lesion, HSIL)

Diagnosen ASCH, på dansk atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL, dækker over celleforandringer, som giver mistanke om en svær præmalign forandring, men i øvrigt ikke kan karakteriseres nærmere. Diagnosen bør være relativ sjælden og bør højst udgøre 10 pct. af ASC diagnoserne.

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen LSIL, på dansk let grad af pladeepitelforandring (tidligere HPV/let dysplasi), skyldes oftest infektion med HPV. Diagnosen dækker over pladeepitelcelleforandringer, hvor kernen er mere end tre gange arealet af en normal intermediær cellekerne. Der ses desuden lette kernestrukturforandringer. Koilocytose med kerneatypi er inkluderet i LSIL gruppen, også selvom kernen ikke er mere end tre gange arealet af en normal intermediær cellekerne.

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen HSIL, på dansk svær grad af pladeepitelforandring (tidligere moderat dysplasi/svær dysplasi/planocellulær carcinoma in situ), dækker over svære pladeepitelcelleforandringer med øget kernecytoplasmaratio og kernestrukturforandringer med hyperkromasi.

SCC (Squamous cell carcinoma)

Diagnosen SCC, på dansk planocellulært karcinom (en invasiv epitelial neoplas), kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: Såkaldte haletudseceller i forbindelse med tumornekrose, groft og uregelmæssigt fordelt kromatin og makro-nukleoler.

Forandringer i cylinderepitel

Forandringer i cylinderepitelet er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 3 hoveddiagnoser:

- AGC - atypiske cylinderepitelceller
- AIS - adenokarcinom in situ
- Adenokarcinom

AGC (atypical glandular cells)

Diagnosen AGC, på dansk atypiske cylinderepitelceller, dækker over atypiske cylinderepitelcelleforandringer, hvor kernen er tre til fire gange større end en normal cylinderepitelcelle. Der er kun lette kernestrukturforandringer.

AIS (adenocarcinoma in situ)

Diagnosen AIS, på dansk adenokarcinom in situ, dækker over svære celleforandringer af endocervikalt cylinderepitel karakteriseret ved kerne-forstørrelse, hyperkromasi, lagdeling og mitoser.

Adenocarcinoma

Diagnosen adenocarcinoma, på dansk adenokarcinom, kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: Tumornekrose, groft og uregelmæssigt fordelt kromatin og makronukleoler. Om muligt angives det, om der er tale om adenokarcinomceller fra endocervix eller adenokarcinomceller fra endo-metriet.

Karcinom NOS

Diagnosen karcinom NOS dækker over epitelcelleforandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: Nekrotisk tumordiatese, makronukleoli, syncytiale celleaggregater og lignende, hvor cellerne ikke yderligere kan klassificeres som enten af planocellulær eller adenokarcinomtype.

Maligne tumorceller

Diagnosen maligne tumorceller dækker over forandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: Nekrotisk tumordiatese og makronukleoli, men hvor cellerne i øvrigt ikke kan subklassificeres.

Referencer

- (1) Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. Springer Verlag, New York, 2004
- (2) Mitchell HS. Longitudinal Analysis of Histological High-Grade Disease after Negative Cervical Cytology According to Endocervical Status. *Cancer Cytopath* 2001;93:237-40.
- (3) Bos AB, van Ballegooijen M, van den Elske A et al. Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathol* 2001;115:851-5.
- (4) Tacken MA, Braspenning JC, Mulder J et al. Loss to follow-up of cervical smears without endocervical columnar cells is not disturbing. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:42-6.
- (5) Siebers A, Leeuw H, Verbeek ALM et al. Prevalence of squamous abnormalities with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with endocervical cells. *Cytopathology* 2003;14:58.
- (6) Selvaggi S M, Guidos B J. Endocervical component is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn. Cytopathology* 2002;261:53-5.

Bilag 4 CIN-klassifikation

CIN (cervical intraepithelial neoplasia)-klassifikationen anvendes til vævsprøver fra pladeepitel i livmoderhalsen ved diagnostik af forstadier til livmoderhalskræft. CIN terminologien blev introduceret i 1967 af Richart⁽¹⁾, og er siden velbeskrevet og veldokumenteret⁽²⁾. CIN inddeles i tre grader: CIN1, CIN2 og CIN3, som dog repræsenterer et diagnostisk kontinuum.

CIN1

Der ses celler med cytoplasmatisk modning, der begynder i den basale tredjedel af epitelet og fortsætter i epitelets to øverste tredjedele. Der ses kerneforandringer (kernestørrelsesvariation, forøget kerne-cytoplasma ratio, kerneforstørrelse og hyperkromasi) i hele epitelets tykkelse, men mest udtalt i basale tredjedel. Ved CIN 1 er kerneforandringerne af lettere grad. I den opmodnede del af epitelet (de øverste to tredjedele) kan ses virusbetingede forandringer pga. HPV infektion i form af koilocytose (udtalte kerneforandringer med kernestørrelsesvariation, irregulær kernemembran, udtalt hyperkromasi samt to-/flerkernede celler med rigeligt cytoplasma og en bred perinukleær halodannelse). Der ses få mitoser, som vil findes i epitelets basale tredjedel. Fund af atypiske mitoser støtter CIN diagnosen.

CIN2

Der ses cytoplasmatisk modning, som begynder i epitelets centrale tredjedel og fortsætter i den øverste tredjedel. I hele epitelets tykkelse ses kerneforandringer af samme type som beskrevet ved CIN 1, men de er mere udtalte ved CIN 2. Kerneforandringerne ses i epitelets basale to tredjedele og i samme område ses mitoser heraf spredte atypiske mitoser. Der kan ses koilocytose i den opmodnede del af epitelet.

CIN 3

Der kan ses cytoplasmatisk modning (inklusiv overflade keratinisering) i den øverste tredjedel af epitelet, men modning kan også mangle helt. Kerneforandringerne findes i hele epitelets tykkelse, og er mere udtalte end i CIN 1 og CIN 2. Der vil ligeledes være talrige og ofte atypiske mitoser i hele epitelets tykkelse. Der kan ses koilocytose i en opmodnet del af epitelet. Basalmembranen er intakt, og der er ingen invasion i bindevævet.

Diagnostiske faldgruber

Flere benigne tilstande i pladeepitelet i livmoderhalsen kan imitere CIN og som eksempler kan nævnes: Planocellulær metaplasi, atrofi, urotelial metaplasi og inflammations betingede forandringer. Immunhistokemisk undersøgelse med eksempelvis Ki67 og p16INK4a kan være et væsentligt supplement til at skelne CIN fra benigne tilstande^(3,4).

Referencer

- (1) Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1967;10:748-84.
- (2) Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs., vol. 4, 3. ed. Lyon; WHO/IARC, 2003.
- (3) McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. Pathology 2007;39:97-111.

- (4) Klaes R, Benner A, Friedrich T et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002 Nov;26(11):1389-99.

Bilag 5 Kort præsentation af GRADE-metoden

Der kan læses mere i [Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for Nationale Kliniske Retningslinjer afsnit 3.7](#) og på [Grade Working Group's hjemmeside](#).

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er en systematisk fremgangsmåde, som benyttes til at vurdere kvaliteten af den fundne evidens og dermed den tiltro, vi kan have til resultaterne. Dette er udgangspunktet for at tage stilling til, hvilke anbefalinger, der kan gives på baggrund af den foreliggende evidens.

Indledningsvist formuleres de fokuserede spørgsmål (PICO spørgsmål) der ønskes besvaret. For hvert spørgsmål defineres hvilke outcomes der ønskes belyst herunder hvilke der vurderes at være kritiske og hvilke der er vigtige. Herefter laves der litteratursøgning.

Der skal foretages en vurdering af kvaliteten af den samlede evidens for hvert af de definerede outcomes i hvert af de fokuserede spørgsmål.

GRADE-systemet opererer med fire gradueringer af evidensens kvalitet: Høj, moderat, lav eller meget lav.

I udgangspunktet forventes, at interventionsstudier giver evidens af høj kvalitet, mens evidensen fra observationelle studier ofte er lav. For begge typer af studier er der en række kriterier, der kan føre til at kvaliteten vurderes som lavere eller højere i det konkrete tilfælde, som det fremgår af denne tabel:

Evidensniveau udgangspunkt	Studiedesign	Nedgradering	Opgradering	Endeligt evidensniveau
Høj	Randomiserede forsøg	- risiko for bias - inkonsistens - indirekte evidens - unøjagtighed - publikationsbias	- effektstørrelse - dosis-respons - konfounding	Høj
				Moderat
Lav	Observationelle studier			Lav
				Meget lav

Evidensen kan nedgraderes et til to evidensniveauer for hvert af de kriterier, der nævnes i tabellen. Er problemet mindre nedgraderes et niveau (eksempelvis fra høj til moderat) og er problemet stort nedgraderes det to niveauer (eksempelvis fra høj til lav).

Risiko for bias: der nedgraderes, hvis de fundne studier er designet på en måde, der giver stor sandsynlighed for bias som påvirker resultaterne (fx selektionsbias pga den måde, deltagerne er rekrutteret eller inkluderet på, eller bias som følge af manglende blinding af undersøgerne; flere eksempler kan se på [Cochrane's metodehjemmeside](#)).

Inkonsistens: Uoverensstemmende resultater mellem flere studier af samme spørgsmål bør føre til nedgradering

Indirekte evidens: Hvis der ikke foreligger evidens, der direkte undersøger det fokuserede spørgsmål, man har defineret, kan man forsøge at besvare spørgsmålet ved indirekte evidens. Der bør da nedgraderes i kvalitetsvurderingen. Indirekte evidens kan for eksempel komme fra studier, hvis studiepopulation ikke er direkte sammenlignelig med den population, der er defineret i det fokuserede spørgsmål.

Unøjagtighed: Hvis effekt-estimatet er unøjagtigt (konfidensintervallet er bredt) foretages en nedgradering. Man bør især overveje at nedgradere hvis man ville komme med modsatrettede anbefalinger i hver sin ende af konfidensintervallet. Det vurderes desuden, om konfidensintervallet overlapper den mindste relevante forskel.

Publikationsbias: Hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) foretages en nedgradering.

Effektstørrelse: Hvis effekten i et observationelt studie er stor, kan evidensen opgraderes et niveau, og hvis den er meget stor to niveauer. Der er her tale om helt ekstraordinære tilfælde, hvor der er tale om en faktor fem til ti relativ forskel mellem grupperne.

Dosis-respons: Hvis der ses en dosis-respons sammenhæng kan det overvejes, om evidensen opgraderes.

Confounding: Hvis det vurderes, at kontrol for potentielle confounders ville give et højere effekt-estimat, kan det overvejes at opgradere kvalitetsvurderingen.

Bilag 6 Evidensgennemgang angående HPV-screening

1 Indledning

I forbindelse med opdateringen af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening fra 2012 blev der nedsat en arbejdsgruppe af Sundhedsstyrelsen. Arbejdsgruppen gennemgik den eksisterende rapport fra 2012 og identificerede områder hvor anbefalingerne kun kunne opdateres efter en systematisk litteratur gennemgang. Dette førte til fokuserede spørgsmål der blev forsøgt besvaret efter samme metode som Sundhedsstyrelsen bruger til besvarelse af spørgsmål i de Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR). Metoden, som er kort beskrevet i bilag 7 og i detaljer i Metodehåndbogen for NKR, læner sig op af det internationalt anerkendte GRADE framework.

Der blev udvalgt 4 fokuserede spørgsmål, der blev detaljeret beskrevet ud fra PICO modellen, som står for *patient, intervention, comparator og outcome*. Det blev udspecificeret hvilken gruppe kvinder anbefalinger skulle dække. Den type screening der skulle undersøges blev beskrevet og slutteligt blev det beskrevet hvordan fordele og ulemper skulle måles (outcome).

Herefter blev der foretaget systematiske søgninger. Først blev der søgt efter eksisterende guidelines, herefter efter systematiske reviews og til sidst efter primære studier, på de områder hvor guidelines og reviews ikke svarede fyldestgørende på spørgsmålet.

Søgeresultaterne blev grovsorteret af én person der fravalgte alt der var irrelevant. De relevante artikler blev hentet i fuldttekst og gennemlæst af 2 personer, som udvalgte de artikler, der endeligt blev inkluderet i denne gennemgang. 2 personer indsamlede relevant data fra artiklerne uafhængigt af hinanden og kvalitetsbedømte også artiklerne. Når det var muligt blev data summeret i en meta-analyse. Kvaliteten blev overordnet vurderet og forelagt arbejdsgruppen.

GRADE-systemet opererer med fire gradueringer af evidensens kvalitet:

- Høj
- Moderat
- Lav
- Meget lav

Resultaterne blev forelagt arbejdsgruppen i form af en *summary of findings* tabel, der indeholder den relative effekt beregnet ud fra meta-analysen, samt den forventede absolutte effekt af de kritiske og vigtige outcomes samt en vurdering af tiltroen til disse estimater. Arbejdsgruppen brugte disse data som støtte til at anbefale for eller imod en screening.

I næste afsnit er de fokuserede spørgsmål beskrevet detaljeret.

2 Fokuserede spørgsmål

2.1 PICO 1 – HPV-test som primær screening

Bør man anvende HPV-test efterfulgt af triagering som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer i stedet for cytologitest alene?

2.1.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Det danske screeningsprogram baserer sig for kvinder <60 år på cytologisk undersøgelse, som har begrænsninger i form af vanskeligheder ved at standardisere den og lav sensitivitet, anslået omkring 60 %⁷. HPV-test er sandsynligvis mere følsom for celleforandringer og kan muligvis forebygge flere cervixcancertilfælde end cytologitest. Det forventes, at evt. indførelse af HPV-test som primær screeningsmetode i Danmark vil indebære, at der foretages triagering af positive HPV-svar, og derfor undersøges denne intervention. Da kvinder under 30 år hyppigt er inficeret med HPV og oftest clearer infektionen spontant, er anvendelse af HPV-testen næppe hensigtsmæssig i denne aldersgruppe, da forholdsvis mange vil teste positive uden, at de vil udvikle livmoderhalskræft.

2.1.2 Population (population)

Kvinder mellem 30 og 59 år med en livmoderhals.

2.1.3 Intervention

Primær screening med HPV-test hvert 3.-5.år. Hos de HPV-positive foretages der en efterfølgende triagering på den samme prøve.

2.1.4 Comparison (sammenligning)

Screening med cytologiprøve fra cervix hvert 3. år (hvert 5. år efter 50 års alder).

2.1.5 Kommentarer

Planlagt subgruppeanalyse på forskellige triage-muligheder. Planlagt subgruppeanalyse på aldersgrupper (over/under 35 år)

2.1.6 Outcomes²

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død af cervixcancer	Længste follow-up (min 2 år)	Kritisk
Cervixcancer*	Længste follow-up (min 2 år)	Kritisk
Cervixcancer – lavt stadie	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
Conisatio	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
Kvinder der skal have foretaget fornyede prøver*	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
Livskvalitet	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
Intervalcancer	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
CIN1*	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
CIN2*	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
CIN3*	Længste follow-up (min 2 år)	Vigtig
* Ses der et øget antal cervix cancer tilfælde, kvinder der skal have taget fornyede prøver eller CIN1, CIN2, CIN3,		

⁷ SST's anbefalinger for screening for livmoderhalskræft 2012, s. 42

kan det opfattes som overdiagnostik. Ved lige mange cancertilfælde, men med et skift til lavere stadier kan dette tolkes som en gavnlig effekt. Hvis der udføres flere conisatio-indgreb, kan det opfattes som overbehandling.

2.2 PICO – Screeningsinterval

Bør man tilbyde HPV-test hvert 3. eller hvert 5. år som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer?

2.2.1 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft, og samtidig er HPV-test mere sensitiv end cytologiundersøgelse. Hvis HPV-test anvendes som primær screeningsmetode kan screeningsintervallet muligvis forlænges, såfremt kvinden testes HPVnegativ, i forhold til et program hvor cytologitest anvendes som primærscreening.

2.2.2 Population (population)

Kvinder mellem 30 og 59 år med en livmoderhals.

2.2.3 Intervention

Screening med HPV-test fra cervix hvert 5.år.

2.2.4 Comparison (sammenligning)

Screening med cytologiprøve fra cervix hvert 3. år (hvert 5. år efter 50 års alder).

2.2.5 Kommentarer

Planlagt subgruppeanalyse på aldersgrupper (over/under 35 år).

2.2.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

2.3 PICO 3 – HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart

Bør HPV-vaccinerede kvinder tilbydes screening for cervixcancer fra de er fyldt 23 år, eller fra de er 30 år?

2.3.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70% af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan starttidspunktet for screening muligvis udskydes hos HPV-vaccinerede. Det optimale starttidspunkt for screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede er usikkert og der er forskellig praksis i forskellige lande. I Danmark er der høj forekomst af cervixcancer hos unge kvinder.

2.3.2 Population (population)

Kvinder, der er fuldt vaccineret mod HPV-typerne 16 og 18 før seksuel debut.

2.3.3 Intervention

Screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede kvinder fra de er fyldt 30 år

2.3.4 Comparison (sammenligning)

Screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede kvinder fra de er fyldt 23 år.

2.3.5 Kommentarer

2.3.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

2.4 PICO 4 – HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller

Bør HPV-vaccinerede kvinder screenes med længere intervaller end uvaccinerede kvinder?

2.4.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70% af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan screeningsintervallerne muligvis forlænges hos HPV-vaccinerede kvinder.

2.4.2 Population (population)

Kvinder, der er vaccineret mod HPV typerne 16 og 18 inden seksuel debut.

2.4.3 Intervention

Screening med dobbelt så lange intervaller som vanlige program (6/10-års intervaller med HPV-test efterfulgt af triagering hhv. 6-års intervaller med cytologi).

2.4.4 Comparison (sammenligning)

Screening med vanlige intervaller (3/5-års intervaller med HPV-test efterfulgt af triagering hhv. 3-års intervaller med cytologi).

2.4.5 Kommentarer

2.4.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

3 Evidensgennemgang

3.1 HPV-test for primær screening

3.1.1 Fokuseret spørgsmål 1

Bør man anvende HPV-test efterfulgt af triagering som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft i stedet for cytologitest alene?

3.1.2 anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at der iværksættes en kontrolleret, differentieret implementering af HPV-screening. Anbefalingen uddybes og begrundes i Anbefalinger for livmoderhalskræft-screeningsprogrammet i Danmark 2018, kapitel 7.

3.1.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Effekten – samt forekomsten af falsk positive - af primær HPV-test med triagering er meget afhængig af hvordan triagen præcist udføres. De enkelte triage muligheder bliver behandlet i rapporten vedrørende livmoderhalskræft screening.

3.1.4 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-test detekterer formentlig flere celleforandringer, som kan repræsentere forstadier til livmoderhalskræft, end cytologitest, og derfor er flere lande ved at indføre denne test som primær screening. Der har dog været bekymring om overdiagnostik, da flere tester positive ved denne metode, og det er derfor relevant at vægte fordele og ulemper.

3.1.5 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er flere internationale guidelines (1–9) samt 4 systematiske reviews (10–13) som har identificeret 5 europæiske randomiserede studier (14–18). Vi fandt yderligere 2 internationale randomiserede forsøg (19,20) efter en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 7 randomiserede forsøg publiceret i 37 artikler (6,15–31,31–49). Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.1.6 Gennemgang af evidensen

Nedenfor er en gennemgang af de 7 randomiserede studier, der har sammenlignet HPV-screening med cytologiscreening. Det fremgår, at der er betragtelige forskelle i studiedesign. Interventionen i 4 af studierne har været ”co-testning”. Det vil sige, at der både er blevet udført cytologisk undersøgelse og HPV-test på samme tid. Da der reageres på den cytologiske undersøgelse som vanligt, kan interventionsarmen i disse studier kun finde flere tilfælde af CIN-forandringer end cytologiundersøgelse alene, da flere bliver undersøgt. HPV-test uden samtidig cytologi er udført i 3 studier samt i fase 2 af det italienske studie. I det italienske og i det indiske studie blev alle HPV positive kvinder henvist direkte til kolposkopi. Dette medfører, at betydeligt flere kvinder henvises til kolposkopi, da særligt yngre kvinder ofte er HPV positive. Andre studier har brugt forskellige typer triage, så ikke alle HPV positive kvinder sendes direkte til kolposkopi. Det indiske studie adskiller sig mærkbart fra de andre. Det undersøger en ikke-screenet population med en meget høj forekomst af livmoderhalskræft, fundne forandringer be-

handles med det samme ved screeningsbesøget, og kvinderne inviteres kun til én screeningsundersøgelse.

Øversigt over randomiserede screeningsstudier.

	NTCC Phase I/Ronco	NTCC Phase II/Ronco	Finnish trial/Antilla	POBASCAM /Rijkaart	Swede- screen/Naucle r	ARTI- STIC/Kitchene r	HPV FO- CAL/Ogilvie	Indian trial
Country	Italy	Italy	Finland	The Nether- lands	Sweden	UK	Canada	India
Inclusion	Feb 2002 - jun 2003	Jul 2003 - dec 2004	2003-2007	Jan 1999-Sep 2002	May 1997- Nov 2000	July 2001-Sep 2003	Jan 2008- May 2012	Jan 2000 - Apr 2003
Screening approach – Round 1	Co-testing: HPV (HC2) + LBC vs CC	HPV Pri- mary: HPV (HC2) vs CC	HPV (HC2) with CC tri- age vs CC	Co-testing: HPV (PCR) + CC vs CC	Co-testing: HPV (PCR) + CC vs CC	Co-testing: HPV(HC2) + LBC vs LBC (conceal HPV status)	LBC triage: HPV(HC2) with LBC tri- age vs LBC with HPV (HC2) triage	HPV Primary: HPV (HC2) vs cytology
Screening approach – Round 2	CC vs CC	CC vs CC	NA	HPV (PCR) +CC vs HPV (PCR) +CC	HPV (PCR) + CC vs CC	HPV (HC2) + LBC vs LBC	HPV (HC2) + LBC vs HPV (HC2) + LBC	NA
Total randomi- sed and screened	45,174	49,196	132,194	44,938	12,527	24,51	18,648	53,957
Ages recruited	25–60	25–60	25–65	30–56	32–38	20–64	25–65	30-59
Number of rounds	2	2	1	2	2	2	2	1
Round in- terval (y)	3	3	5	5	3	3	4	-
Triage of HPV posi- tive	Alle HPV positive -> kolposkopi	Alle HPV positive -> kolposkopi	Cyt neg: ny screening efter 12 mdr (3 positive HPV-test fører til kol- poskopi) Cyt pos: Kolposkopi	Cyt neg: ny screening ved 6 og 18 mdr. Hvis den er positiv s kolposkopi Cyt pos: kol- poskopi	Cyt neg: ny test efter 12 mdr. Ved positiv (samme type) s kolposkopi Cyt pos: kolpo- skopi	Cyt neg: ny screen efter 12 mdr. Forsat po- sitiv kan pt vælge kolpo- skopi eller test efter yderligere 12 dr cyt pos: kolpo- skopi	Cyt neg: ny screen. Ved persisterende HPV -> kol- poskopi cyt pos: kol- poskoi	Alle HPV posi- tive -> kolpo- skopi

CC: Conventional cytology, LBC: liquid based cytology. HC2: Hybrid capture 2

På baggrund af de inkluderede randomiserede studier er der foretaget en meta-analyse. Resulta-
terne kan ses i appendix og i evidensprofilen nedenfor.

Som det fremgår af evidensprofilen mindsker HPV-screening risikoen for at d af livmoder-
halskræft (RR 0,59, 0,39-0,91), GRADE-kategori LOW). Data er af lav kvalitet og kommer
udelukkende fra det indiske studie hvis risiko for bias er diskuteret ovenfor.

Vores andet kritiske outcome var tilfælde af livmoderhalskræft. Der er evidens af moderat kvalitet for at HPV screening mindsker risikoen for livmoderhalskræft med omkring 39% (RR 0,61, 0,41-0,91; MODERATE). Det svarer til ca. 30 færre cancer tilfælde når der screenes 100.000 kvinder i ca. 10 år.

Hvis HPV-testen bruges er der næsten dobbelt så mange, der får positivt svar i første runde (RR 1,98). Da studierne bruger forskellige triage og tærskel for at tage biopsier fører dette til at ca. 30% flere får taget biopsier. (RR 1,30). Der er dog stor variation og det italienske studie, der har den største reduktion i tilfælde af kræft, har også den største øgede forekomst af biopsier (RR 2,23).

Andre reviews har vist, at der kun findes ubetydeligt flere celleforandringer ved at anvende både HPV test og cytologi sammenlignet med HPV test alene. De anbefaler derfor HPV-test alene.(11)

Ingen af de randomiserede studier har rapporteret på livskvalitet. En sidepublikation til det britiske studie indsamlede spørgeskemaer vedrørende psykosocial belastning for omkring 600 kvinder og fandt ingen påvirkning på General Health Questionnaire, men en reduktion Sexual Rating Scale på 7 point (mean omkring 50-60) hos kvinder med normal cytologi, der fik et HPV positivt svar sammenlignet med kvinder der ikke fik denne information. (31) Situationen svarer dog ikke helt til vores PICO. Hvis HPV-test indføres vil nogle kvinder også undgå viden om cytologi status hvilket dette studie ikke havde med.

Den svenske guideline (2) har – som den eneste guideline – en opdateret søgning fra 2014 med en gennemgang af studier der adresserer ”quality of life”. De fandt 3 kvalitative og 6 kvantitative (hvoraf 3 var ”hypotetiske”) studier. Konklusionerne var at HPV-test giver mere bekymring i forhold til samliv sammenlignet med cytologi test. På trods af dette foretrak flere kvinder alligevel HPV-testen. Det var generelt svært at adskille ubehaget ved information om HPV status fra ubehag ved opfølgende undersøgelser. Flere studier viste at påvirkningen mindskes med tiden.

3.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Lav til moderat for de kritiske outcomes. Flere vigtige outcomes var slet ikke rapporteret
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Formentlig mindskes risikoen for cancer men HPV-test fører til, at væsentlig flere får positivt svar, og der er også flere, der får foretaget biopsier og formentlig keglesnit.
Patientpræferencer	Eftersom der skal foretages gynækologisk undersøgelse ved begge test har kvinderne formentlig ikke præference for den ene frem for den anden. Ved HPV-test får kvinderne dog svar på om de har en seksuelt overført sygdom. Dette er set at påvirke samlivet.
Andre overvejelser	HPV-test kan nemmere standardiseres end cyto-

logi test.

3.1.8 Rationale for anbefaling

Der blev lagt vægt på, at HPV-test mindsker forekomsten af cancere i den screenede gruppe samt at denne test er standardiserbar. Der blev dog også lagt vægt på risikoen for overdiagnostik, at viden om hvordan testresultatet påvirker livskvaliteten er beskeden, samt, at kvaliteten af evidensen kun er lav til moderat. Endvidere mangler der evidens angående hvilken triageringsmetode, der vil være den mest egnede i forhold til at balancere den gavnlige effekt (kræftforebyggelse) med de mulige skadevirkninger.

3.1.9 Evidensprofil

PICO 1 HPV-test som primær screening for livmoderhalskræft

Population: Kvinder mellem 30 og 59 år

Intervention: Primær HPV-test med cytologi triage

Sammenligning: Cytologi screening

Outcome (Tidsramme)	Absolut effekt* (95% CI)			Relativ effekt 95% CI	Antal del- tagere (studier)	Evidens- niveau (GRADE)	Kommentarer
	Cyt. pr 100.00 0	HPV	Forskel HPV				
Cervical cancer mortality	Study population			RR 0.59 (0.39 to 0.91)	52741 (1 RCT)	LOW ^b	Kritisk outcome. Bygger dog udelukkende på indiske studie som har begrænset overførbarhed da der undersøges en uscreenet befolkning, der behandles ved kolposkopi og screening gentages ikke.
	211 ^a	125 (82 to 192)	87 fewer (129 fewer to 19 fewer)				
	Low risk						
	30 ^a	18 (12 to 27)	12 fewer (18 fewer to 3 fewer)				
Cervical cancer at least two rounds	77	47 (32 to 70)	30 fewer (46 fewer to 7 fewer)	RR 0.61 (0.41 to 0.91)	175896 (4 RCTs)	MODERATE ^c	Kritisk outcome. 30 færre cancere pr 100.000 der bliver screenet for med HPV-test over de ca. 10 år RCTerne er fulgt op over. NNS 3333
Cervical cancer (1a)	88	60 (44 to 82)	28 fewer (44 fewer to 6 fewer)	RR 0.68 (0.50 to 0.93)	223458 (5 RCTs)	MODERATE ^c	Vigtigt.
Interval cancer	4	7 (2 to 23)	3 more (2 fewer to 20 more)	RR 1.73 (0.51 to 5.92)	203663 (1 study)	-	
CIN1 - Screen round 1	670	811 (750 to 884)	141 more (80 more to 214 more)	RR 1.22 (1.12 to 1.32)	296290 (3 RCTs)	LOW ^{c,d}	
CIN1 - Screen round 2	2.073	1886 (1.638 to 2.177)	187 fewer (435 fewer to 104 more)	RR 0.91 (0.79 to 1.05)	39310 (1 RCT)	LOW ^{c,e}	

CIN2 - Screen round 1	306	556 (498 to 620)	251 more (193 more to 315 more)	RR 1.82 (1.63 to 2.03)	328983 (7 RCTs)	LOW ^{c,d}	
CIN2 - Screen round 2	171	164 (130 to 205)	7 fewer (41 fewer to 34 more)	RR 0.96 (0.76 to 1.20)	173547 (6 RCTs)	MODERATE ^c	
CIN2 - Cumulative	464	720 (641 to 812)	255 more (176 more to 348 more)	RR 1.55 (1.38 to 1.75)	184129 (6 RCTs)	LOW ^{c,d}	
CIN3/CIS - Screen round 1	331	479 (377 to 612)	149 more (46 more to 281 more)	RR 1.45 (1.14 to 1.85)	329082 (7 RCTs)	LOW ^{c,d}	
CIN3/CIS - Screen round 2	250	152 (107 to 215)	97 fewer (142 fewer to 35 fewer)	RR 0.61 (0.43 to 0.86)	172113 (6 RCTs)	MODERATE ^c	
CIN3/CIS - Cumulative	694	798 (652 to 978)	104 more (42 fewer to 284 more)	RR 1.15 (0.94 to 1.41)	183829 (6 RCTs)	LOW ^{d,e}	100 ekstra CIN3 og 250 ekstra CIN2. Opmod 350 ekstra keglesnit for at forebygge 30 cance tilfælde. NNT=10
Biopsies	4.767	6197 (4.290 to 8.914)	1.430 more (477 fewer to 4.147 more)	RR 1.30 (0.90 to 1.87)	188213 (6 RCTs)	VERY LOW ^{c,d,e}	1400 ekstra biopsier for at forebygge 30 tilfælde af livmoderhalskræft. NNT=46
Positive primary test - Screen round 1	4.705	9315 (7.245 to 12.044)	4.611 more (2.541 more to 7.339 more)	RR 1.98 (1.54 to 2.56)	407843 (8 RCTs)	VERY LOW ^d	^c
Positive primary test - Screen round 2	3.014	5183 (3.918 to 6.841)	2.170 more (904 more to 3.827 more)	RR 1.72 (1.30 to 2.27)	55100 (2 RCTs)	LOW ^{c,d}	6.000 ekstra positive HPV over 2 runder for at forebygge 30 cancer tilfælde. Stor heterogenecitet. Det italienske studie som har der største effekt har også den største risiko for biopsier.
*Den absolutte effekt i kontrolgruppen er baseret på den gennemsnitlige effekt i de inkluderede studier medmindre andet er angivet i kommentarfeltet. Den absolutte effekt i interventionsgruppen samt forskellen er baseret på den relative effekt og den absolutte risiko i kontrolgruppen. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko, MD: Gennemsnitlig forskel, SMD: Standardiserede gennemsnitlige forskelle a. Lav incidens er valgt som ca 25% af cancer incidensen nedenfor. b. Population ikke tidligere screenet. Kun enkelt runde. Læsioner bliver frosset med det samme. Incidens meget høj. c. Nogle studier er med HPV som "addon" andre bruge HPV triage og andre bruger ingen triage. Et studie fra Indien og det finske studie er i første runde og kan derfor ikke forventes at have effekt. d. I2 over 50% e. Bredt konfidens interval							
GRADE evidensniveauer: Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt. Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes. Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.							

3.2 Screeningsinterval

3.2.1 Fokuseret spørgsmål 2

Bør man tilbyde HPV-test hvert 3. eller hvert 5. år som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer?

3.2.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at primær HPV-screening udføres med 5-års screeningsinterval, da dette er ækvivalent til - og muligt bedre - end det eksisterende tilbud og sandsynligvis vil føre til mindre overdiagnostik end HPV-screening hvert 3. år.

3.2.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Screening hvert 5. år fører til færre undersøgelser og vil måske føre til højere deltagelse.

3.2.4 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. HPV-test er mere sensitiv end cytologiundersøgelse i forhold til at forudse fremtidige celleforandringer. Hvis HPV-test anvendes som primær screeningsmetode kan screeningsintervallet muligvis forlænges såfremt kvinden testes HPV-negativ, i forhold til et program hvor cytologitest anvendes som primærscreening.

3.2.5 Litteratur

Ingen randomiserede studier har sammenlignet primær HPV screening med forskellige screeningsintervaller. Det finske og hollandske RCT brugte dog 5 år mens de andre RCT'er brugte 3 år.

Den belgiske (1), svenske (2), amerikanske(7) og europæiske(4) guideline behandler spørgsmålet. Derudover fandt vi ét systematisk review (11) ved søgninger på reviews. Ved søgning efter primær litteratur fandt vi et nyere velgennemført systematisk review, som vi brugte som udgangspunkt for vores gennemgang.(50) Vi fandt yderligere to studier ved vores søgning som supplerede reviewet.(51,52). Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.2.6 Gennemgang af evidensen

Der er ikke direkte evidens fra randomiserede studier eller observationelle studier.

Nedenfor ses anbefalingerne fra de guidelines, der har beskæftiget sig med spørgsmålet. Tre ud af de fire guidelines anbefaler 5 års opfølgning med den begrundelse, at risikoen for at en kvinde får påvist CIN3+ (dvs. CIN3 eller sværere forandringer) 5 år efter en negativ HPV-test er den samme eller mindre som risikoen for at have CIN3+ 3 år efter en negativ cytologiundersøgelse. Kvinderne kan altså vente længere tid på en ny screeningstest, og overdiagnostik mindskes muligvis. De 3 guidelines forholder sig dog ikke til, hvilken betydning det har for den gavnlige effekt af screening. Den svenske guideline konkluderer, at man kan vælge HPV-screening med et interval på 5 år, hvis man ønsker samme kræftforebyggende effekt som det eksisterende cytologiprogram, eller HPV-screening hvert 3. år (dvs. samme interval som i den nuværende cytologi-

screening) hvis man ønsker at reducere forekomsten af cancer og CIN3, som der rapporteres i de randomiserede studier.

Det systematiske review af Arbyn (11), som er refereret i flere guidelines, fandt omtrent en halvering af CIN3 forandringer ved primær HPV-screening sammenlignet med cytologiscreening svarende til samme opfølgning. Reviewet opgav dog ikke forskellige opfølgningsår. Det gjorde Tota(50) derimod, og vi har brugt dette studie til at lave oversigten som ligger under evidensprofilen.

Evidensprofilen viser, at der hos de fleste studier findes omtrent den samme risiko for CIN3+ og cancer 5 år efter negativt HPV-svar, som 3 år efter negativt cytologisvar. Nogle af studierne er de randomiserede screeningsstudier, og det skal bemærkes at der efter 3 år er en ny screeningsrunde. Kvinderne bliver altså ikke blot observeret i 3 år. I gruppen af cytologi negative vil der være en relativt stor gruppe der er HPV positive. Her vil der blive lavet aktiv opsporing og der vil derfor formentlig blive ledt grundige efter celleforandringer i denne gruppe. Det kan også betyde, at der vil blive forbygget flere cancere/svære celleforandringer. På trods af forskellig håndtering mellem studierne er resultaterne konsistente, så de metodologiske forskelle lader ikke til at betyde noget. Det svenske studie har publiceret CIN3+ raten efter negativ cytologi for henholdsvis interventionsgruppen og kontrolgruppen. Efter 5 år blev der fundet 30 CIN3+ i interventionsgruppen mod 20 i kontrolgruppen blandt de kvinder der var cytologi-negative ved start af studiet. Efter 8 år var der ingen forskel. Det svenske studie forsøgte i øvrigt at imødegå bias ved at undersøge det samme antal kvinder ekstra fra kontrolgruppen, som pga. positiv HPV skulle undersøges ekstra i interventionsgruppen.

Oversigt over guidelines

Citation	År	Anbefaling	Argument
EU(4)	2015	Bør være mindst 5 år og kan forlænges helt til 10 år anhangig af alder og screeningshistorik	Der refereres studier, der viser at risikoen for CIN3+ 6 år efter negativ HPV er lavere end 3 år efter negativ cytologi. Længere intervaller mindsker udgifter og formentlig overdiagnostik
Belgisk(1)	2015	Anbefaler 5 års opfølgning, men mulig forlængelse når observationelle data viser at det er sikkert	Angiver at risikoen for CIN3+ efter negativ HPV er lavere end for negativ cytologi. Refererer følgende reviews: arbyn, ronco og dillner
Svensk(2)	2015	Anbefaler 3 eller 5 år	Hvis man beholder 3 årsinterval vil cancerrisikoen mindskes, som fundet i de randomiserede studier. Hvis man forlænger interval til 5 år får

			man samme effekt som i dag, men får færre resurser
American Cancer Society(7)	2012	Anbefaler hvert 5. år	Simulationsstudier har vist co-testning hver 3. år versus hvert 5. år kun øger 10 års risikoen for cancer beskedent (0,39% vs 0,61%)

3.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Meget lav, indirekte. Kun CIN3 og cancer er beskrevet. Uvist hvorledes antal keglesnit bliver påvirket.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Screening hvert 3 år fører formentlig til færre cancere, men mere overdiagnostik.
Patientpræferencer	Kvinder vil formentlig foretrække få gynækologiske undersøgelser men at mindske risiko for cancer er naturligvis meget vigtigt.
Andre overvejelser	

3.2.8 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen lagde vægt på, at den kræftforebyggende effekt ikke måtte forringes sammenlignet med den nuværende cytologiske screening, men gerne forbedres. Samtidig skulle det dog sikres, at der ikke kommer unødigt mange kvinder i opfølgningsforløb eller i behandling for betydningsløse celleforandringer. Ud fra disse overvejelser og den ovenfor præsenterede evidens, vurderede arbejdsgruppen, at HPV-screening bør foregå med 5-års intervaller, da dette er ækvivalent til - og muligt bedre – end det eksisterende tilbud hvad angår kræftforebyggelse, og sandsynligvis vil føre til mindre overdiagnostik end HPV-screening hvert 3. år.

3.2.9 Evidensprofil

Sandsynlighed for CIN3+ og cancer ved forskellig opfølgningstid hos de kvinder, der har en negativ udgangstest (HPV eller cytologi).

	N	Studie	Negativ baseline status	3-year CIN3+	5-year CIN3+	3-year cancer	5-year cancer
Dillner2008(53)	24.295	7 euro. kohorter/RCT	Cytologi	0,51	0,83	-	-
			HPV	0,12	0,25	-	-
Gage2014(54)	1.011.092	US kohorte	Cytologi	0,19	0,31	0,02	0,031
			HPV	0,07	0,14	0,011	0,017
Ronco2014(24)	176.464	4 euro RCTs	Cytologi	-	-	0,015	0,036
			HPV	-	-	0,005	0,009
Wright2015 (51)	42.209	Cohort	Cytologi	0,8	-	-	-
			HPV	0,3	-	-	-
Uijterwaal2015(52)	25.533	VUSA screen	Cytologi	-	0,42	-	-
			HPV	-	0,09	-	-
Elfström 2014* (47)	12.527	RCT, SWEDS-CREEN	Cytologi	0,07	0,34	-	-
			HPV	0,04	0,15	-	-
Kitchener 2014 (6)	25.078	RCT, ARTISTIC	Cytologi	0,26	0,32	-	-
			HPV	0,09	0,15	-	-

* er også med i Dillner og Ronco

3.3 HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart

3.3.1 Fokuseret spørgsmål 3

Bør HPV-vaccinerede kvinder tilbydes screening for cervixcancer fra de er fyldt 23 år, eller fra de er 30 år?

3.3.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at HPV-vaccinerede kvinder foreløbig screenes som ikke-vaccinerede. Arbejdsgruppen anbefalede endvidere, at såvel monitoreringsdata fra screeningsprogrammet som resultater af danske og internationale videnskabelige studier følges i de kommende år med henblik på at tage stilling til formulering af specifikke anbefalinger for denne gruppe fremadrettet.

3.3.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Deltagelsesprocenten i vaccinationsprogrammet har betydning for flok immuniteten og har derfor betydning for hvor stor forskel der vil være i sygdomsbyrden mellem de vaccinerede og de ikke-vaccinerede. Anbefalingerne kan derfor afhænge af deltagelsesprocenten i vaccinationsprogrammet.

3.3.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70 % af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan starttidspunktet for screening muligvis udskydes hos HPV-vaccinerede. Det optimale starttidspunkt for screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede er usikkert og der er forskellig praksis i forskellige lande. I Danmark er der høj forekomst af cervixcancer hos unge kvinder.

3.3.5 Litteratur

Ingen randomiserede studier har undersøgt effekten af starttidspunkt i screeningsprogrammet for HPV-vaccinerede kvinder.

Fire af de inkluderede guidelines beskæftigede sig med spørgsmålet, og derudover blev der fundet 15 studier, der indirekte beskæftigede sig med spørgsmålet. Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.3.6 Gennemgang af evidensen

De 4 initialt fundne guidelines anbefaler alle, at HPV-vaccinerede kvinder screenes som alle andre primært pga. mangel på god evidens. Indirekte evidens i form af matematiske modeller har vist, at man godt kan mindske intervaller og starte senere.

Et dansk studie viste, at svære celleforandringer oftere skyldes HPV 16 hos unge end hos ældre, hvilket indikerer, at man måske kan vente med screening hos de HPV-vaccinerede kvinder.⁽⁵⁵⁾

Flere cost effectiveness-analyser og matematiske modeller anbefaler længere screeningsintervaller og senere opstartstidspunkt.^(56,57) Et review for 2016 skriver, at ingen selskaber eller lande anbefaler at screene HPV-vaccinerede kvinder anderledes. ⁽⁵⁸⁾ En ny italiensk guideline anbefaler dog at flytte start-alder for livmoderhalskræftscreening fra 25 år (som er standard i Italien) til 30 år for kvinder, som blev HPV-vaccineret som 12-årige. De mener også, at man kan vente mere end 5 år mellem screeningerne men pga. manglende evidens giver de ikke et specifikt interval.⁽⁵⁹⁾ De angiver, at der er generel enighed om, at den positive prædiktive værdi⁸ falder i den vaccinerede population.

⁸ Positive prædiktive værdi er sandsynligheden for sygdom givet et positivt resultat.

Flere studier er begyndt at rapportere resultater for HPV-vaccinerede kvinder i screeningsprogrammet. I Skotland inviteres kvinder til screening allerede fra deres 20. år. En del af kvinderne blev HPV-vaccineret efter seksuel debut. Blandt ca. 2.000 kvinder findes der alligevel en reduktion i høj-risiko HPV infektioner fra ca. 50% i den ikke-vaccinerede population sammenlignet med ca. 38% i den vaccinerede population.(60) Der ses et stort fald i forekomsten af HPV16 og 18, men en lille stigning i andre typer fra 28% til 33%. I et større studie af næsten 100.000 prøver var ikke-vaccinerede kvinder kraftig associeret til sværere celleforandringer (OR 3,0) og lidt mindre til lette celleforandringer (OR 1,4).(61) Dette førte til en lidt lavere positiv prædiktiv værdi i den vaccinerede gruppe 66% vs. 77%. Overordnet blev der henvist færre til kolposkopi blandt de vaccinerede (62). Et ældre skotsk studie fandt en reduktion af CIN3 på 55% hos fuldt vaccinerede kvinder.(63)

Økologiske studier fra Canada og USA har ligeledes vist fald i celleforandringer hos de vaccinerede aldersgrupper. (64,65)

Efter artikelsøgningen var afsluttet, blev vi opmærksom på et nyligt publiceret australsk studie, der sammenligner HPV-test hvert 2,5 år med cytologi test hvert 5. år.(66) Da studiet er udført i Australien, hvor en stor del af befolkning har modtaget HPV vaccination, kan studiet også sige noget om de vaccinerede kvinder. Studiet har dog kun publiceret de helt initiale resultater og vi må afvente opfølgninger før dette studie kan bruges til konklusioner.

Guidelines

Citation	År	Resume
American Cancer Society(3)	2012	Anbefaler samme opfølgning som ikke-vaccinerede. Argumenterer for at 30% af cancere ikke skyldes HPV16 og 18. Nogle kvinder er måske vaccinerede efter de er blevet inficeret med HPV. Der er lav vaccine-dækning i USA hvilket fører til lav flok immunitet. Der er ingen data, der underbygger fordele ved at ændre starttidspunkt og interval. Matematiske modeller forudsiger flere falsk positive, da der kommer færre CIN3 læsioner. God oversigt over litteratur indtil denne dato.
Svensk(2)	2015	Anbefaler samme opfølgning som ikke-vaccinerede og at det reevalueres når der er mere data. Argumenter: Vaccinen dækker kun 70%. Det bør udelukkes, at der hos vaccinerede kvinder kommer flere andre HPV typer ("type replacement"). En del vil fravælge vaccinen bl.a. fordi forældre kan frygte det øger promiskuitet.
EU(4)	2015	Anbefaler forsat screening af vaccinerede, men angiver at specifikke anbefalinger ikke kan gives pga. manglende evidens.
Canada(9)	2013	Anbefaler samme opfølgning som ikke vaccinerede. Argumentere for at der er manglende evidens for at de

skal behandles anderledes.

3.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kun indirekte evidens
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Hvis tidspunktet for screeningsstart udskydes er der risiko for at overse forstadier til kræft. Hvis tidspunktet ikke ændres er der risiko for flere falsk positive og mere overbehandling da sygdomsprævalensen hos den vaccinerede gruppe må antages at falde.
Patientpræferencer	Færre screeningsbesøg kan måske være et incitament for vaccination hos nogle.
Andre overvejelser	

3.3.8 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen fastholder uændret screening af de HPV-vaccinerede kvinder fordi der ikke er evidens der støtter, at det er sikkert at ændre praksis, eller giver holdepunkter for, hvori et særligt program for HPV-vaccinerede skulle bestå. Der er også praktiske udfordringer ved at skelne HPV-vaccinerede kvinder fra ikke-vaccinerede samt om kvinderne var vaccineret før eller efter seksuel debut.

3.3.9 Evidensprofil

Primære studier

Citation	Type	Resume
Bhatia 2016(60)	Kohorte studie	Finder lavere forekomst af HPV positive smears hos skotske kvinder der blev vaccineret som 15-19 årige. Finder også lavere forekomst af cytologiske forandringer.
Baandrup 2012(55)	Kohorte studie	Dansk studie, der finder at 68% af CIN3 er HPV16 positive hos 20-årige, mod 39% hos 50-årige. De konkluderer, at screening hos vaccinerede måske kan igangsættes senere.
Chao 2017(67)	Kohorte studie	Vaccinerede kvinder fra USA var mere tilbøjelige til at følge screeningsprogrammet.
Cruickshank 2017(68)	Kohorte studie	Henvisninger til kolposkopier er faldet i Skotland hvilket forklares med vaccinationsprogrammet.
ElZein	Review	"Ingen lande eller videnskabelige selskaber har foreslået alter-

2016(58)		nativ screening af vaccinerede kvinder." Selvom det giver mening at udskyde starttidspunktet argumenterer de for at vaccinationen skal kunne dokumenteres, den fulde dosis skal være givet inden seksuel debut, at man skal være sikker på at kvinden møder op til den senere tid og at screeningsteknikken skal give maksimal sikkerhed for forandringer, der ikke skyldes HPV16/18.
GiorgiRossi 2017(59)	Guideline	Italiensk guideline, der anbefaler, at piger, der er vaccineret i deres 12 år, kan gå i gang med screening som 30-årig i stedet for 25-årig. Angiver, at der er et stærk rationale for at øge tidsintervallet fra de 5 år, der ellers er standard i Italien. De angiver dog, at der mangler evidens for det præcise antal år og anbefaler derfor ikke yderligere.
Hestbech 2015(69)	Simulation study	Dansk studie, der finder stort set uændret falsk positiv og falske negative rate før og efter vaccination (beregnet), og derfor konkluderer at information til kvinden med henblik på tolkning af svar er den samme. Studiet er baseret på tolkning af cytologi.
Herweijer 2015(70)	Kohorte studie	Svensk studie, der finder, at opportunistisk vaccination er associeret til højere deltagelse i screening
Munro 2017(71)	Kohorte studie	Skotsk studie af 361 kvinder, der viser at vaccinerede kvinder, der bliver kolposkoperet sjældnere er HPV16/18 positive. Kvinder mellem 20-25 år med cytologiske forandringer blev inkluderet. PPV for CIN2+ var lavere for den vaccinerede gruppe.
Naber 2016(56)	Cost-Effective analysis	Finder at cytologi triage er bedste strateg, samt at den vaccinerede population kan nøjes med 3 livstids screeninger versus 8 i den ikke vaccinerede population.
Palmer 2016(61)	Kohorte studie	Skotsk studie af 34.000 fuldt vaccinerede og ca 57.000 ikke vaccinerede. De finder lavere sygdomsforekomst og derfor laver PPV (CIN2) og højere NPV for de vaccinerede
Rodriguez 2013(62)	RCT	Costa Rica vaccinstudie, der inkluderer 7000 kvinder og viser færre cytologiske forandringer og henvisninger til kolposkopi blandt de vaccinerede.
Sander 2016(57)	Cost-Effective analysis	Canadisk analyse, der viser at udsættelse af start tidspunkt og længere tid mellem screeningsintervallerne sandsynligvis er "cost effective".
Simms	Cost-Effective	Undersøger om screening vil være "cost effective" hvis den 9 valente vaccine indføres i USA, Uk, New Zealand og Australi-

2016(72)	analysis	an. Finder et lavere, men vekslende, antal screeningsbesøg vil være det mest sandsynlige.
-----------------	----------	---

3.4 HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller

3.4.1 Fokuseret spørgsmål 4

Bør HPV-vaccinerede kvinder screenes med længere intervaller end ikke-vaccinerede kvinder?

3.4.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler at vaccinerede kvinder screenes som ikke-vaccinerede, dels fordi der ikke er evidens der støtter, at det er sikkert at ændre praksis, men også fordi der er praktiske udfordringer ved at skelne vaccinerede kvinder fra ikke-vaccinerede.

3.4.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Screeningssekretariater og praktiserende læger kan blive mødt med spørgsmål om, hvorfor der anbefales vanlig screening, selvom man er HPV-vaccineret. Som svar på sådanne spørgsmål kan lægges vægt på, at der stadig er ca. 30% af livmoderhalskræfttilfælde, der forårsages af andre typer end 16 og 18, som indgår i HPV-vaccinen. Afhængig af det konkrete tilfælde, herunder hvor gammel den konkrete kvinde var, da hun blev HPV-vaccineret, kan der informeres om, at vaccineeffekt ikke kan påregnes med sikkerhed hvis der HPV-vaccineres efter seksuel debut. Kvinden kan også informeres om, at der stadig indsamles viden om, hvordan man bedst screener HPV-vaccinerede, og indtil den foreligger, fortsætter screeningsprogrammet for at sikre mod livmoderhalskræft hos alle.

3.4.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Se 3.4

3.4.5 Litteratur

Samme litteratur som for PICO3.

3.4.6 Gennemgang af evidensen

Se PICO3.

3.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kun indirekte evidens
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Hvis screeningsintervallet forlænges er der risiko for at overse forstadier til kræft. Hvis screeningsintervallet fastholdes er der risiko for flere falsk positive og mere overbehandling da sygdomsprævalensen hos den vaccinerede gruppe må antages at falde.
Patientpræferencer	Færre screeningsbesøg kan måske være et incitament for vaccination hos nogle.

3.4.8 Rationale for anbefaling

Se PICO3.

3.4.9 Evidensprofil

Se PICO3.

Referencer

1. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, m.fl. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening [Internet]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015 [henvist 15. maj 2017]. Tilgængelig hos: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE__238_HP_V_DNA_Testing_Report2_.pdf
2. Sverige, Socialstyrelsen. Screening för livmoderhalscancer: rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015.
3. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 16. juni 2015;162(12):851.
4. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, m.fl. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: second edition : supplements. [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2015 [henvist 11. august 2017]. Tilgængelig hos: <http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:EW0115451:EN:HTML>
5. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda MB, Senger CA, m.fl. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):663–72.
6. C Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, m.fl. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess [Internet]*. april 2014 [henvist 11. august 2017];18(23). Tilgængelig hos: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18230/>
7. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, m.fl. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol*. februar 2015;125(2):330–7.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPVTests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung [Internet]. 2014 [henvist 1. maj 2017]. Tilgængelig hos: https://www.iqwig.de/download/S13-03_Rapid-Report_HP_V-Test-im-Primaerscreening-des-Zervixkarzinoms.pdf
9. Dunfield PSOL, Tsakonas E, Gorber SC, Mai V. Screening for Cervical Cancer Final Submission July 19, 2012 McMaster Evidence Review and Synthesis Centre Leslea Peirson, Donna Fitzpatrick-Lewis, Donna Ciliska, Rachel Warren McMaster University, Hamilton Ontario Canada CTFPHC Leads James Dickinson.
10. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, m.fl. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. maj 2012;34(5):443–52.
11. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, m.fl. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine*. november 2012;30:F88–99.

12. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, Zacharias DG, Gonzalez-Gonzalez LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health. marts 2014*;36(1):46–55.
13. Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol. maj 2013*;208(5):343–53.
14. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, m.fl. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer. april 2011*;47(6):864–71.
15. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, m.fl. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ. 29. november 2012*;345(nov29 3):e7789–e7789.
16. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, m.fl. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol. 2010*;11(3):249–257.
17. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, m.fl. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med. 2007*;357(16):1589–1597.
18. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, m.fl. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *The Lancet. 2007*;370(9601):1764–1772.
19. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, van Niekerk D, Ceballos K, Krajden M, m.fl. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Br J Cancer. 6. december 2016*;115(12):1487–94.
20. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, m.fl. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med. 2009*;360(14):1385–1394.
21. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, m.fl. Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *JNCI J Natl Cancer Inst. 2. april 2008*;100(7):492–501.
22. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, m.fl. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst. 7. juni 2006*;98(11):765–74.
23. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, m.fl. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer. februar 2007*;43(3):476–80.

24. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, m.fl. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The lancet*. 2014;383(9916):524–532.
25. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, Naldoni C, Zorzi M, Confortini M, m.fl. The impact of new technologies in cervical cancer screening: Results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer*. 15. december 2007;121(12):2729–34.
26. Rossi PG, Carozzi F, Collina G, Confortini M, Palma PD, De Lillo M, m.fl. HPV Testing Is an Efficient Management Choice for Women With Inadequate Liquid-Based Cytology in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol*. juli 2012;138(1):65–71.
27. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ, m.fl. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*. 20. maj 2004;110(1):94–101.
28. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM, m.fl. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. januar 2012;13(1):78–88.
29. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJM, Snijders PJF, m.fl. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 4. oktober 2016;i4924.
30. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, m.fl. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 3. juli 2006;95(1):56–61.
31. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. juli 2008;18(4):743–8.
32. Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, m.fl. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 20. maj 2008;98(10):1704–9.
33. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, m.fl. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. juli 2009;10(7):672–82.
34. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*. 17. oktober 2005;93(8):862–7.
35. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* [Internet]. december 2006 [hentet 11. august 2017];6(1). Tilgængelig hos: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-252>

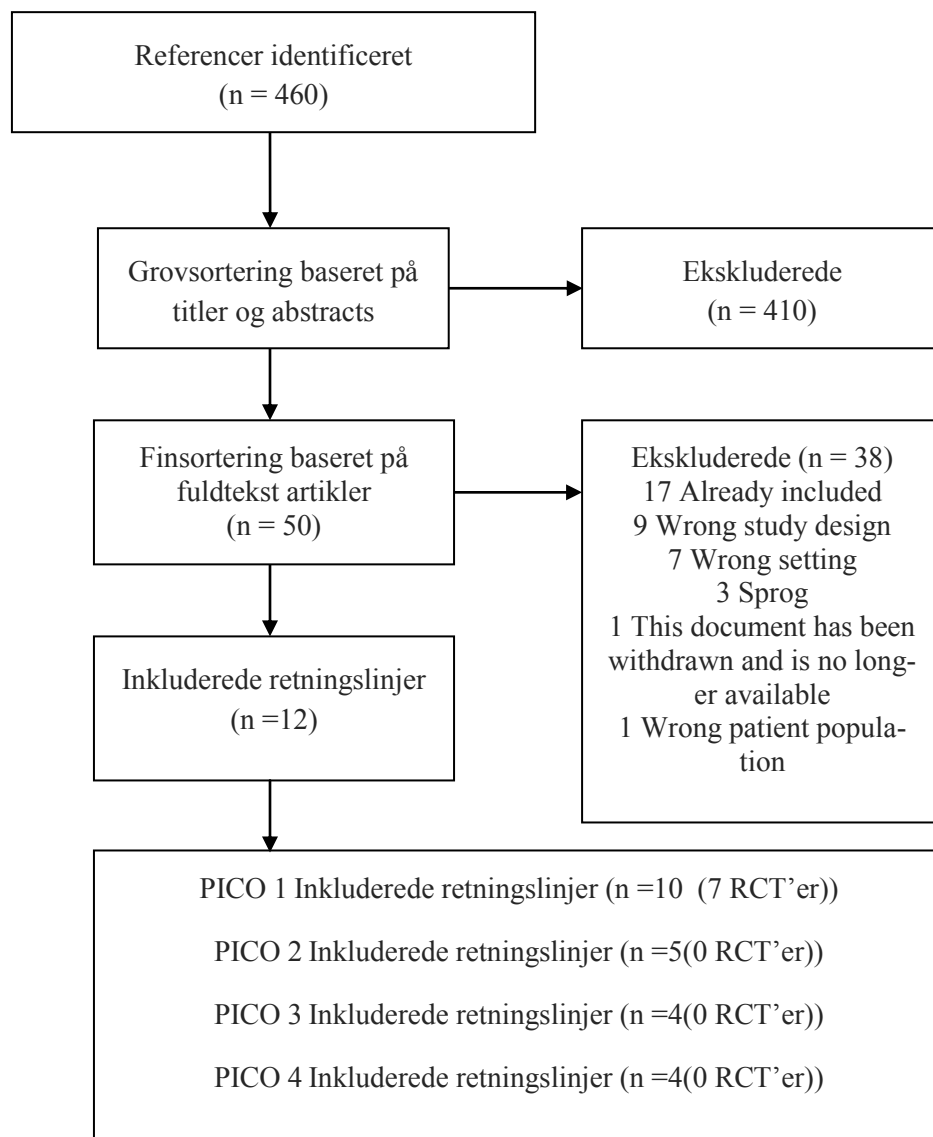
36. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, m.fl. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer*. marts 2008;44(4):565–71.
37. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, m.fl. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*. 27. april 2010;340(apr27 1):c1804–c1804.
38. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test-A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*. 1. maj 2013;132(9):2141–7.
39. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, m.fl. A randomized controlled trial of Human Papilloma Virus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer*. 2010;10(1):111.
40. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, m.fl. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer*. 4. december 2012;107(12):1917–24.
41. Coldman AJ, Phillips N, van Niekerk D, Smith L, Krajden M, Cook D, m.fl. Projected Impact of HPV and LBC Primary Testing on Rates of Referral for Colposcopy in a Canadian Cervical Cancer Screening Program. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. maj 2015;37(5):412–20.
42. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, m.fl. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer: HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL). *Int J Cancer*. 15. januar 2017;140(2):440–8.
43. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, m.fl. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer*. 10. september 2005;116(4):617–23.
44. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, m.fl. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398–406.
45. Elfgrén K, Rylander E, Rådborg T, Strander B, Strand A, Paajanen K, m.fl. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol*. september 2005;193(3):650–7.
46. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, m.fl. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 21. januar 2009;101(2):88–99.
47. Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, m.fl. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ*. 16. januar 2014;348(jan16 1):g130–g130.

48. Smelov V, Elfström KM, Johansson ALV, Eklund C, Naucner P, Arnheim-Dahlström L, m.fl. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: A 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial: Long-term HPV type-specific risks for HSIL. *Int J Cancer*. 1. marts 2015;136(5):1171–80.
49. Elfgrén K, Elfström KM, Naucner P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. marts 2017;216(3):264.e1-264.e7.
50. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, m.fl. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med*. maj 2017;98:5–14.
51. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. februar 2015;136(2):189–97.
52. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, m.fl. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1. juni 2015;8(6):502–8.
53. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, m.fl. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 13. oktober 2008;337(oct13 1):a1754–a1754.
54. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, m.fl. Reassurance Against Future Risk of Precancer and Cancer Conferred by a Negative Human Papillomavirus Test. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 18. juli 2014;106(8):dju153–dju153.
55. Baandrup L, Munk C, Andersen KK, Junge J, Iftner T, Kjær SK. HPV16 is associated with younger age in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. *Gynecol Oncol*. februar 2012;124(2):281–5.
56. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IMCM, van Ballegooijen M. Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts – A Cost-Effectiveness Analysis. *Gree M*, redaktør. *PLOS ONE*. 29. januar 2016;11(1):e0145548.
57. Sander B, Wong WWL, Yeung MW, Ormanidhi O, Atkin K, Murphy J, m.fl. The cost-utility of integrated cervical cancer prevention strategies in the Ontario setting - Can we do better? *Vaccine*. 7. april 2016;34(16):1936–44.
58. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. marts 2016;76 Suppl 1:S62–8.
59. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, m.fl. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med*. maj 2017;98:21–30.
60. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, m.fl. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. januar 2001;19(2):464–71.
61. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, m.fl. HPV immunisation and cervical screening--confirmation of changed performance of cytology.

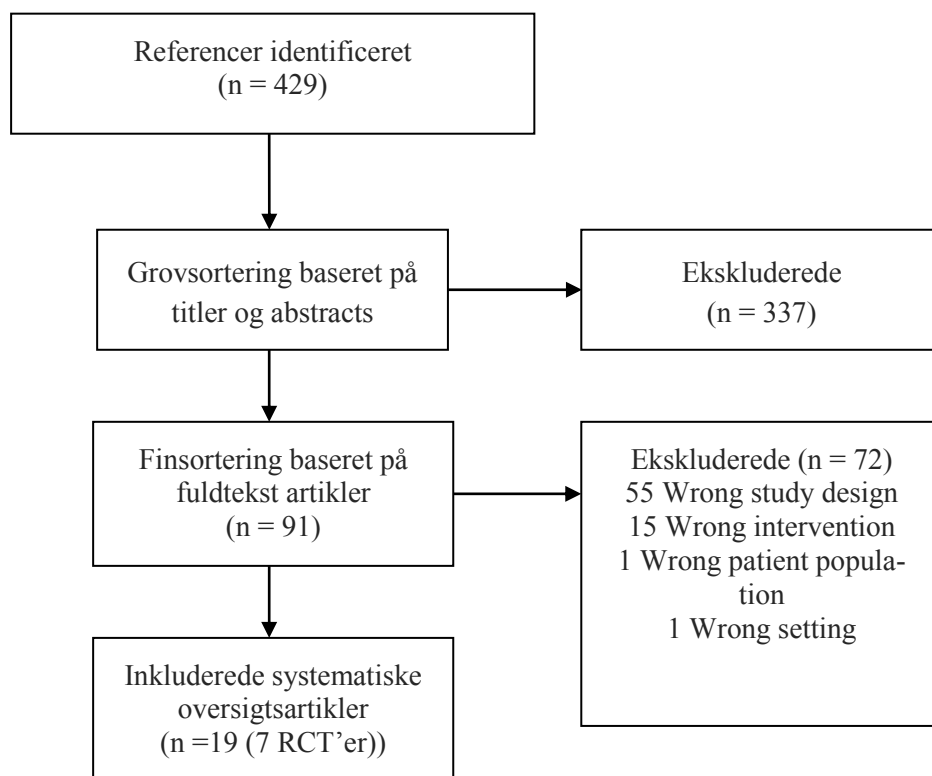
- ogy as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer*. 1. marts 2016;114(5):582–9.
62. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, González P, Wacholder S, m.fl. Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol*. 1. september 2013;178(5):752–60.
 63. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, m.fl. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 28. oktober 2014;111(9):1824–30.
 64. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological Association of Human Papillomavirus Vaccination with Cervical Dysplasia Prevalence in the United States, 2007–2014. *J Inf [Internet]*. 2016 [hentet 15. august 2017];106(12). Tilgængelig hos: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2016.303472>
 65. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, m.fl. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer*. 15. oktober 2015;137(8):1931–7.
 66. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, m.fl. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002388.
 67. Chao C, Silverberg MJ, Becerra TA, Corley DA, Jensen CD, Chen Q, m.fl. Human papillomavirus vaccination and subsequent cervical cancer screening in a large integrated healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. februar 2017;216(2):151.e1-151.e9.
 68. Cruickshank ME, Pan J, Cotton SC, Kavanagh K, Robertson C, Cuschieri K, m.fl. Reduction in colposcopy workload and associated clinical activity following human papillomavirus (HPV) catch-up vaccination programme in Scotland: an ecological study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. august 2017;124(9):1386–93.
 69. Hestbech MS, Lynge E, Kragstrup J, Siersma V, Vazquez-Prada Baillet M, Brodersen J. The impact of HPV vaccination on future cervical screening: a simulation study of two birth cohorts in Denmark. *BMJ Open*. 14. august 2015;5(8):e007921.
 70. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnöo I, Netterlid E, m.fl. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0134185.
 71. Munro A, Gillespie C, Cotton S, Busby-Earle C, Kavanagh K, Cuschieri K, m.fl. The impact of human papillomavirus type on colposcopy performance in women offered HPV immunisation in a catch-up vaccine programme: a two-centre observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. august 2017;124(9):1394–401.
 72. Simms KT, Smith MA, Lew J-B, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer*. 15. december 2016;139(12):2771–80.

3 Flowcharts

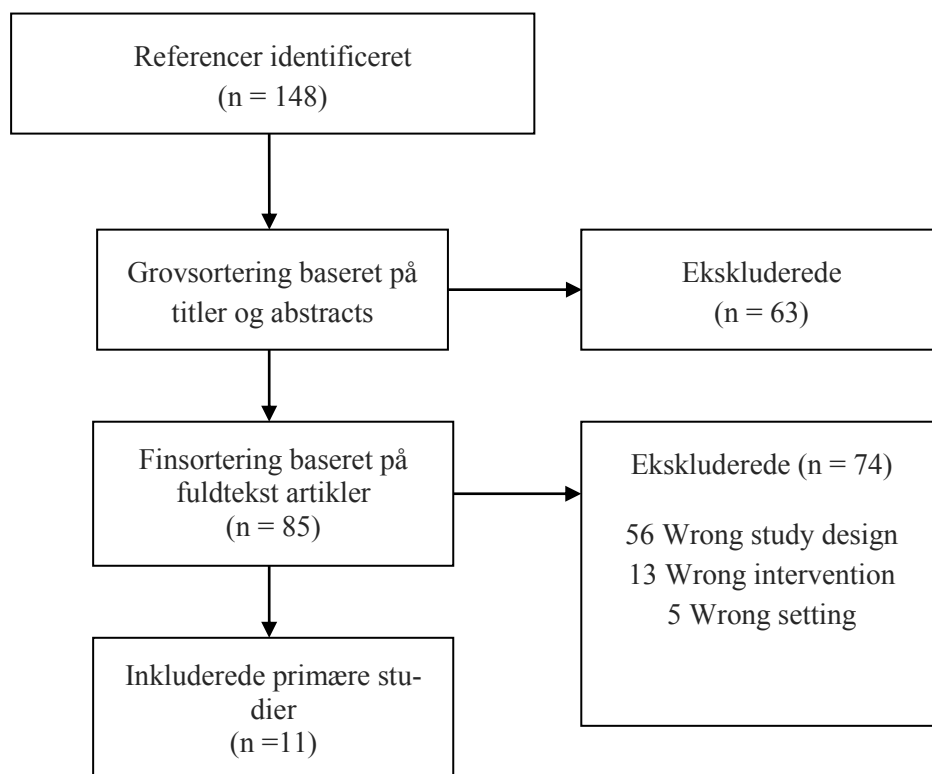
Flowchart. Søgning efter retningslinjer



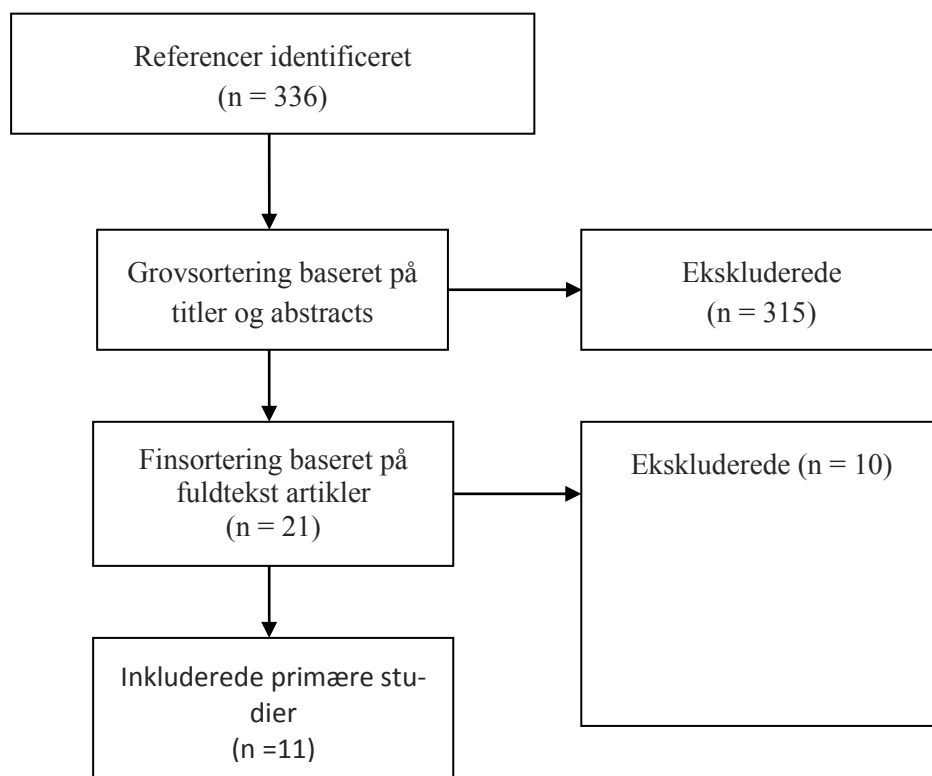
Flowchart. Søgning per spørgsmål efter systematiske oversigtsartikler.



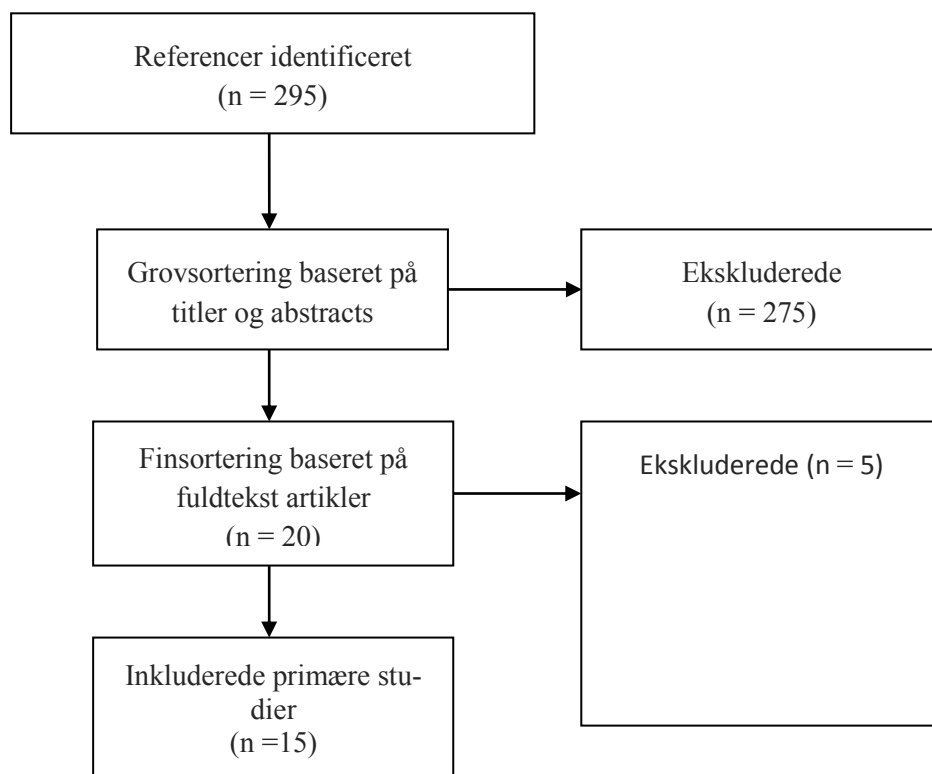
Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 1



Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 2

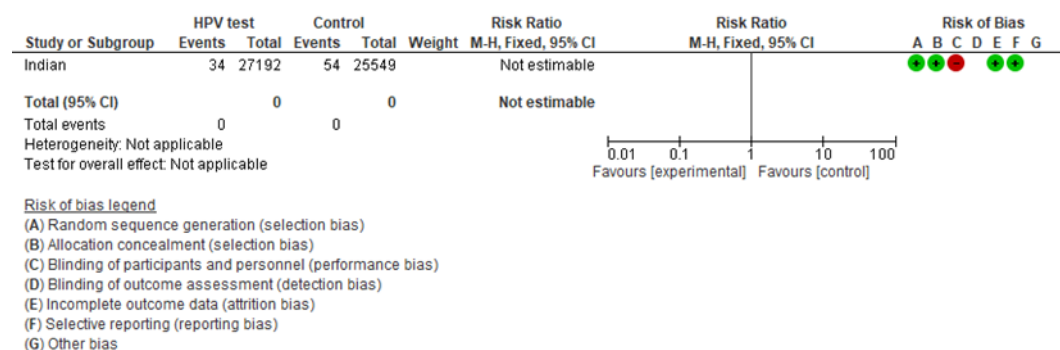


Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 3 og 4

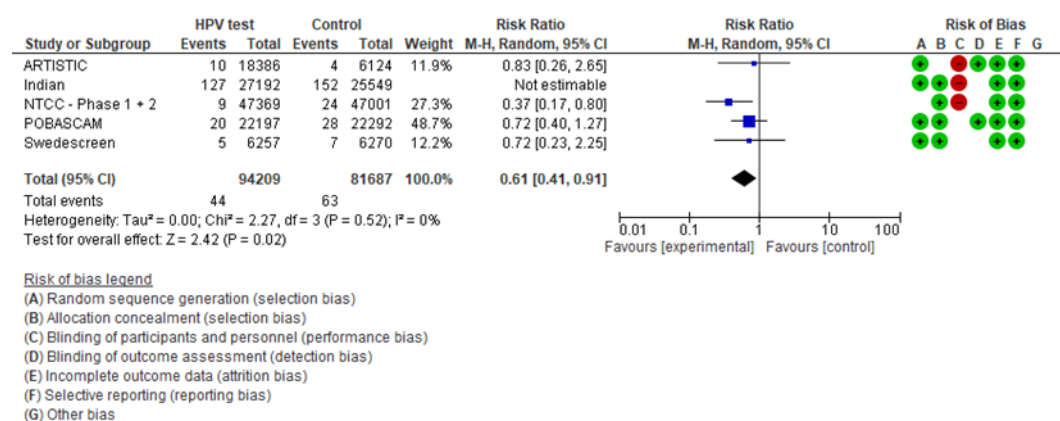


6 Forrest plots

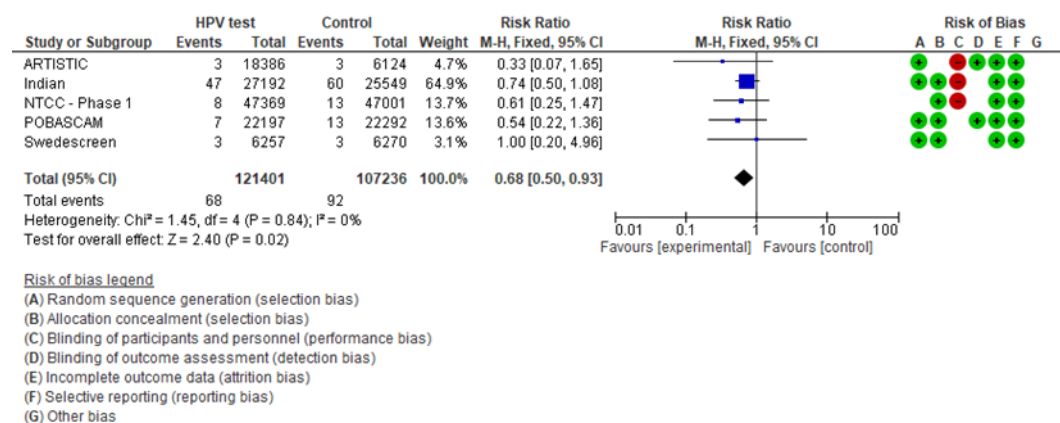
Cervical cancer mortality



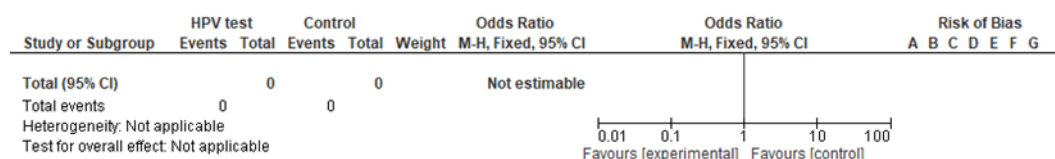
Cervical Cancer – cumulative, at least two rounds



Cervical cancer 1a

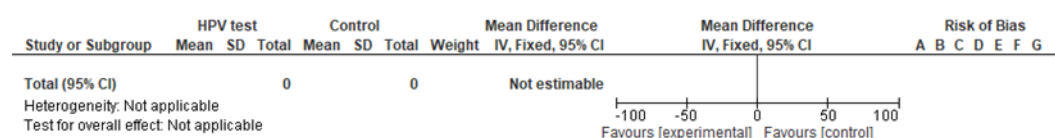


Loop electrosurgical excision

Risk of bias legend

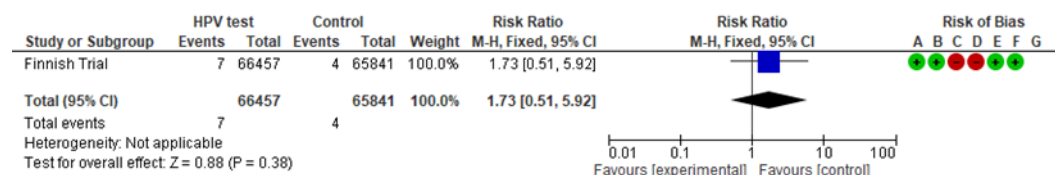
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Quality of life

Risk of bias legend

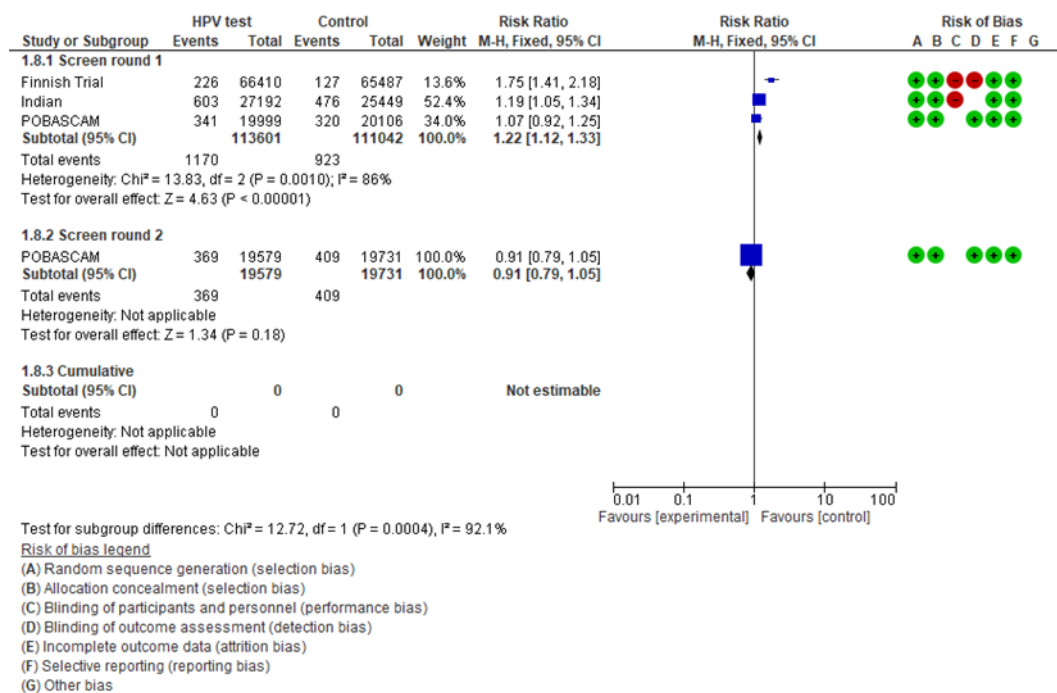
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Interval cancer

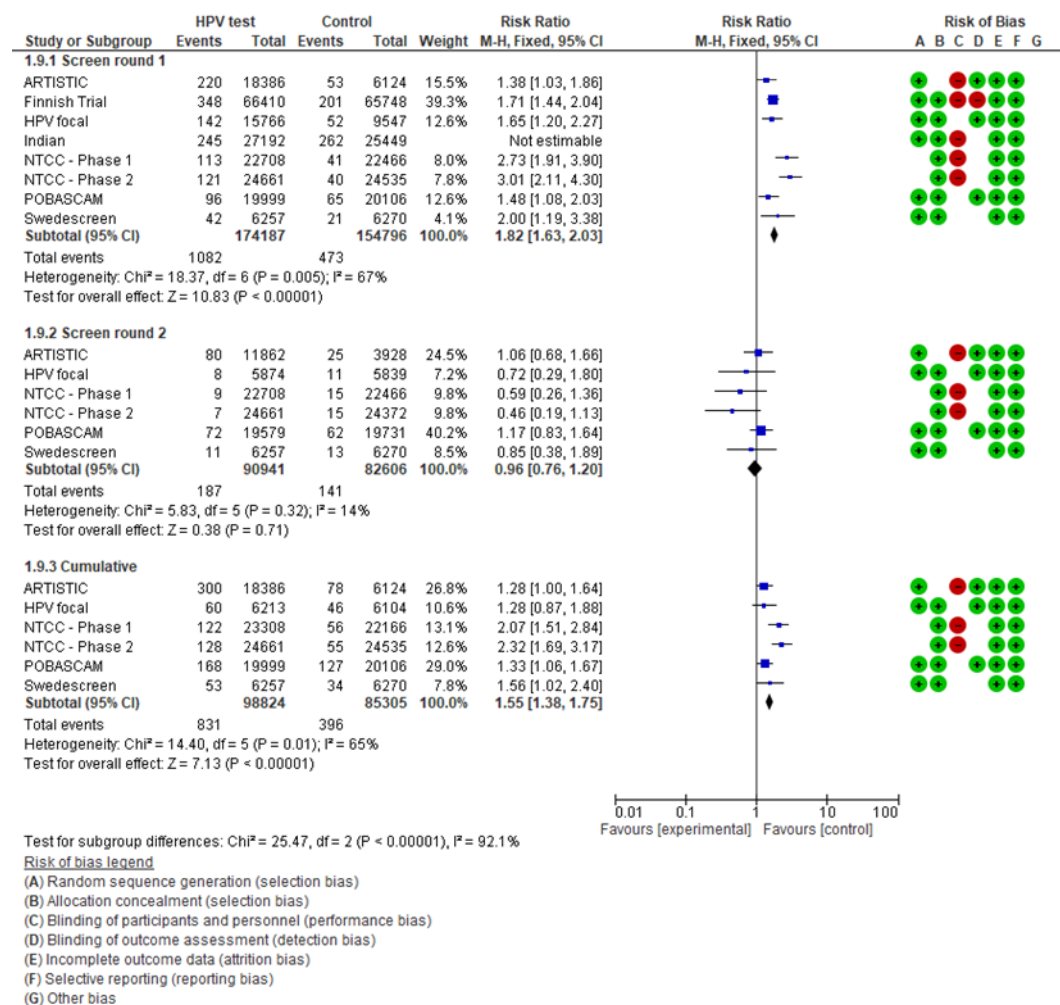
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

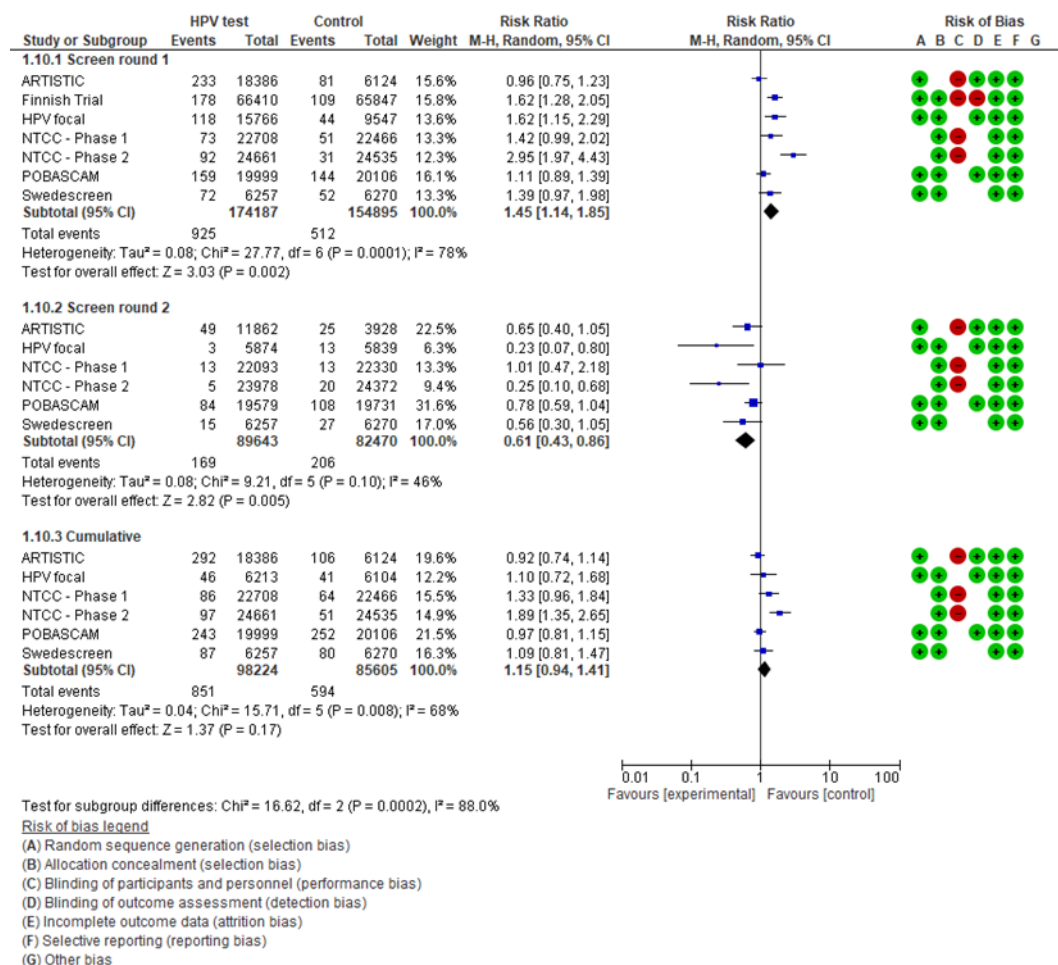
CIN1



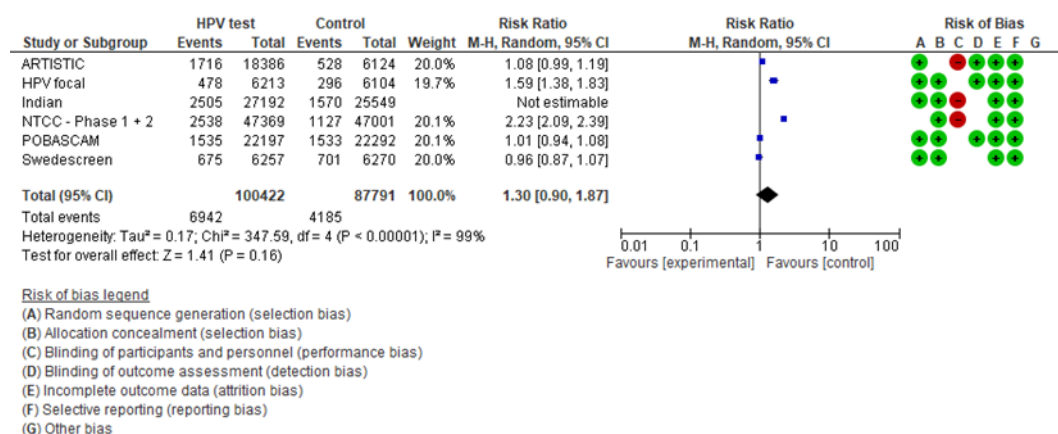
CIN2



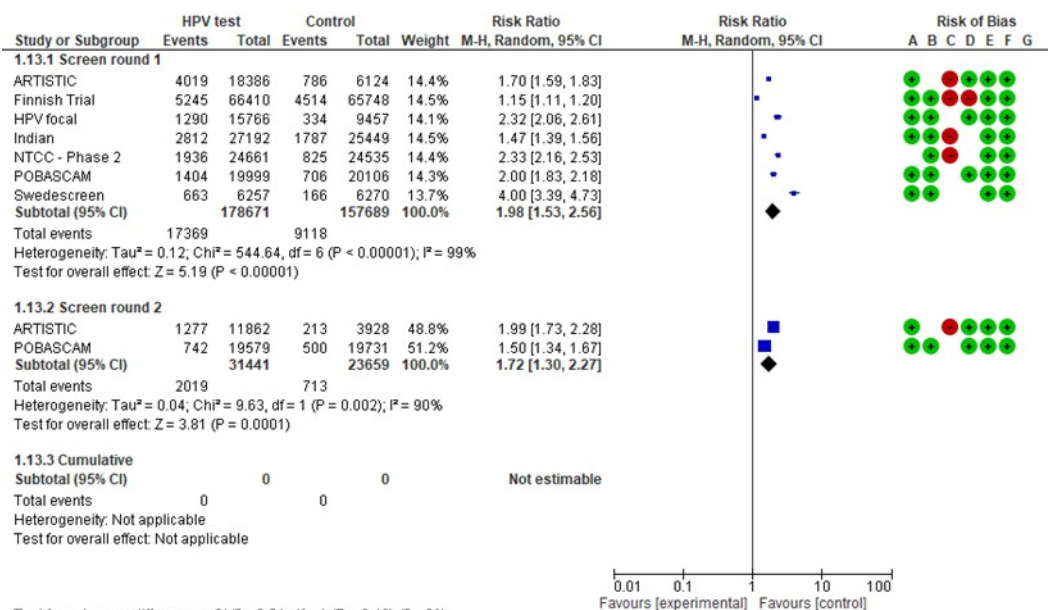
CIN 3



Biopsies



Positive Primary Test



Bilag 7 Evidens angående deltagelse

Der er foretaget systematisk litteratursøgning efter videnskabelige studier, der belyser kvinders deltagelse i livmoderhalskræftscreening samt studier, der har afprøvet forskellige tiltag til at facilitere deltagelse og øge dækningsgraden. Dette bilag gennemgår den fundne litteratur og har dannet baggrund for arbejdsgruppens drøftelser og anbefalinger præsenteret i kapitel 11.

Ved en systematisk litteratursøgning fandtes en række kvalitative studier fra Danmark og en række vestlige lande som er sammenlignelige med Danmark⁹. I det følgende resumeres først søgestrategien og derefter i punktform hovedtemaerne fra disse undersøgelser.

1 Søgestrategi

Litteratursøgningen inkluderede kvalitative såvel som kvantitative studier. Søgningen blev foretaget i følgende elektroniske databaser:

- MEDLINE, gennem PubMed
- Cochrane library
- ScienceDirect

Der blev søgt på følgende søgeord:

Dansk; *Livmoderhalskræft, screening, celleskrab, celleprøve, celleforandringer, cervixcancer screening, selvopsamlede prøver, øget optag, barrierer, deltagelse*

Engelsk; *Pap smear, cervical cancer screening, cervical cancer screening guidelines, compliance, increase attendance and coverage, participation, barrier*

2 Evidens fra kvalitative studier

2.1 Frygten for at deltage

I flere studier beskriver kvinderne en vis grad af frygt for et unormalt resultat og i værste fald en cancerdiagnose, samt en nervøsitet for selve den gynækologiske undersøgelse (Kvernrød et al. 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Waller et al 2009). Ved hver invitation gentages disse følelser, og nogle kvinder vælger at udskyde bekymringerne ved at udskyde deltagelsen til en senere screeningsrunde. Andre fravælger helt screeningsprogrammet, da de har et ønske om ikke at blive sygeliggjort eller blive unødvendig bekymret. (Kvernrød et al. 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Waller et al 2009).

2.2 Den gynækologiske undersøgelse

Den gynækologiske undersøgelse fylder meget både på det psykiske og fysiske plan og omtales som ubehagelig, grænseoverskridende, pinlig og til tider smertefuld. En tidligere dårlig oplevelse med en gynækologisk undersøgelse kan markant nedsætte lysten til at ville deltage i screeningen. (Chorley et al 2017; Waller et al 2009; Kvernrød et al 2016; Threlfall et al 2009; Blom-

⁹ England, Irland, Holland, USA og Sverige

berg et al 2008) Nogle kvinder ønsker kun at få foretaget en gynækologisk undersøgelse, hvis det er absolut nødvendigt (f.eks. ved graviditet). Hos disse kvinder står nødvendigheden for at deltage i screeningen ikke altid lige klart. (Kvernød et al 2016).

2.3 Egen læge

Ved at informere omkring screeningen og opfordre til deltagelse, er de praktiserende læger med til at sikre at kvinderne forstår den personlige relevans samt at de tager stilling på et velinformeret grundlag. Den personlige interaktion med egen læge gør desuden at tvivlsspørgsmål og ubehag omkring undersøgelsen lettere kan blive adresseret, hvormed kvinden bedre kan tage stilling til, om hun vil deltage (Kvernød et al 2016; Labeit et al 2013; Chorley et al 2017; Bowman et al 1995).

En række kvalitative studier har vist, at interaktionen og kommunikationen mellem læge og kvinden samt kvindens generelle forhold og tillid til lægen er afgørende for hendes indstilling til screening. Lægen skal have forståelse for, at for kvinderne er det ikke en simpel rutineundersøgelse, men forbundet med et vist psykisk og fysisk ubehag. Nogle kvinder fravælger screeningen, hvis de tidligere ikke har følt sig hørt eller inddraget i proceduren af den praktiserende læge (O'Connor et al 2014; Kvernød et al 2016; Chorley et al 2017; Armstrong 2011). Nogle kvinder – især dem, som opfatter undersøgelsen som særligt grænseoverskridende og/eller tabubelagt – ønsker ikke at deltage, hvis de ikke kan blive undersøgt af en kvindelig læge (Kvernød et al 2016; Chorley et al 2017; Threlfall et al 2009; Tacken et al 2006; Ibbotson et al 1995).

Et systematisk review af kvalitative studier gennemgik, hvilke andre præferencer der var i forhold til optimering af invitationen til screeningen. Her blev det set som en fordel, at der i invitationen er oplyst om muligheden for selv at kunne vælge læge, herunder at man selv kan bestemme kønnet på prøvetageren. (Jepson et al 2000)

De danske studier har vist, at nogle kvinder ville anse invitationen til screening for mere personlig og relevant, hvis den kom fra egen læge og ikke en offentlig instans. Positiv opfordring fra egen læge er desuden et vigtigt incitament til at ville deltage, og kvinderne ser gerne at lægen forklarer mere om screeningsprogrammet generelt, herunder hvorfor det er vigtigt (Kvernød et al 2017; Espersen et al 2005). Omvendt kan manglende anbefaling fra lægen medføre, at nogle kvinder mener, screening er unødvendig (Yabroff et al 2003).

2.4 Personlig relevans

Et gennemgående tema i de kvalitative undersøgelser er at kvinder vurderer screeningens relevans ud fra en personlig risikovurdering baseret på kvindernes opfattelse af *årsagen* til livmoderhalskræft, deres *alder* samt nuværende *sundhedstilstand* og *familiehistorie* (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Kvernød et al 2016; Waller et al 2009). Fx fravælger nogle kvinder i faste forhold screening, da de knytter livmoderhalskræft til seksuel aktivitet/større antal partnere. (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015). For nogle kvinder er kræft, herunder livmoderhalskræft, noget som primært rammer ældre, hvorfor de ikke vurderer screening relevant, så længe de er yngre. Fravær af symptomer kan også opfattes som udtryk for, at der ikke er noget i vejen, og at screening er irrelevant (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Kvernød et al 2016). Cancer i familien (enhver cancerform) bliver desuden brugt til at vurdere om man generelt er i risikozonen for livmoderhalskræft

derfor behøver at deltage (Chorley et al 2017; Waller et al 2009). Kvinder med cancer i familie eller vennekreds deltager i højere grad i screeningen. (Kvernød et al 2016; Adab et al 2003)

2.5 Ufuldstændig eller forkert viden

På trods af at kvinderne har haft tilgang til oplysning omkring screeningsprogrammet, er manglende eller forkert viden stadig med til at påvirke deltagelsen i en negativ retning. (Kvernød et al 2016, Espersen et al 2005; Chorley et al 2017)

En stor andel af kvinder har ufuldstændig eller ukorrekt viden om screening, herunder bl.a. hvem screeningen er relevant for, hvad der testes for og hvor tit, det skal gøres, manglende viden om HPV samt forskellen på celleforandringer og kræft. (Kvernød et al 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Tacken et al 2006) Nogle kvinder fravælger således screeningen på et fejlagtigt grundlag. Den manglende forståelse for, hvorfor det er relevant for en enkelte, betyder desuden at nogle kvinder ikke kan overvinde frygten forbundet med f.eks. den gynækologiske undersøgelse (Kvernød et al 2016).

2.6 Tid og overskud til at få det gjort

Praktiske omstændigheder kan også være barrierer. De danske kvalitative studier viste, at kvinderne finder det tidskrævende og besværligt at tage initiativ til at ringe og bestille tid ved lægen og derfor ikke får det gjort. Deltagelse i screeningen er endnu en ting der skal passes ind i en travl hverdag og kan blive nedprioriteret. Nogle kvinder vurderer, at de i stedet kan deltage, når næste invitation kommer, mens andre har en intention om at få det gjort men ender med at glemme det. (Kvernød et al 2016; Espersen et al 2005) Andre bemærker at det er ærgerligt at prøven ikke kan tages i forbindelse med en anden konsultation, især hvis kvinden forud for screeningen har fået foretaget en gynækologisk undersøgelse af andre årsager. (Kvernød et al 2016).

I et studie nævnte deltagerne, at invitationen med fordel kunne sendes elektronisk via digital post, sms eller e-mail, gerne med et direkte link til tidsbestilling (Kvernød et al 2016)

3 Evidens angående tiltag til at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreening

I det følgende gennemgås evidens fra studier, der har undersøgt tiltag til at adressere forskellige barrierer for deltagelsen i livmoderhalskræftscreening. En søgning efter studier fra vestlige lande identificerede randomiserede studier og tværsnitsundersøgelser fra Danmark, England, Sverige, Norge, Holland, Italien, Frankrig og USA. Foruden dette er meta-analyser og cochrane reviews også inkluderet.

3.1 Invitationsform

En personlig invitation med en allerede fastlagt konsultation har vist sig at øge deltagelsen (Everett et al 2011; Jepson et al 2000; Lönnberg et al 2016; Camillioni et al 2013) En meta-analyse viste, at sammenlignet med en standard åben indkaldelse kunne deltagelsen øges ved såvel skriftlig invitation med en allerede planlagt konsultation (RR= 1.57, 95 % CI: 1.43-1,72) som ved personlig invitation over telefonen (RR=2.16, 95 % CI: 1.70 -2.74). (Everett et al 2011)

Et større dansk studie brugte webbaserede metoder (dedikeret hjemmeside eller en mobil-app) til at rekruttere kvinder, der i længere tid var udeblevet fra screeningen, hvilket næsten 1/3 af kvinderne (31% (95% CI 30-32%)) benyttede sig af. Systemerne var generelt godt accepteret på tværs af alder, men dog mest anvendt af yngre kvinder. Forfatterne konkluderede at webbaserede løsninger er værd at overveje som et initiativ til at nå ud til kvinder der ikke deltager, især når den yngre kohorte med tiden bliver en del af screeningsprogrammet. (Lam et al 2017)

3.2 Påmindelser

Skriftlige og telefoniske påmindelser har vist sig effektive til at rekruttere kvinder, som ikke responderer på den første invitation. Dette gælder både kvinder, der tidligere har deltaget, og dem der over en længere periode er udeblevet fra screeningen. (Lönnberg et al 2016; Threlfall et al 2009; Tseng et al 2001; Broberg 2014) Et randomiseret studie fra Sverige viste, at en skriftlig påmindelse øgede deltagelsen med 9.2 % (95 % CI 7.9-10.5), hvorimod en telefonisk påmindelse øgede deltagelsen med hele 31.4 % (95 % CI 26.9-35.9). Den øgede respons ved en telefonisk påmindelse var koblet til, at kvinderne kunne booke en tid direkte og at eventuelle tvivl spørgsmål kunne blive adresseret. Personlig kontakt virkede desuden vigtigt for de kvinder der var nervøse for selve undersøgelsen. (Eaker et al 2004)

Et systematisk review fra England indikerede at for at en skriftlig påmindelse er effektiv, bør den være simpel i sin udformning og ikke dømmende. Derudover kan en skriftlig påmindelse med fordel sendes ud i form af en sms dagen før screeningsaftalen. (Threlfall et al 2009).

3.3 Egen læge

Kvalitative studier har vist at den praktiserende læge spiller en vigtig rolle, som beskrevet ovenfor. At invitationen og påmindelsen kommer fra egen læge kontra de offentlige instanser har ligeledes en positiv indvirkning på deltagelsesraten. (Waller et al 2009; Kvernød et al 2016; Everett et al 2011; De Nooijer et al 2005; O'Connor et al 2014; Tacken et al 2006)

Personlig indkaldelse fra egen læge har især vist sig at øge deltagelsen hos de grupper af kvinder der har en tendens til at udeblive fra screeningen. Et deskriptivt studie fra Holland viste at en indkaldelse fra egen læge især øgede deltagelse hos kvinder af anden etnisk herkomst (17.2 % (95 % CI 15.2-19.2)) samt hos kvinder med lavere socioøkonomisk status (11.6 % (95 % CI 10.4-12.7)). (De Nooijer et al 2005). Effekten ses især blandt yngre kvinder. En tværsnitsundersøgelse fra Holland viste, at hos unge kvinder (≤ 45 år) førte en invitation fra egen læge til at deltagelsesrate blev forhøjet med 15 procentpoint sammenlignet med en invitation fra en offentlig instans (68% (95% CI 65-71) versus 53% (95% CI: 49-57), svarende til en relativ procentvisstigning på 28.3%). Hos ældre kvinder (≥ 45 år) var deltagelsen efter invitation fra egen læge 11 procentpoint større end ved en invitation fra en offentlig instans (58% (95% CI 56 -60) versus I det følgende gennemgås evidens fra studier, der har undersøgt tiltag til at adressere forskellige barrierer for deltagelsen i livmoderhalskræftscreening. En søgning efter studier fra vestlige lande identificerede randomiserede studier og tværsnitsundersøgelser fra Danmark, England, Sverige, Norge, Holland, Italien, Frankrig og USA. Foruden dette er meta-analyser og cochrane reviews også inkluderet.

47% (95% CI 45-50), svarende til en relativ procentvisstigning på 18%). Samme studie viste også, at en påmindelse fra egen læge efter en invitation fra sundhedsmyndighederne var med til

at øge deltagelsen med 11 procentpoint, svarende til en relativ procentvis stigning på 21%. Hvis en skriftlig påmindelse fra egen læge i stedet kom i forlængelse af en invitation fra egen læge, var dette med til at øge deltagelsen med 7-8 procentpoint, svarende til en relativ procentstigning på 13%. Dette indikerer at en påmindelse fra egen læge har den største effekt hvis den primært kommer i forlængelse af en invitation fra sundhedsmyndighederne. (Rosella et al 2000)

3.4 Information og rådgivning

Kvalitative studier viste, at der er et generelt informationsbehov som stadig mangler at blive afdækket, således at kvinderne kan tage stilling til screeningen på et velunderbygget grundlag, jf. afsnit 11.1.5.

En meta-analyse har vist, at printet undervisningsmateriale kun har en lille indvirkning på deltagelsesraten (RR=1.11 (95 % CI 0.88 -1.41)). Tilsvarende havde printet materiale sendt sammen med en invitation ikke nogen indflydelse på deltagelsen i forhold til kun at sende en invitation (RR=1.05 (95 % CI 0.99 -1.11)). (Everett et al 2011). Enkelte studier har indikeret at større oplysningskampagner omkring screeningsprogrammet generelt øger deltagelsesraten (Mitchell et al 1991; Brown et al 1996). Flere studier er dog påkrævet, før en reel effekt kan estimeres.

Grundet stor heterogenitet mellem studierne, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere hvilken intervention mht. information der har den bedste effekt. Der er dog konsensus om at øget information er at foretrække. (Everett et al 2011; Eaker 2004) Et randomiseret studie fra England viste at oplysning omkring screeningen optimalt set skal afdække alle aspekter af screeningsprocessen. Der skal dog være en afvejning af hvor meget information der relevant, eftersom for meget information også kan have en negativ påvirkning på deltagelsen. Studiet fra England viste at en invitation der inkluderede yderligere information omkring risiko og usikkerhed vedrørende screening reducerede deltagelsen med 9.2% (95% CI 3.2-21.7%), i sammenligning med en invitation med standard information. (Adab et al 2003).

3.5 Selvopsamlede HPV-prøver

Selvopsamlede prøver anvendes i flere lande, herunder i nogle af de danske regioner, som et alternativ til de kvinder der vedvarende udebliver fra screeningen. Det at kvinden selv tager prøven på det tidspunkt, der passer hende, minimerer potentielt nogle af de praktiske barrierer for at deltage i screeningen og gør, at kvinden kan undgå den gynækologiske undersøgelse. (Chorley et al 2017; Waller et al 2009; Bais et al 2007)

3.5.1 Ændring i deltagelsesraten

På trods af varierende deltagelsesrate og heterogenitet studierne imellem, er der generel konsensus om at selvopsamlede prøver øger deltagelsen hos kvinder der over en længere periode ikke har deltaget i screening. (Racey 2013; Haguenoer et al 2014; Stenval et al 2007; Sanner et al 2009; Broberg et al 2014; Wikstrom et al 2011; Gök 2010, Gök 2012; Bais 2007) Et større dansk studie af Lam et al (2017) har undersøgt effekten af at tilbyde en hjemmetest til kvinder, der over længere tid er udeblevet (≥ 4 -6 år). Ud af de inkluderede kvinder, valgte 31.7 % at rekvirere et test-kit, og 20 % indsendte en selvopsamlet prøve. Yderligere 10 % fik taget et celleskrab hos egen læge efter at have modtaget invitationen om en mulig hjemmetest. Kvinder der

indenfor de sidste 10 år var blevet screenet, havde en større tendens til at indsende en selvopsamlet prøve (28%) end dem der ikke var blevet screenet i mere end 10 år (16%).

Selvopsamlede prøver har desuden vist sig mere effektive end standardinvitationer og påmindelser. (Haguenor et al 2014, Gök et al 2010; Gök et al 2012, Broberg et al 2014, Cadman et al 2014; Wikstrøm 2011; Bais 2007) Et randomiseret studie fra Frankrig undersøgte muligheden for at øge deltagelsen hos kvinder, der ikke havde responderet efter en enkeltstående invitation (> 3 år). Kvinderne modtog enten et kit til selvopsamling, en skriftlig påmindelse eller slet ingen intervention. De kvinder der modtog en testkit havde en højere deltagelse (defineret som enten aflevering af en selvopsamlet prøve eller lægekonsultation med celledyrkning) (22.5 % (95 % CI 20.7-24.4 %)) end de kvinder som fik en skriftlig påmindelse (11.7 % (95 % CI 10.3-13.1)) eller slet ingen intervention (9.9 % (95 % CI 8.6-11.3 %)). Det bemærkes, at i denne undersøgelse havde en påmindelse samme effekt på deltagelsesraten som ingen intervention. (Haguenor et al 2014)

To randomiserede studier fra Sverige undersøgte ligeledes muligheden for at øge deltagelsen hos kvinder med vedvarende udeblivelse (>6 år). Wikstrøm et al (2011) undersøgte effekten af at sende enten et testkit eller en skriftlig invitation til celledyrkning. Af de kvinder, som modtog et testkit, valgte 34 % at indsende en prøve, mens 5 % i stedet gik direkte videre til et celledyrkning. Sammenlignet med dette valgte kun 9% af dem som modtog en standard invitation at deltage. (Wikstrøm et al 2011) Broberg et al (2014) undersøgte effekten af at kvinderne enten modtog en skriftlig invitation, en invitation over telefonen eller en invitation om muligheden for selvopsamlet prøve. Blandt kvinder, som fik sidstnævnte mulighed, var den samlede deltagelse var på 24.5 % (defineret som enten aflevering af en selvopsamlet prøve eller direkte deltagelse i celledyrkning), hvilket var signifikant højere end hos dem, der modtog telefonopkald (18 %) (RR 1.36 (95% CI 1.19-1.57)) eller en skriftlig invitation til screening (10.6 %) (RR 2.33 (95 % CI 2.00-2.71)). Også dette studie viste, at kvinder, der havde fået foretaget et celledyrkning indenfor de sidste 10 år, deltog i højere grad end kvinder der i mere en 10år var udeblevet fra screeningen (RR 1.58 (95% CI 1.18-2.13)). (Broberg et al 2014)

3.5.2 Manglende indsendelse

En vis andel af de kvinder, som har ønsket selvopsamlet prøve, ender med ikke at indsende en. Andelen af indsendte prøver kan øges ved at udsende påmindelser om deltagelse (Sanner et al 2009; Wikstrøm et al 2011; Lam et al 2017; Broberg et al 2014). I det danske studie blev antallet kvinder, der rekvirerede et test-kit øget med 10 % efter udsendelse af en påmindelse om muligheden for at bestille en hjemmetest, mens en påmindelse om at indsende en prøve øgede den samlede screeningsdeltagelse med yderligere 5-8%. (Lam et al 2017) I alt viste det danske studie at ca. 20% af de inviterede kvinder returnerede den selvopsamlede prøve til analyse på laboratoriet. Som punkt estimat svarer dette til 5% øget deltagelse.

I nogle studier skal kvinden aktivt bestille et test-kit (*opt-in*) (Sanner et al 2009; Stenvall et al 2007; Lam et al 2017; Broberg et al 2014) fremfor passivt at modtage et med posten (*opt-out*) (Wikstrøm et al 2011; Bais et al 2007; Gök et al 2010, Gök et al 2012, Haguenor et al 2014). En metanalyse undersøgte effekten af de to strategier (*opt-in* versus *opt-out*) på den samlede deltagelse. Ved *opt-out* metoden opnåedes en samlet deltagelse på 23.6% (95% CI 20.2-27.3%) hvilket var signifikant højere end hos dem, som modtog en invitation til celledyrkning (10.3% (95%

CI 6.2-15.2%)). Brugte man i stedet *opt-in* metoden var der ikke nogen forskel i deltagelsesraten imellem de kvinder som modtog et test-kit (14% (95% CI 8.0-21.4)) og dem som modtog en invitation til cellediagnostik (12.2% (95% CI 10.9-13.6)). (Verdoot et al 2015)

Det ses i flere studier, at nogle kvinder på baggrund af et tilbud om selvopsamlet prøve i stedet vælger direkte at få foretaget et cellediagnostik, hvilket potentielt kan øge det samlede antal screenede kvinder (Bais et al 2007; Stenvall et al 2007; Lam et al 2017; Gök et al 2010; Broberg et al 2014; Hougenouer et al 2014). I det danske studie fandt man at yderligere 10% af de inviterede kvinder valgte at gå til egen læge efter modtagelse af invitation til selvopsamlet prøve og fremfor at tage imod tilbuddet om en selvopsamlet prøve (Lam et al 2017).

3.5.3 Opfølgning af HPV-positive

Hovedparten af de kvinder, som testes positive for hrHPV ved selvopsamlet prøve går videre til yderligere udredning, om end andelen er lidt lavere end ved et konventionelt cellediagnostik. (Haugenouer et al 2014; Stenvall et al 2007; Sanner et al 2009; Broberg et al 2014; Wikstrom et al 2011) En meta-analyse fra Holland viste at der i gennemsnittet detekteres hrHPV i 10.5% af de selvopsamlede prøver (95% CI 9.1-12.0%). Ud af de kvinder som testes positive for hr-HPV, fortsætter 82.2% af dem til videre udredning (95% CI 65.8-94.4%). Dette er 2.2% færre kvinder sammenlignet med det antal som går videre efter et cellediagnostik (-2.2% (-10,7%-6,2%)). (Verdoot et al 2015)

Tal fra den danske undersøgelse viste en hr-HPV prævalens på ca. 11 % uanset kvindens screeningshistorik, og at 82% af de HPV positive kvinder efter en selvopsamlet prøve gennemgik den anbefalede opfølgende udredning. Yderligere viste det danske studie at detektionsraten af $\geq$ CIN2 var højere blandt kvinder der returnerede en selvopsamlet prøve end blandt kvinder der deltog i den ordinære cytologibaserede screening (Lam et al. 2017).

3.5.4 Validitet af selvopsamlet prøve

En metaanalyse konkluderede, at den relative sensitivitet og specificitet ved sammenligning af selvopsamlede prøver med lægeopsamlede varierede, afhængig af hvilken detekteringsmetode man anvender. Nogle PCR-baserede HPV-tests har lige så god sensitivitet ved selvopsamlet vs. lægeopsamlet prøve, mens andre metoder har lavere sensitivitet og specificitet, når prøven tages af kvinden selv (Arbyn et al 2014, Arbyn et al 2015, Rozemeijer et al 2014)

3.5.5 Testpræferencer

En analyse af Rozemeijer et al (2014) estimerede effekten af prøvens varierende validitet (sensitivitet/specificitet) og af kvinders evt. skift i testpræferencer. Ved skift i testpræference forstås den situation, hvor en kvinde som ellers ville være gået til lægen og få taget en prøve, i stedet udebliver fordi hun vil vente på tilbuddet om selvopsamlet prøve. Modelberegningerne viste, at hvis fordelene ved en hjemmeprøve samlet set skal kunne modstå et skift i kvinders testpræference, kræver det at de selvopsamlede prøver øger deltagelsen med >6 procentpoint, samt at prøvens relative sensitivitet er > 0,95. Falder sensitiviteten derimod til $\leq$ 0,90, kombineret med at deltagelsen kun øges med 3 procentpoint, vil skift af testpræference hos > 30% af de regulære screeningsdeltagere annullere fordelene ved de selvopsamlede prøver. Er der derimod ingen af de regulære screeningsdeltagere som skifter til en hjemmetest, vil de selvopsamlede prøver samlet

set være en fordel på trods af den lavere validitet. Ved dette scenario ville brugen af selvopsamlede prøver øge antallet af kvinder der går videre til yderligere udredning med 7.5%, samt at antallet af cancer tilfælde og relateret død vil kunne sænkes med hhv. 7.0% og 9.2%.

Referencer

women's willingness to participate in cervical cancer screening." *Journal of Epidemiology & Community Health* 57.8 (2003): 589-593.

Armstrong, Natalie, Veronica James, and Mary Dixon-Woods. "The role of primary care professionals in women's experiences of cervical cancer screening: a qualitative study." *Family practice* 29.4 (2011): 462-466.

Arbyn, M., Verdoodt, F., Snijders, P.J., Verhoef, V.M., Suonio, E., Dillner, L., Minozzi, S., Bellisario, C., Banzi, R., Zhao, F.H. and Hillemanns, P., 2014. Accuracy of human papilloma-virus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *The lancet oncology*, 15(2), pp.172-183.

Arbyn, Marc, and Philip E. Castle. "Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 24.5 (2015): 769-772.

Bais, Aagje G., et al. "Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs." *International journal of cancer* 120.7 (2007): 1505-1510.

Blomberg, Karin, et al. "How do women who choose not to participate in population-based cervical cancer screening reason about their decision?." *Psycho-Oncology* 17.6 (2008): 561-569.

Bosgraaf, R.P., Verhoef, V.M., Massuger, L.F., Siebers, A.G., Bulten, J., de Kuyper-de Ridder, G.M., Meijer, C.J., Snijders, P.J., Heideman, D.A., Int'Hout, J. and van Kemenade, F.J., 2015. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *International journal of cancer*, 136(3), pp.646-655.

Bowman J, Sanson-Fisher R, Boyle C, Pope S, Redman S: "A randomized controlled trial of strategies to prompt attendance for a Pap smear". *J Med Screen* (1995), 2:211–218.

Broberg, Gudrun, et al. "Increasing participation in cervical cancer screening: Offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial." *International journal of cancer* 134.9 (2014): 2223-2230.

Brown W, Byles J: "A collaborative approach to cervical cancer screening". *J Med Screen* (1996), 3:146–153

- Cadman, Louise, et al. "A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for Human Papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening." *Journal of medical screening* (2015), 22.1; 28-37.
- Camilloni, Laura, et al. "Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review." *BMC public health* (2013), 13.1; 464.
- Chorley, Amanda J., et al. "Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis." *Psycho-Oncology* (2017), 26.2; 161-172.
- De Nooijer, D. P., et al. "Participation in the Dutch national screening programme for uterine cervix cancer higher after invitation by a general practitioner, especially in groups with a traditional low level of attendance." *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* (2005), 149.42; 2339-2343.
- Eaker, Sonja, et al. "A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* (2004), 13.3; 346-354.
- Espersen, Mette Marie & Holten, Iben W. "Barrierer for screening for livmoderhalskræft", Ugeskrift for læger, (2005): 167/46, pp. 4371-4374
- Everett, Thomas, et al. "Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening." *The Cochrane Library* (2011).
- Gök, Murat, et al. "HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study." (2010): *Bmj* 340; c1040.
- Gök, Murat, et al. "Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program." *International journal of cancer* (2012): 130.5; 1128-1135.
- Haguenoer, K., et al. "Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial." *British journal of cancer* (2014): 111.11; 2187-2196.
- Ibbotson, Tracy, and Sally Wyke. "A review of cervical cancer and cervical screening: implications for nursing practice." *Journal of advanced nursing* (1995): 22.4 745-752.
- Jepson, R., et al. "The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review." (2000)
- Kvernød, Ann-britt & Hansen, Karoline "Barrierer for screening for livmoderhalskræft for kvinder i aldersgruppe 30-50år", *Kræftens bekæmpelse*, (2016):
- Koliopoulos, George, et al. "Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population." *The Cochrane Library* (2010).

Labeit, Alexander, Frank Peinemann, and Abbi Kedir. "Cervical cancer screening service utilisation in UK." *Scientific reports* 3 (2013).

Lam, J.U.H., Rebolj, M., Møller Ejegod, D., Pedersen, H., Rygaard, C., Lynge, E., Thirstrup Thomsen, L., Krüger Kjaer, S. and Bonde, J., 2017. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *International Journal of Cancer*, 140(10), pp.2212-2219.

Lam JUH et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in Human Papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br. J Cancer*, ePUB, October 2017

Lovell, Brian, Mark A. Wetherell, and Lee Shepherd. "Barriers to cervical screening participation in high-risk women." *Journal of Public Health* (2015): 23.1; 57-61.

Lönnberg, Stefan, et al. "Impact of scheduled appointments on cervical screening participation in Norway: a randomised intervention." *BMJ open* 6. (2016): 1; e013728.

Mitchell H, Hirst S, Cockburn J, Reading DJ, Staples MP, Medley G: "Cervical cancer screening: a comparison of recruitment strategies among older women". *Med J Aust* (1991), 155:79–82.

O'Connor, Mairead, et al. "Motivators for women to attend cervical screening: the influential role of GPs." *Family practice* (2014): 31.4; 475-482.

Racey, C. Sarai, Diana R. Withrow, and Dionne Gesink. "Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis." *Can J Public Health* 104, no. 2 (2013): 159-166.

Rosella, Hermens, PMG, et al. "Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands." *Preventive medicine* (2000): 30.1; 35-42.

Rozemeijer, Kirsten, et al. "Offering self-sampling to non-attendees of organized primary HPV screening: when do harms outweigh the benefits?." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* (2014): cebp-0998.

Sanner, Karin, et al. "Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing." *British journal of cancer* (2009): 101.5; 871-874.

Stenvall, Harriet, Ingrid Wikström, and Erik Wllander. "High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening." *Acta dermatovenereologica* 87.3 (2007): 243-245.

Tacken, Margot AJB, et al. "Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization." *The European Journal of Public Health* (2006): 17.2; 178-185.

Threlfall, Anthony, and Amir Fazil. "Approaches to increase attendance at breast and cervical cancer screening in greater Manchester." (2009).

Tseng, Daniel S., et al. "Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening." *Journal of general internal medicine* (2001): 16.8; 563-568.

Verdoodt, F., et al. "Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials." *European journal of cancer* 51.16 (2015): 2375-2385.

Waller, Jo, et al. "Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey." *Journal of medical screening* (2009): 16.4; 199-204.

Wikström, Ingrid, et al. "Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study." *British journal of cancer* (2011): 105.3; 337-339.

Yabroff, K. Robin, Patricia Mangan, and Jeanne Mandelblatt. "Effectiveness of interventions to increase Papanicolaou smear use." *The Journal of the American Board of Family Practice* (2003): 16.3; 188-203.