

Sundhedsfaglige konklusioner og anbefalinger fra National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (NSLS) vedrørende implementering af HPV-screening efter 9½ mdr. opfølgning på differentieret implementering af HPV-screening i Danmark.

Indledning

Differentieret implementering af HPV-screening blev anbefalet af Sundhedsstyrelsen i 2018, og NSLS har sikret, at dette blev igangsat koordineret og ensartet i hele landet med start i januar 2021. Herefter er prøver fra halvdelen af kvinder i alderen 30-59 år HPV-screenet, mens den anden halvdel er screenet med konventionel cytologi. NSLS udarbejdede før start alle relevante flow-charts for både HPV-screening og cytologiscreening (bilag A). Disse er fulgt i hele landet siden implementeringens start.

Et fagudvalg under NSLS har løbende monitoreret initiativet i samarbejde med Regionernes Kliniske kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Fagudvalget har besluttet at følge kohorten af kvinder undersøgt i år 2021, hvilket vurderes på nuværende tidspunkt at give den bedste balance mellem ønsket om en stor kohorte og længst mulig opfølgningstid for hele kohorten. Der foreligger aktuelt data med 9½ måneders opfølgning for hele kohorten, og det er i underkanten til at kunne komme med endelige konklusioner og anbefalinger. Derfor præsenteres her 9½ måneders observationer suppleret med beregninger om forventede udfald, hvis vi havde haft længere opfølgning. De forventede udfald baseres på observationer af en subgruppe med længere opfølgningstid end de 9½ måned.

Prøver fra kvinder i området omkring Vejle er siden 2017 blevet HPV-screenet. Dette har givet mulighed for i en lille kohorte af danske kvinder at få en indikation af, hvordan det vil gå danske kvinder, der får tilbudt HPV-screening for anden gang. Generelt er det sådan, at når der igangsættes et nyt diagnostisk initiativ, hvor en tilstand findes tidligere i tilstandens naturhistorie, så vil der ved den første undersøgelse findes en stigning i antal konstaterede tilfælde af sygdom, uden at det er udtryk for, at der eksisterer mere sygdom i befolkningen end tidligere. Dette kaldes for 'prævalens-screening', og den forventede stigning kaldes for et 'prævalens-peak'. Ved efterfølgende undersøgelser vil antallet af fundne sygdomstilfælde falde til niveauet for nye sygdomstilfælde. Dette kaldes 'incidens-screening'. Data for 'incidens-screening' i Danmark medvirker i denne opgørelse med udgangspunkt i data fra Vejle for samme periode, som der var 'prævalens-screening' i den øvrige del af Danmark.

Fagudvalget har i 2023 holdt tre halvdagsmøder, hvor data og øvrige forhold har været diskuteret i detaljer. På sidste møde deltog også øvrige sundhedsfaglige medlemmer af NSLS samt formanden for Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS). På den baggrund er fagudvalget klar med første del af konklusioner og anbefalinger vedrørende fremtidens screeningsprogram for livmoderhalskræft for kvinder i alderen 30-59 år.

Der gøres opmærksom på, at dette dokument udelukkende baseres på sundhedsfaglige vurderinger. Der er således ikke taget hensyn til eller gjort overvejelser om andre forhold, herunder økonomi.

Resultater

Fagudvalget finder, at resultater opgjort efter 'intention-to-screen'¹ bør være grundlag for beslutning om fremtidens screeningsprogram i Danmark. Data er præsenteret i tabel 1. Bemærk, at der dels er tale om observationer og dels er tale om formodede fremtidige udfald.

¹ "Intention-to-screen" er en international fastlagt metodik, der betyder, at fagudvalget har set på alle kvinder i forhold til den gruppe de er henvist til, enten HPV eller cytologi, uanset om de aktivt havde registreret en prøve i perioden eller ej.

Tabel 1: Resultater af differentieret implementering af HPV screening i Danmark.

Resultaterne baseres på flow-charts jf. bilag A, hvoraf det fremgår, at HPV screening er udført med dobbelt triagering, som er forskellig mellem regionerne.

	Cytologi-screening		HPV-screening			
	Antal	%	Prævalens		Incidens	
	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Antal screenede (nævner i alle beregninger)	86801	100	91517	100	10803	100
<i>OBSERVERET i screeningsprøve</i>						
Positiv prøve	3805	4.4	8454	9.2	707	6.5
Anbefalet opfølgning:						
- ny celleprøve	1476	1.7	6712	7.3	569	5.3
- direkte henvisning til gynækolog	1838	2.1	1778	1.9	144	1.3
- retur til screening	83462	96.2	82720	90.4	10041	92.9
- Andet ¹	25	0.0	307	0.3	49	0.5
<i>OBSERVERET histologisk² udfald efter 9½ mdr.</i>						
Histologi udført	3605	4.1	3733	4.1	460	4.3
- fund af CIN2+	1004	1.2	1221	1.3	122	1.1
- fund af CIN3+	669	0.8	803	0.9	71	0.7
Kvinder 'retur til screening' ³	81942	94.4	81360	88.9	9793	90.7
Kvinder anbefalet 'henvisning til gynækolog' uden histologi	86	0.1	55	0.1	7	0.1
<i>FORVENTET for alle kvinder akkumuleret efter screening og/eller 1. kontrol⁴</i>						
Histologi udført	3685	4.2	4744	5.2	487	4.5
- fund af CIN2+	1025	1.2	1420	1.6	131	1.2
- fund af CIN3+	679	0.8	905	1.0	76	0.7
Kvinder 'retur til screening' ³	82058	94.5	83313	91.0	9964	92.0
Uafklaret (andet ¹ + kvinder der mangler opfølgning)	1069	1.2	3527	3.9	356	3.3

1: Prøveresultater der ikke kan kategoriseres. Flertallet af disse prøver er undersøgt anderledes end forventet, fx pga. kliniske oplysninger.

2: Et besøg ved en gynækolog kan medføre, at der tages histologi fra kvindens livmoderhals. Graden af celleforandring i histologien vurderes på en skala fra: Normalt væv, CIN1, CIN2, CIN3, og kræft. CIN2+ betegnes oftest som behandlingskrævende celleforandringer.

3: En vis andel af kvinder, der er anbefalet 'retur til screening' får alligevel taget histologi.

4: Estimeret ud fra observeret udfald af 1) en subgruppe af kvinder, der cytologi-screenes, og har kunnet følges i alt 12 mdr. (dvs. 6 mdr. efter tidspunkt for anbefalet 1. kontrol) og 2) en subgruppe af kvinder, der HPV-screenes og har kunnet følges i 16½ måned (dvs. 4½ mdr. efter tidspunkt for anbefalet 1. kontrol). Jf. anbefalinger for kontrol, der præsenteres i flowchart i bilag A.

Fagudvalgets væsentligste konklusioner baseret på tabel 1:

Cytologi-screening sammenlignet med prævalens HPV-screening:

- Ingen væsentlig øgning i fund af behandlingskrævende CIN2+ (1,2% vs. 1,3%) eller CIN3+ (0,8% vs. 0,9%) forandringer blandt cytologi-screenede kvinder i forhold til HPV-screenede kvinder efter 9½ måned.
- Marginalt flere anbefales direkte henvisning til gynækolog blandt cytologi-screenede kvinder i forhold til HPV-screenede kvinder (2,1% vs. 1,9%).
- Betydeligt færre anbefales kontrolforløb med ny celleprøve blandt cytologi-screenede kvinder i forhold til HPV-screenede kvinder (1,7% vs 7,3%).

HPV-screening: sammenligning af incidens og prævalens HPV-screening

- Lidt færre kvinder findes med behandlingskrævende CIN2+ (1,1% vs. 1,3%) eller CIN3+ (0,7% vs. 0,9%) forandringer ved incidens-screening sammenlignet med prævalensrunden efter 9½ mdr.
- Færre kvinder anbefales direkte henvisning til gynækolog ved incidens-screening sammenlignet med prævalensrunden (1,3% vs. 1,9%).
- Færre kvinder skal i kontrolforløb i ved incidens-screening sammenlignet med prævalensrunden (5,3% vs 7,3%).

Foruden resultater præsenteret i tabel 1 er det fundet, at kvinder deltager lige meget i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, uanset hvilken screeningsmetode de tilbydes. Aldersstratificerede analyser (aldersgrupper af 30-39, 40-49 og 50-59 år) har givet anledning til anbefaling om ensartet screeningsprogram for hele aldersgruppen af 30-59-årige.

Øvrige forhold som fagudvalget har vægtet

Foruden ovenstående overordnede observationer har fagudvalget vægtet at inddrage driftsnære og kvalitetsmæssige forhold observeret siden 2021.

- HPV-screening er mere objektiv end cytologi-screening. Det medfører større driftsmæssig robusthed og mere ensartethed kvalitet på tværs af regioner.
- HPV-screening forventes at betyde kortere analysesvartider og dermed hurtigere svar til den enkelte kvinde.
- HPV-screening vil ændre på opgavefordelingen i patologiafdelingerne og vil frigive ressourcer til andre komplekse opgaver.
- HPV-screening medfører færre uegnede prøvesvar, og færre kvinder skal derfor have taget prøven om.
- Med HPV-screening kan intervallet mellem screeninger øges fra tre til fem år.
- Andre sammenlignelige lande er på vej eller har implementeret HPV screening.

Konklusioner

Der er ikke fundet væsentlige forskelle mellem cytologiscreening og HPV-screening i forhold til fund af betydende celleforandringer. Det kan dog tyde på at lidt flere kvinder vil modtage en behandlingskrævende diagnose første gang deres prøve HPV-screenses (prævalens-screening). Denne stigning falder lidt igen ved efterfølgende undersøgelser (incidens-screening).

En vigtig betydende forskel mellem de to screeningsmetoder er, at væsentligt flere kvinder kommer i kontrolforløb, hvis der implementeres HPV-screening i forhold til, hvis cytologiscreening opretholdes. Det er dog forventningen, at dette kan begrænses ved at videreudvikle flow-charts for HPV-screening. Samtidig synes der at være betydelige driftsmæssige fordele ved at skifte til HPV-screening.

Opfølgingsperioden har ikke været optimal, og det havde været ønskeligt med længere opfølgning på hele populationen. Fagudvalget har dog drøftet dette forhold indgående, og alt

taget i betragtning vurderes det helt usandsynligt, at der kan komme data, som vil ændre anbefalingen for den overordnede retning for det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram.

Anbefalinger

På baggrund af ovenstående, har NSLS følgende faglige anbefalinger:

- at regionerne overgår til tilbud om HPV-screening hvert femte år for hele gruppen af 30-59 årige snarest muligt
- at alle regioner så vidt muligt overgår til HPV-screening på samme tid, og at dette koordineres af NSLS. Dermed opnås ensartet høj service på tværs af hele landet, samarbejde med det nationalt dækkende it-system kan koordineres, og dataopgørelser og konklusioner om screeningsprogrammet i regi af RKKP lettes
- at regionernes udførende afdelinger fortsætter med eksisterende allokering af supplerende triagering, indtil der er tilstrækkelig stor population og opfølgningstid til at beslutte anbefalinger om triagering
- at NSLS i samarbejde med RKKP fortsætter tæt monitorering af supplerende triageringsmetoder, og at der afsættes økonomi til, at RKKP kan bidrage med dette
- at NSLS snarest igangsætter arbejdet med justering af flowcharts for HPV-screening med henblik på at mindske antal af kvinder, der kommer i kontrolforløb og afkorte længde af kontrolforløb

Bilag hvortil der henvises i dette dokument:

Bilag A: Flow-charts som udarbejdet af NSLS. Disse dokumenter findes også på NSLS hjemmeside

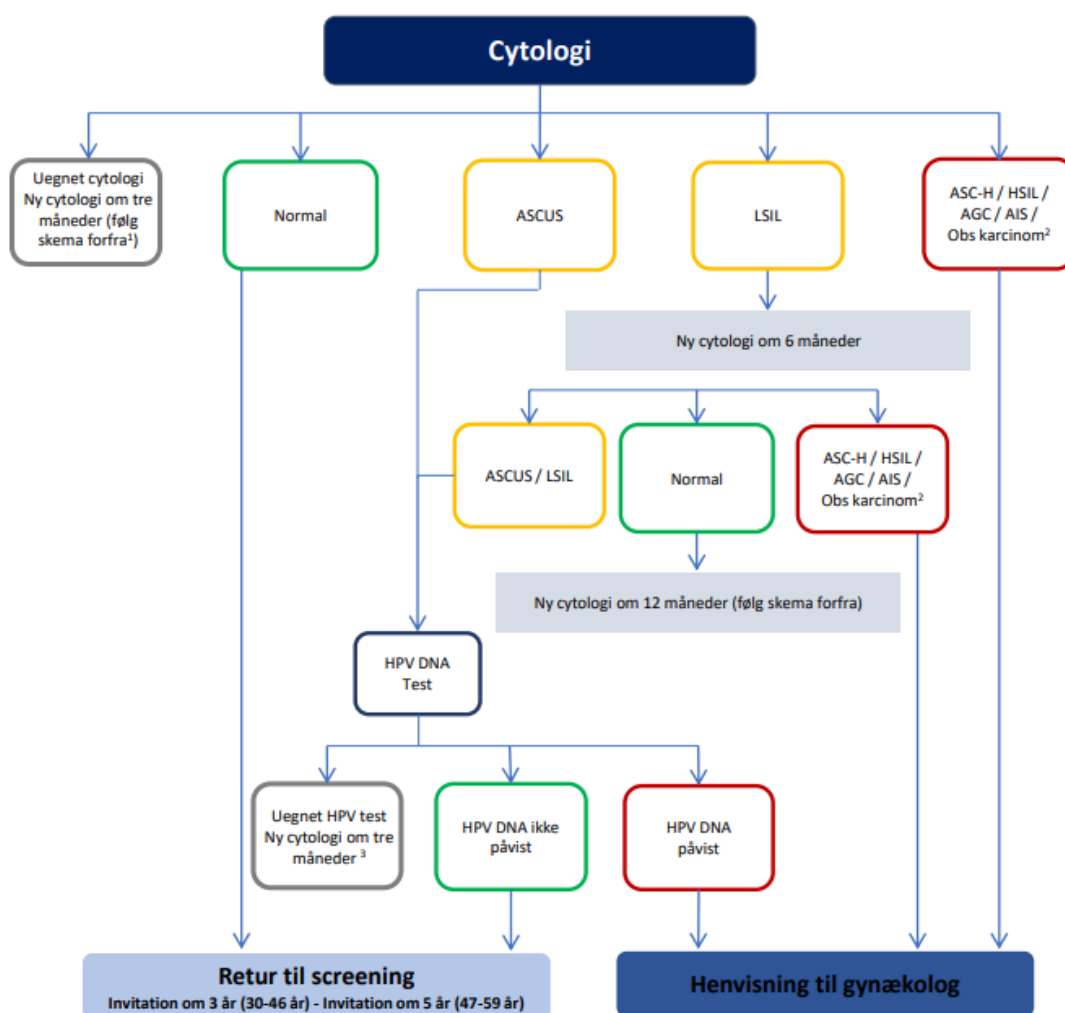
Dette dokument er behandlet på møde i NSLS d. 11. april 2023, hvor alle sundhedsfaglige medlemmer endeligt tilsluttede sig konklusioner og anbefalinger.

Bilag A: Organisering af cytologi-screening og HPV-screening

Cytologi-screening udføres på prøver fra kvinder med lige fødselsdato og HPV-screening udføres på prøver fra kvinder med ulige fødselsdato². Nedenfor fremgår opfølgningsforløb for kvinder i de to grene af screeningsprogrammet, der også er nærmere beskrevet i en statusartikel i Ugeskrift for Læger

Cytologi-screening af kvinder 30-59 år

Kvinder med påviste svære celleforandringer henvises direkte til gynækolog. Prøver fra kvinder med lette celleforandringer (af typen ASCUS³) analyseres for HPV (HPV-triage) hvorved det afklares, om kvinden kan afvente ny screeningsinvitation eller om kvinden skal henvises til gynækolog. Kvinder med lette forandringer (LSIL²) vil blive anbefalet ny celleprøve. Kvinder med prøver uden celleforandringer anbefales at afvente ny screeningsinvitation.

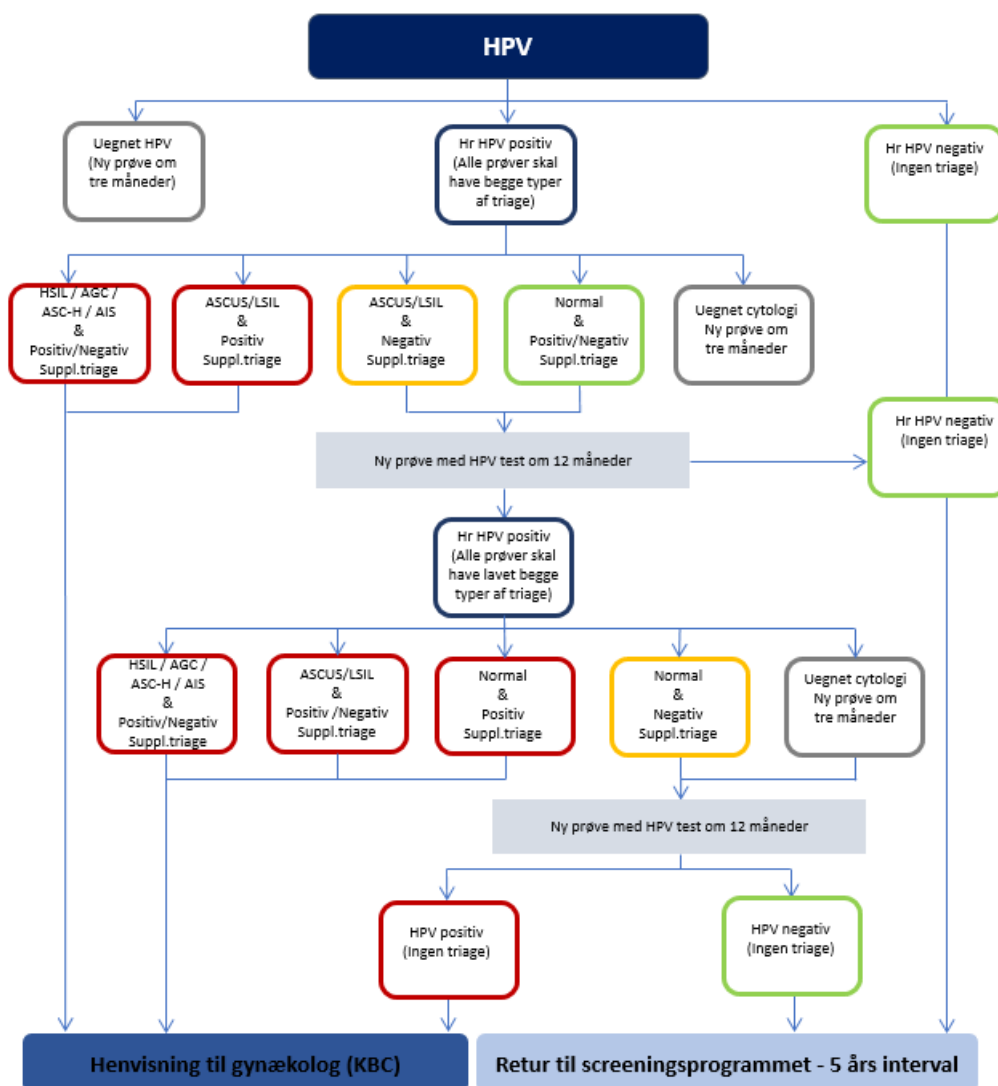


² Ikke alle kvinder undersøges baseret på fødselsdato: For Region Syddanmark gælder en undtagelse for de kommuner, der serviceres af Klinisk Patologi, Vejle Sygehus. I disse kommuner vælges screeningsmetode afhængig af kvindens bopæl.

³ **ASCUS**: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning, **AGC**: Atypiske cylinderepitelceller, **LSIL**: Let grad af pladeepitelforandring, **AIS**: Adenokarcinom in situ, **ASC-H**: Atypiske pladeepitelceller (muligt HSIL), **HSIL**: Svær grad af pladeepitelforandring

HPV-screening af kvinder 30-59 år

Alle kvinder, der ved denne screeningsmetode findes HPV positive, får både lavet en cytologisk undersøgelse (cytologi-triage) og en yderlig undersøgelse (supplerende-triage). Den supplerende triagering er forskellig mellem regionerne, og tre forskellige typer af supplerende triagemetoder evalueres⁴. Alle HPV positive kvinder med svære celleforandringer bliver henvist til gynækolog. Hos kvinder med lette celleforandringer (ASCUS² og LSIL²) afgør den supplerende triage, om kvinden henvises til gynækolog eller anbefales kontrol med ny celleprøve. Kvinder med HPV positiv prøve og samtidigt normale celler anbefales kontrol med ny celleprøve. Kvinder med prøver der er HPV negative anbefales at afvente ny screeningsinvitation.



⁴ Region Hovedstaden: En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16, 18, 31, 33 eller 52 identificeres. En prøve er negativ hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 35, 39, 45, 51, 56, (58), 59, 66 eller 68).
Region Sjælland og Region Nordjylland: En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16 eller 18 identificeres. En prøve er negativ hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, (58), 59, 66 eller 68).
Region Midtjylland og Region Syddanmark: En prøve er positiv i supplerende triage hvis P16/Ki67 er positiv. En prøve er negativ hvis P16/Ki67 er negativ