

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04210327

Differentieret implementering af HPV-baseret screening i dansk livmoderhalskræftscreening

Jesper Bonde¹, Jeppe Bennekou Schroll², Bettina Kjær Kristensen³, Elsebeth Lynge⁴, Marianne Waldstrøm⁵ & Berit Andersen^{3, 6}

1) Molekylærpatologilaboratoriet, Patologiafdelingen, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Gynækologisk-Obstetriske Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 3) Universitetsklinisk for Kræftscreening, Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers, 4) Epidemiologisk Forskningscenter, Nykøbing Falster Sygehus, 5) Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt, Vejle, 6) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V04210327

HOVEDBUDSKABER

- HPV-baseret screening forebygger livmoderhalskræft ved at finde flere tilfælde af svære celleforandringer end ved cytologiscreening.
- Dette kan imidlertid føre til flere henvisninger til gynækolog- og kontrolundersøgelser.
- Gradvis indførelse af HPV-baseret screening muliggør, at balancen mellem fordele og ulemper optimeres.

I de seneste 40 år har forebyggelse af livmoderhalskræft gennem screening været en sundhedsfaglig og sundhedspolitisk prioritet i Danmark. Ved at screene for livmoderhalskræft kan man nedsætte risikoen for alvorlig sygdom og død på grund af livmoderhalskræft. Hvis celleforandringer opdages og behandles tidligt, kan mange tilfælde af livmoderhalskræft undgås. I sjældne tilfælde vil man finde kræft ved screeningen. Jo tidligere man opdager livmoderhalskræft, jo mindre risiko er der for, at kræften har spredt sig. Alle kvinder i alderen 23-64 år i Danmark modtager tilbud om screening for livmoderhalskræft [1].

Screeningsindsatsen har været en succes. Fra slutningen af 1960'erne, hvor screening blev indført, og til i dag er der sket en betydelig reduktion i incidensen af livmoderhalskræft [2]. Da kurven for livmoderhalskræft toppede, blev mere end 900 kvinder årligt diagnosticeret med livmoderhalskræft. Til sammenligning viser tal fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, at antallet af nydiagnosticerede livmoderhalskræfttilfælde i perioden 2012-2018 i gennemsnit lå på 365 tilfælde årligt [3]. Screening for livmoderhalskræft forebygger altså i udpræget grad kræft. Fremover vil vaccination mod HPV yderligere bidrage til at reducere forekomsten af livmoderhalskræft blandt vaccinerede kvinder, og vaccine og screening vil i fællesskab styrke forebyggelsesindsatsen frem mod at opfylde FN's verdensmål om en incidens under fire pr. 100.000 kvinder [4, 5].

Screeningsteknologierne har udviklet sig i takt med, at international og dansk evidens har udbygget vores forståelse af ætiologien bag livmoderhalskræft: hvordan sygdommen bedst opspores, hvordan screeningsindsatsen skaber den største forebyggelseffekt, og sidst men ikke mindst hvordan screeningen indrettes for at reducere overbehandling.

Sundhedsstyrelsen (SST) formulerede de første danske anbefalinger for livmoderhalskræftscreening i 1986, hvor screening blev anbefalet for aldersgruppen 23-59 år. I 2007 blev aldersgrænsen hævet til 64 år, og udstrykningsteknik eller væskebaseret cytologi blev anbefalet sammen med HPV-triagering ved forekomsten af lette celleforandringer (LSIL). I 2012 indførtes test for HPV som primær screening for kvinder på 60 år eller ældre.

I 2018 udgav SST en revision af de danske anbefalinger for livmoderhalskræftscreening [1], hvor differentieret HPV-screening blev anbefalet, og i januar 2021 trådte ændringerne i kraft. SST anbefaler, at kvinder i alderen 30-59 år, der i dag tilbydes screening med cellebaseret test, fremover screenes med enten cellebaseret test eller HPV-test som den primære testmetode. Både cytologi og HPV-test som screeningsmetoder anvendes allerede i det eksisterende screeningsprogram, og begge metoder er vurderet effektive til forebyggelse af livmoderhalskræft.

Cytologi anvendes fortsat ved screening af kvinder i alderen 23-29 år, mens HPV-test fortsat anvendes som screeningstest hos kvinder i alderen 60-64 år.

I denne statusartikel beskrives differentieret HPV-screening i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram som defineret af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (NSLS) i henhold til SST's anbefalinger fra 2018.

HPV, CELLEFORANDRINGER OG SCREENINGSBASERET FOREBYGGELSE AF LIVMODERHALSKRÆFT

Infektion med HPV er for langt de fleste tilfælde af livmoderhalskræft nødvendig for, at sygdommen kan udvikle sig. I alt er der internationalt klassificeret 13 HPV-genotyper med potentiale til at forårsage kræft, og disse betegnes højrisiko-HPV [6]. Udviklingen fra HPV-infektion til kræft kan tage år eller årtier, og forløbet reflekteres over tid i øget sværhedsgrad af celleforandringer i slimhinden over livmoderhalsen. Påvises svære celleforandringer, kan disse fjernes med en keglesnit for at forebygge kræft. Både HPV-infektion og celleforandringer kan gå i sig selv igen, men er der først udviklet kræft, er tilstanden irreversibel. Det bærende princip i livmoderhalskræftscreening er at påvise celleforandringer og/eller HPV-infektion, inden der udvikles kræft.

Cytologi har været den foretrukne screeningsmetode gennem årtier. Ved en cervixcytologisk prøve kan en cytobioanalytiker i et mikroskop konstatere eventuelle celleforandringer. Både danske og internationale studier har vist, hvordan den teknologiske udvikling af cytologien har betydet en markant kvalitetsforbedring i screeningskvaliteten [7, 8], og cytologien i Danmark har en høj kvalitet med en høj grad af teknologiimplementering.

Ikke desto mindre har HPV-screening internationalt i store randomiserede studier [9] og i danske studier [10-15] vist sig at være bedre til at identificere kvinder i risiko for præcancer. HPV-analyser til screeningsbrug har en sensitivitet for identifikation af cervikal intraepitelial neoplasie i svær grad (\geq CIN 2) og af cancer på mere end 90% mod cytologiens ca. 60% [9, 11, 16-19], og HPV-analyser giver dermed mulighed for længere screeningsintervaller end cytologi, uanset kvindens alder. Længere screeningsintervaller betyder færre livstidsscreeningsundersøgelser for den enkelte kvinde uden tab af forebyggelseseffekt. HPV-screening er imidlertid mindre specifik end cytologiscreening, og det betyder, at flere kvinder vil opleve en falsk positiv test og overdiagnostik, og overbehandling vil finde sted.

HPV-screening er internationalt velgennemprøvet og anerkendt og er således allerede planlagt eller igangsat i Sverige, Norge, Holland, England, Skotland, Wales, Italien, Spanien og Australien.

DIFFERENTIERET IMPLEMENTERING AF HPV-BASERET SCREENING

NSLS blev nedsat på baggrund af SST's 2018-anbefalinger og fik til opgave at udforme en national plan for en differentieret implementering af HPV-screening blandt 30-59-årige [1].

Med differentieret implementering forstås, at HPV-screening gradvist indføres, hvor prøver fra den ene halvdel af kvinderne på 30-59 år screenes med HPV-baseret screening, mens den anden halvdel undersøges som hidtil med cytologibaseret screening. Kvindens fødselsdato afgør undersøgelsesmetoden (Figur 1). I en del af Region Syddanmark afgør bopælskommunen undersøgelsesmetoden, da der her siden 2017 har været igangsat en pilotimplementering af HPV-baseret screening.

FIGUR 1 Aldersgrupper og screeningsmetoder.

Hvem undersøges med hvilken analysemetode?

Cellebaseret screening			HPV-baseret screening	
<p>23-29 år Uanset fødselsdato</p> <p>Invitation til screening hvert 3. år</p>	<p>30-49 år Kvinder med lige fødselsdato</p> <p>Invitation til screening hvert 3. år</p>	<p>50-59 år Kvinder med lige fødselsdato</p> <p>Invitation til screening hvert 5. år</p>	<p>30-59 år Kvinder med ulige fødselsdato</p> <p>Invitation til screening hvert 5. år</p>	<p>60-64 år Uanset fødselsdato</p> <p>Afsluttes i screeningen hvis HPV-negativ</p>

Andre lande har benyttet sig af denne fremgangsmåde, som gør det muligt at vurdere styrker og svagheder ved de to gennemafprøvede screeningsmetoder inden for rammerne af et nationalt livmoderhalskræftscreeningsprogram. Differentieret implementering betyder også, at udførende patologiafdelinger får tid til at opbygge og tilpasse kapacitet samt optimere kvaliteten af HPV-baseret screening. I implementeringsperioden inviteres kvinder som vanligt til screening hos egen læge, og celleprøven tages på sædvanlig vis. Formålet med differentieret implementering af HPV-screening er ikke at generere ny viden vedrørende, om HPV-screening er bedre end cytologiscreening. I stedet ønskes viden om HPV-screening i dansk regi, da effekten i høj grad vil afhænge af den organisatoriske og driftsmæssige kontekst, hvori testen benyttes. Baseret på en faglig vurdering fra NSLS vil kun HPV-DNA-test blive benyttet til primær screening ved den differentierede implementering.

LIVMODERHALSKRÆFTSCREENING AF 23-29-ÅRIGE

Kvinder i aldersgruppen 23-29 år fortsætter uforandret med cytologibaseret screening, hvor de inviteres ved det fyldte 23. år og derefter tre år efter seneste undersøgelse eller invitation.

Som en mindre ændring indføres HPV-triage for 23-29-årige kvinder, der ved gentagen undersøgelse har lette eller moderate celleforandringer: atypisk pladeepitel (ASCUS) eller LSIL. Efterfølgende henvises kvinden i denne aldersgruppe med lette eller moderate celleforandringer til en ny prøve seks måneder senere, og såfremt celleforandringerne fortsat ses ved kontrolprøven, bliver denne undersøgt med HPV-test (trriage) med henblik på afklaring af HPV-status [20].

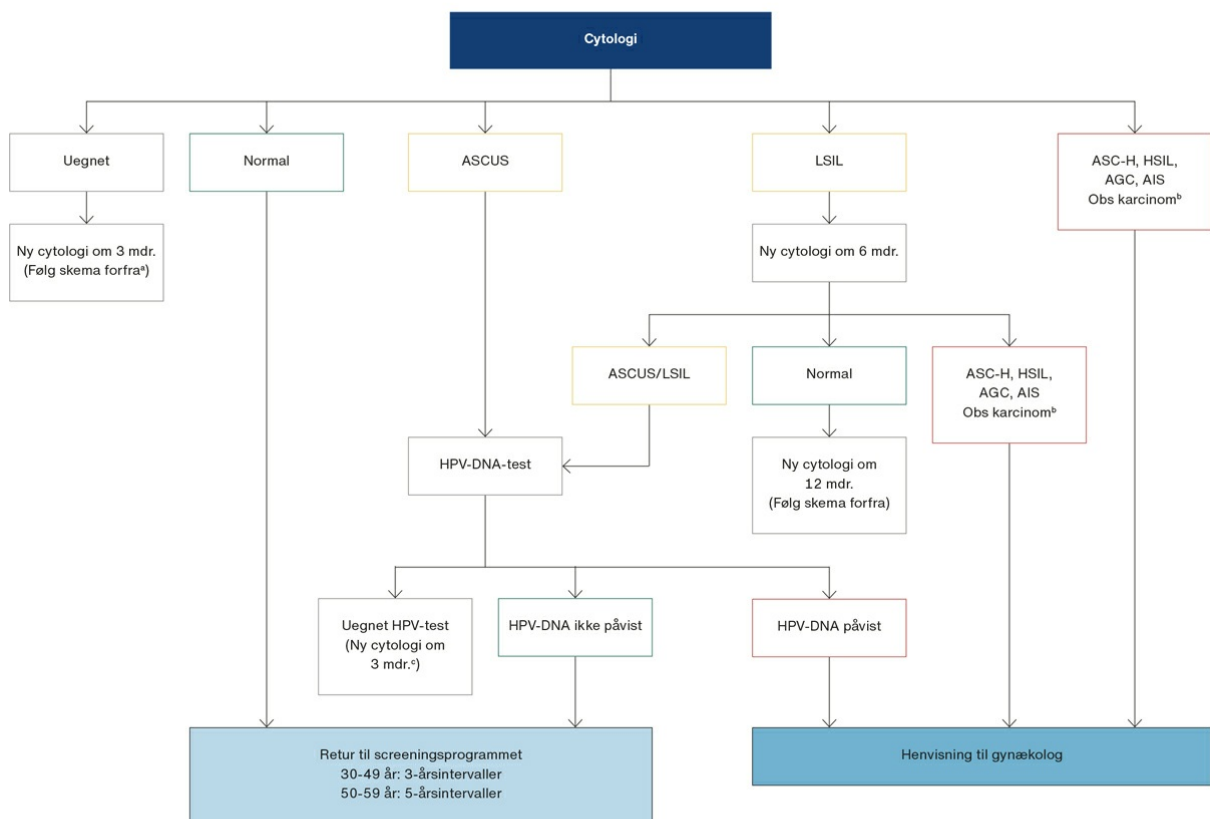
LIVMODERHALSKRÆFTSCREENING AF 30-59-ÅRIGE

Kvinder i aldersgruppen 30-59-år screenes enten med HPV-test eller cytologiundersøgelse af screeningsprøven (Figur 1).

Cytologibaseret screening

Prøver fra kvinder med lige fødselsdato undersøges med cytologi, for kvinder på 30-49 år med treårsinterval og for kvinder på 50-59 år med femårsinterval (Figur 2). I lighed med hidtidig praksis vil prøver med lette celleforandringer blive triageret med HPV-analyse med henblik på bestemmelse af en eventuel HPV-infektion som årsag til celleforandringerne. Herefter vil prøver med diagnosen LSIL blive henvist til kontrolprøve seks måneder senere, og såfremt denne kontrolprøve fortsat viser celleforandringer, vil prøven blive triageret med HPV-test. Dermed forventes overbehandling af denne lille gruppe af kvinder reduceret, idet en HPV-negativ triagetest vil betyde returnering til screeningen med det relevante aldersspecifikke interval. Alle kvinder med svære celleforandringer vil blive henvist til speciallægeundersøgelse med kolposkopi, biopsitagning og cervikalprøve.

FIGUR 2 Cytologibaseret screening af kvinder på 30-59 år.



AGC = atypisk cylinderepitel; AIS = adenokarcinom in situ; ASC-H = atypisk pladeepitel, måske HSIL; ASCUS = atypisk pladeepitel; HSIL = svær grad af pladeepitelforandring; LSIL = let grad af pladeepitelforandring.

a) Ny prøve inden 3 mdr. og ved gentagen uegnet prøve tilrådes henvisning til gynækolog.

b) Cytologi eller histologi fra livmoderhalsen med mistanke om karcinom skal medføre henvisning iht. kræftpakkeforløb [21].

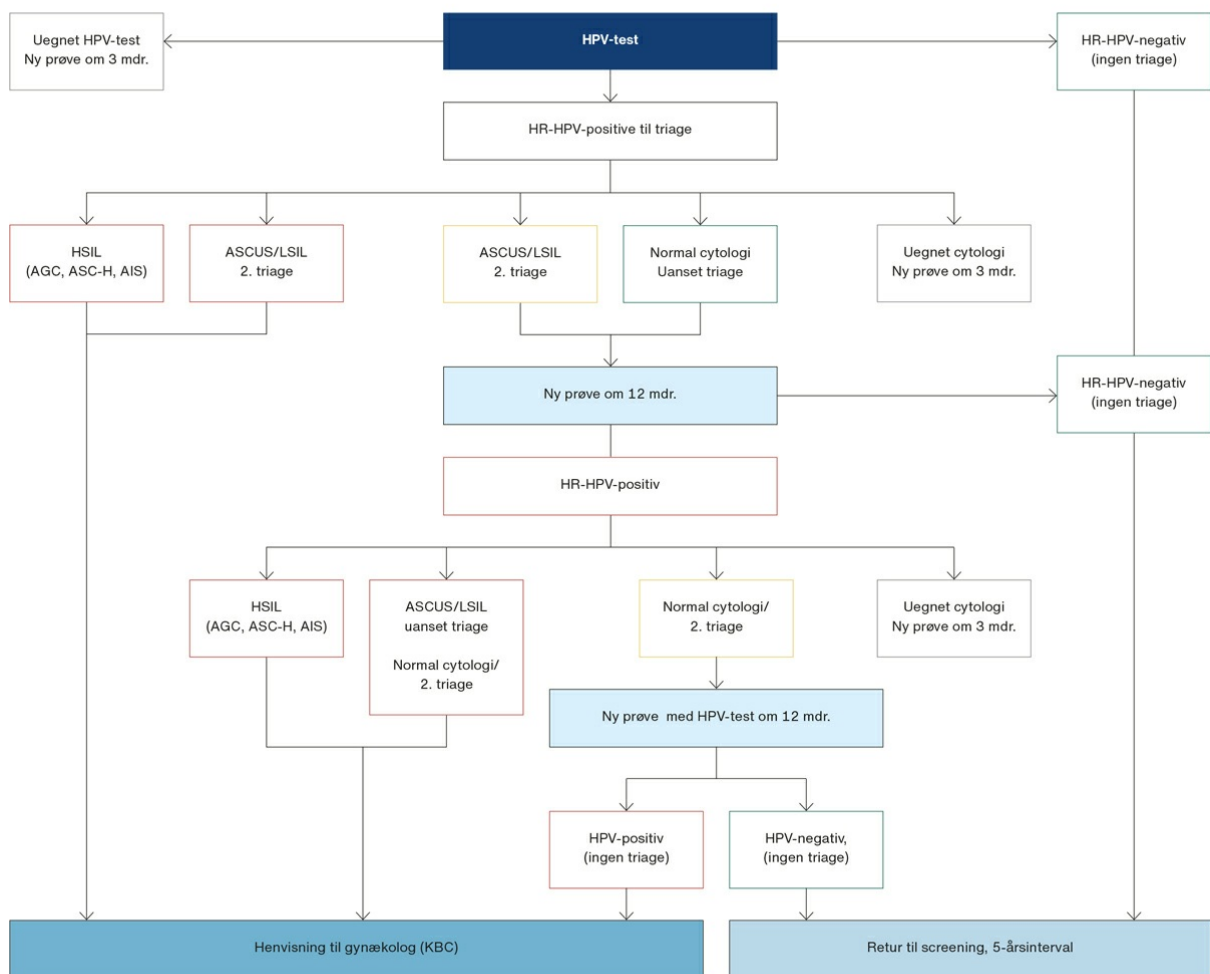
c) Ved ASCUS/LSIL: ny HPV-test; ved ASC-H, HSIL, AGC, AIS: obs karcinomenvisning til gynækolog; ved normal: ny cytologi om 12 mdr.

HPV-baseret screening

Prøver fra kvinder med ulige fødselsdato i aldersgruppen 30-59 år vil blive screenet med HPV-test og femårsinterval efter negativt screeningsfund (Figur 3). For at begrænse unødvendige kontroller og markant overbehandling er der international enighed om, at triage af HPV-positive kvinder er nødvendig [1, 22]. Derfor vil alle HPV-positive screeningsfund blive triageret med cytologi. Cytologitriage suppleres yderligere med en

triagemetode. NSLS har i den forbindelse evalueret og vurderet forskellige validerede triagestrategier, der kan komplettere cytologitriagen af HPV-positive screeningsprøver. Her er valget faldet på p16/Ki67, genotypning for HPV16/HPV18 [23] eller udvidet genotypning [24, 25]. Denne ekstratriagering har betydning for, om HPV-positive kvinder, hvor cytologitriageringen viser ASCUS eller LSIL, henvises direkte til gynækolog eller til kontrol med ny celleprøve 12 måneder senere. Således anbefales opfølgning til alle HPV-screenede kvinder med lette celleforandringer (**Table 1**). Alle HPV-screenede kvinder med svære celleforandringer vil – som cytologiscreenede kvinder – blive henvist til speciallægeundersøgelse.

FIGUR 3 HPV-baseret screening af kvinder på 30-59 år.



AGC = atypisk cylinderepitel; AIS = adenokarcinom in situ; ASC-H = atypisk pladeepitel, måske HSIL; ASCUS = atypisk pladeepitel; HR = højrisiko; HSIL = svær grad af pladeepitel-forandring; KBC = kolposkopi, biopsitagning, cervikalprøve; LSIL = let grad af pladeepitelforandring; NSLS = Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.

TABEL 1 Aldersgrupper, screeningsmetode, triage af positive fund og afslutning af screening.

	HPV-screening	Cytologiscreening
Aldersgruppe	30-59 år: ulige fødselsdato 60-64 år	23-29 år 30-59 år: lige fødselsdato
Intervallængde ved negativt/normalt svar	5 år	23-29 år: 3 år 30-49 år: 3 år 50-59 år: 5 år
Ved positivt screeningsfund	30-59 år: se Figur 3 60-64 år: se [26]	23-29 år: se [26] 30-59 år: se Figur 2
Triage	Ved positivt HPV-fund triageres med cytologi For 30-59 år tilføjes supplerende triage: HPV-genotype eller p16/Ki67	Ved positivt cytologifund triageres med HPV-analyse
Afslutning af screening	Kvinder på 60-64 år med et HPV-negativt screeningsresultat afsluttes i screeningen	Ikke relevant
Opfølgingsanbefalinger	Alle screeningsundersøgelser følges af en opfølgingsanbefaling fra den udførende patologiafdeling til rekvirenten betinget af hvad screeningsprøven viser	

I lighed med tidligere kodes alle screeningssvar med en afsluttende anbefaling fra den diagnosticerende afdeling med en såkaldt Æ-kode, hvor anbefaling af kvindens videre forløb beskrives ud fra en samlet vurdering af de udførte screeningsanalyser. For at sikre anbefalet opfølgning til alle kvinder sendes påmindelser til rekvirenter, hvis kvinder ikke følges op som forventet.

LIVMODERHALSKRÆFTSCREENING AF 60-64-ÅRIGE

Kvinder i aldersgruppen 60-64 år fortsætter uforandret med HPV-baseret screening, og ved negativt HPV-svar på screeningsprøven afsluttes kvinden i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet. Alle regioner benytter i dag samme algoritme [27].

HVOR LÆNGE FORVENTES DEN DIFFERENTIEREDE IMPLEMENTERING AT VÆRE GÆLDENDE?

NSLS forestår sammen med Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening en løbende monitorering af den differentierede implementering. Monitoreringen er fastlagt med henblik på hurtigst muligt at kunne afslutte den differentierede implementering frem mod et tilpasset dansk livmoderhalskræftscreeningstilbud. Der forventes behov for en implementeringsperiode på 2-3 år til at belyse fordele og ulemper. Ved afslutningen af implementeringsperioden vil NSLS rapportere erfaringerne fra den differentierede implementering til SST og Danske Regioner og belyse, hvordan fremtidens livmoderhalskræftscreening bedst indrettes.

PERSPEKTIVERING

Med den differentierede implementering af HPV-baseret screening tager dansk livmoderhalskræftscreening et væsentligt skridt i retning af reduktion af kræft med samtidig minimering af overdiagnostik.

Korrespondance *Jesper Bonde*. E-mail: jesper.hansen.bonde@regionh.dk

Antaget 22. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. februar 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2022;184:V04210327

SUMMARY

Phased implementation of HPV-based cervical cancer screening in Denmark

Jesper Bonde, Jeppe Bennekou Schroll, Bettina Kjær Kristensen, Elsebeth Lynge, Marianne Waldstrøm & Berit Andersen

Ugeskr Læger 2022;184:V04210327

Studies have shown, that HPV-based screening is more sensitive than cytology-based screening, but local factors will influence the performance. From January 2021 phased implementation of HPV-based screening was introduced in the Danish cervical cancer screening programme to women between 30 and 59 years. Women with even birth dates will remain on the current cytology-based screening, whereas women with odd birth dates will receive HPV-based screening. The aim of the implementation is to provide guidance to the National Health Authority on the future Danish cervical screening, as argued in this review.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger. Sundhedsstyrelsen, 2018. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2018/Screening-for-livmoderhalskraeft>.
2. Kyndi M, Frederiksen K, Kruger Kjaer S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1):106-11.
3. Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening Årsrapport 2019. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, 2019.
4. Forenede Nationer. Goal 3: Good health, cervical cancer. Forenede Nationer, 2016.
5. Hall MT, Simms KT, Lew JB et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: Example from Australia. *PLoS One*. 2018;13(2):e0185332.
6. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
7. Rebolj M, Rask J, van Ballegooijen M et al. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1259-74.
8. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016;27(1):15-25.
9. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
10. St-Martin G, Viborg PH, Andersen ABT et al. Histological outcomes in HPV-screened elderly women in Denmark. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246902.
11. Thomsen LT, Kjaer SK, Munk C et al. Benefits and potential harms of human papillomavirus (HPV)-based cervical cancer screening: a real-world comparison of HPV testing versus cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(3):394-402.
12. Rebolj M, Lynge E, Bonde J. Human papillomavirus testing and genotyping in cervical screening. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(7):1023-31.

13. Rebolj M, Bonde J, Preisler S et al. Human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women aged 30 years and above. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147326.
14. Thomsen LT, Kjaer SK, Munk C et al. Clinical performance of human Ppapillomavirus (HPV) testing versus cytology for cervical cancer screening: results of a large Danish implementation study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:203-213.
15. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2015;137(1):193-203.
16. Karsa Lv, Arbyn M, Vuyst HD et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancers screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015;1:22-31.
17. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):880-90.
18. Canfell K, Saville M, Caruana M et al. Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016700.
19. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2192-2200.
20. Cytologi screening af kvinder 23-19 år. <https://www.regionshospitalet-randers.dk/siteassets/afdelinger/afdeling-for-folkeundersogelser/national-styregruppe-for-livmoderhalskraftscreening/dokumentsamling/flowchart-23-29-ar.-nsls-godkendt-den-17.-juni-2020.pdf> (jun 2020).
21. Sundhedsstyrelsen. Indgang til pakkeforløb for livmoderhalskræft. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~media/C2FFDC70A66949BCABF54F20C9F345FA.ashx> (okt 2019).
22. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A et al. Eurogin roadmap 2017: triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-745.
23. Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H et al. Defining optimal triage strategies for hrHPV screen-positive women - an evaluation of HPV 16/18 genotyping, cytology, and p16/Ki-67 cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(11):1629-1635.
24. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS et al. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):1-13.
25. Bonde J, Bottari F, Iacobone AD et al. Human papillomavirus same genotype persistence and risk: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(1):27-37.
26. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening. Screening for livmoderhalskræft. www.regioner.dk/nsls.
27. HPV screening af kvinder 60-64 år. <https://www.regionshospitalet-randers.dk/siteassets/afdelinger/afdeling-for-folkeundersogelser/national-styregruppe-for-livmoderhalskraftscreening/dokumentsamling/flowchart-60-64-ar.-nsls-godkendt-den-17.-juni-2020.pdf> (jun 2020).