



SCREENING FOR  
LIVMODERHALSKRÆFT  
– anbefalinger

2012

## Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger

© Sundhedsstyrelsen, 2012. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

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

Emneord: livmoderhalskræft, screening, humant papillomvirus, HPV, cancer, kræft, anbefalinger

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: %%01.2012

Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-210-8

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, januar 2012.

## Forord

Screening for livmoderhalskræft har til formål at nedsætte forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft ved at opspore og behandle sygdommens forstadier, inden de eventuelt udvikler sig til kræft.

Screening for livmoderhalskræft er et tilbud til kvinder i alle regioner.

Sundhedsstyrelsen udgav i 2007 anbefalinger på området, men udviklingen i vores viden om humant papillomvirus (HPV), der er nødvendig for udviklingen af livmoderhalskræft, og som det nu er muligt at teste for såvel som at vaccinere imod, gør det nødvendigt allerede nu at opdatere anbefalingerne. Sundhedsstyrelsen nedsatte derfor i juni 2009 en arbejdsgruppe, der står bag disse anbefalinger.

Formålet med opdateringen af anbefalingerne er, at sikre at screeningsprogrammets metoder, tilrettelæggelse, gennemførelse og kvalitetsudvikling foregår på et højt fagligt niveau og med den bedst mulige dækningsgrad. Desuden er det formålet at sikre ensartet praksis i regionerne for opfølgning på abnorme celleprøver fundet ved screening samt at kvalitetssikre screeningsprogrammet.

I Danmark er forekomsten af livmoderhalskræft højere end i lande vi sædvanligvis sammenligner os med. Med udgangspunkt i de internationale retningslinjer anbefales det fortsat, at alle kvinder mellem 23 og 65 år inviteres til screening for livmoderhalskræft: I aldersgruppen 23-49 år anbefales screening hvert tredje år og herefter hvert femte år.

I Danmark er forekomsten af livmoderhalskræft desuden fortsat høj i aldersgrupperne over 65 år. Med de opdaterede anbefalinger er der taget højde for dette, idet det anbefales at screening mod livmoderhalskræft hos 60-64-årige kvinder kun stopper, hvis der ikke kan påvises infektion med HPV.

Målgruppen for de opdaterede anbefalinger er politikere, administratorer og sundhedsfagligt personale, som er ansvarlige for tilrettelæggelse og gennemførelse af de forebyggende undersøgelser for livmoderhalskræft - herunder de praktiserende læger, som varetager prøvetagning og som har ansvar for opfølgning, samt patologifdelingerne, hvor celleprøverne undersøges.

Anbefalingerne er vigtige for alle, der beskæftiger sig med screening for livmoderhalskræft i det danske sundhedsvæsen, så screening fortsat kan være et effektivt redskab til at forebygge og nedsætte dødeligheden af livmoderhalskræft.

Sundhedsstyrelsen, januar 2012

Else Smith,

Direktør

# Indhold

Arbejdsgruppens sammensætning	7	
Arbejdsgruppens kommissorium	8	
Hovedanbefalinger	10	
Main Recommendations – summary in English	17	
<b>1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>Kort om livmoderhalskræft</b>	<b>26</b>
2.1	Forstadier til livmoderhalskræft	26
2.2	Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft	26
2.3	HPV som årsag til livmoderhalskræft	27
2.4	HPV-vaccination	27
2.5	Epidemiologi	28
2.6	Konklusion	31
<b>3</b>	<b>Deltagelse</b>	<b>32</b>
3.1	Invitationsprocedurer	32
3.1.1	Invitationsbreve	32
3.1.2	Pjece	32
3.1.3	Erindringsbreve	32
3.2	Tilgængelighed	33
3.3	Alders- og screeningsinterval	33
3.3.1	Nedre aldersgrænse	34
3.3.2	Øvre aldersgrænse	34
3.3.3	Screeningsinterval	35
3.4	Anbefalinger	36
3.4.1	Deltagelse	36
<b>4</b>	<b>Metoder til screening og kvalitetssikring</b>	<b>37</b>
4.1	Indikation for prøver fra livmoderhalsen	37
4.2	Cytologitest som primær screeningsmetode	37
4.2.1	Prøvetagning	37
4.2.2	Præparering	38
4.2.3	Mikroskopi	38
4.2.4	Diagnostik	39
4.2.5	Kvalitetssikring af cytologitest	39
4.2.6	Kvalitetssikring af mikroskopi	40
4.3	Test for HPV som primær screeningsmetode	42
4.3.1	Prøvetagning	43
4.3.2	Transportmedium	43
4.3.3	Analysemetoder	43
4.3.4	Kvalitetssikring af HPV-test	45

4.4	Sammenligning af cytologitest og test for HPV	45
4.4.1	Design af de europæiske studier	45
4.4.2	Resultater fra de europæiske randomiserede studier	46
4.4.3	Resultater fra randomiserede studier	47
4.4.4	Falsk positive cytologitest eller falsk positiv test for HPV	49
4.4.5	Overdiagnostik	49
4.4.6	Sammenligning af HPV-tests	50
4.4.7	Kumulativt antal falsk positive tests	51
4.4.8	Sammenfatning, sammenligning af cytologitest og HPV-test	53
4.5	Triagemetoder	54
4.5.1	Triagemetoder ved cytologitest som primær screeningsmetode	55
4.5.2	Triagemetoder ved test for HPV som primær screeningsmetode	56
4.5.3	Konklusion vedrørende triage	56
4.6	Anbefalinger	59
4.6.1	Metode	59
4.6.2	Kvalitetssikring	59
<b>5</b>	<b>Opfølgning på prøvesvar</b>	<b>60</b>
5.1	Svar og opfølgning på screeningstesten	60
5.1.1	Direkte svar fra patologiafdelingen til kvinden	60
5.1.2	Kvindens informerede samtykke	60
5.1.3	Svar fra patologiafdelingen til den prøvetagende læge	60
5.1.4	Lægens ansvar for opfølgning af abnormt prøvesvar	61
5.1.5	Påmindelse om manglende opfølgning	61
5.2	Klassifikation af opfølgende vævsprøver	61
5.3	Opfølgning efter behandling for forstadier	62
5.3.1	Sammenfatning	63
5.4	Anbefalinger	65
5.4.1	Opfølgning på prøvesvar	65
<b>6</b>	<b>Organisation</b>	<b>66</b>
6.1	National styregruppe	66
6.2	Regionale styregrupper	66
6.3	Audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft	66
6.3.1	Genbedømmelse af celleprøver ved audit	67
6.3.2	Genbedømmelse af vævsprøver ved audit	67
6.4	Konklusion	67
6.5	Anbefalinger	68
6.5.1	Organisation	68
<b>7</b>	<b>Økonomi</b>	<b>69</b>
7.1	Erstatning af UST med VBT	69
7.1.1	Prøvetagning	69
7.1.2	Utensilier	69
7.1.3	Personaleforbrug	70
7.1.4	Apparatur	71
7.1.5	Konklusion	71
7.2	Test for HPV-DNA anvendt som primær screeningstest fra 60 år	72
7.3	Udsendelse af svarbrev til kvinden fra patologiafdelingerne	72

7.4	Ændring af opfølgning efter behandling af forstadier	73
	7.4.1 Beskrivelse af kontrolforløb	73
	7.4.2 Omkostninger per forløb	75
7.5	Stordriftsfordele	77
7.6	Konklusion	78
<b>8</b>	<b>Perspektivering</b>	<b>79</b>
8.1	Tilgængelighed	79
	8.1.1 Klinikker til prøvetagning	79
8.2	Selvtest	80
8.3	Vaccination mod HPV: Effekt på screeningsprogrammet	80
	8.3.1 Ikke-vaccinerede kvinder	81
	8.3.2 Vaccinerede kvinder, korttidspolitik	81
	8.3.3 Vaccinerede kvinder, langtidspolitik	81
	8.3.4 Konklusion	82
8.4	Anbefalinger	82
	8.4.1 Perspektivering	82
<b>9</b>	<b>Referenceliste</b>	<b>83</b>
9.1	Kapitel 1: Indledning	83
9.2	Kapitel 2: Kort om livmoderhalskræft	83
9.3	Kapitel 3: Deltagelse	85
9.4	Kapitel 4, afsnit 2: Cytologi som primær screeningsmetode	87
9.5	Kapitel 4, afsnit 3: Test for HPV som primær screeningsmetode	88
9.6	Kapitel 4, afsnit 4: Sammenligning af cytologitest med HPV-test	90
9.7	Kapitel 4, afsnit 5: Triage	91
9.8	Kapitel 5: Opfølgning på prøvesvar	94
9.9	Kapitel 6: Organisation	95
9.10	Kapitel 7: Økonomi	95
9.11	Kapitel 8: Perspektivering	95
9.12	Referencer til bilagene	97
<b>10</b>	<b>Bilagsfortegnelse</b>	<b>100</b>

## Arbejdsgruppens sammensætning

Repræsentant	Udpegning og kontaktinformation
Ledende overlæge Beth Bjerregaard (formand)	Udpeget af Sundhedsstyrelsen. Patologiafdelingen, Herlev Hospital
Professor Bodil Norrild	Udpeget af Sundhedsstyrelsen. Københavns Universitet, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin
Bioanalytiker-underviser Susanne Nielsen	Udpeget af Dansk Cytologiforening (DC). Klinisk Patologisk Afdeling, Næstved, Sygehus Syd
Overlæge, dr.med. Iben Holten	Udpeget af Kræftens Bekæmpelse. Forebyggelses- og Dokumentations- afdelingen, Kræftens Bekæmpelse
Ledende overlæge Carsten Rygaard	Udpeget af Dansk kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft (DKLS). Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital
Professor Flemming Bro	Udpeget af Dansk Selskab for Almen medi- cin (DSAM). Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet
Overlæge Marianne Waldstrøm	Udpeget af Dansk Patologi Selskab (DPAS). Klinisk Patologi, Vejle Sygehus
Overlæge Erik Søgård-Andersen	Udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Gyn.-Obst. Afdeling, Aalborg Sygehus
Professor Ivan Brandslund	Udpeget af Dansk Selskab for Biokemi (DSKB). Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus
Overlæge, dr.med. Henrik Westh	Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Mi- krobiologi. Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital
Overlæge Berit Andersen	Udpeget af Region Midtjylland. Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers
Ledende overlæge Hans Svanholm	Udpeget af Region Midtjylland. Patologisk Institut, Regionshospitalet Randers
Undervisningsbioanalytiker Preben Sandal	Udpeget af Region Nordjylland. Patologisk Institut, Aalborg Sygehus
Overlæge Doris Schledermann	Udpeget af Region Syddanmark. Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Overlæge Kåre Simonsen	Udpeget af Region Hovedstaden. Patologiafdelingen, Hillerød Hospital
Lægefaglig Konsulent Britta Ortiz	Udpeget af Region Sjælland. Kvalitet og Udvikling, Regionshuset, Sorø
Konsulent Susan Colding	Udpeget af Danske regioner. Sundheds- og Socialpolitisk kontor, Danske Regioner (Juni 2009 – oktober 2010)
Senior-konsulent Thomas Birk Andersen	Udpeget af Danske Regioner. Sundheds- og socialpolitisk kontor, Danske Regioner (Fra oktober 2010)
Professor Elsebeth Lyngø	Udpeget af Sundhedsstyrelsen. Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Sundhedsøkonom Jakob Kjellberg	Udpeget af Sundhedsstyrelsen. Dansk Sundhedsinstitut
Professor Susanne Krüger Kjær	Udpeget af Sundhedsstyrelsen. Afdeling for Virus, Hormoner og Kræft, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse og Gynækologisk Afdeling, Rigshospitalet

## Arbejdsgruppens kommissorium

Sundhedsstyrelsen udsendte i september 2007 nye nationale anbefalinger vedrørende ”Screening for livmoderhalskræft”. Regionerne har siden arbejdet med at indføre anbefalingerne, hvorfor der blandt andet er nedsat 5 regionale styregrupper, der lokalt skal styre implementeringen. Der er endvidere i 2009 frigivet såkaldte DUT-midler til at finansiere Sundhedsstyrelsens anbefalinger i de enkelte regioner.

Danske Regioner har nedsat en styregruppe, der skal etablere og drive "Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft Screening" (DKLS), som skal koordinere og monitorere screeningen på landsplan. Den nationale kvalitetsstyregruppe har til dette formål i 2008 udarbejdet et sæt på ni kliniske indikatorer med tilhørende standarder til måling af kvaliteten i det samlede screeningsprogram mod livmoderhalskræft. Kvalitetsindikatorerne blev i august 2008 godkendt af Sundhedsstyrelsen, og indsamlingen af data sker fra den 1. januar 2009. DKLS har udgivet den første årlige nationale rapport i 2010.

Set i lyset af den hastige udvikling inden for området humant papillomvirus (HPV) med mulighed for såvel HPV-vaccination som HPV-test af celleprøver fra livmoderhalsen, har Sundhedsstyrelsen fundet det nødvendigt at anbefalingerne fra 2007 opdateres. Beslutningen om indførelse af HPV vaccination i Danmark i 2008 vil om en halv snes år formodentlig medføre, at der vil være færre abnorme celleprøver blandt unge kvinder, der deltager i screeningsprogrammet. Grundlaget for screeningsmetoden med cytologisk undersøgelse vil dermed ændres med tiden li-



gesom screeningsintervaller for forskellige aldersgrupper. Anvendelse af HPV-test som primær screeningsprøve er for tiden under afprøvning i flere store internationale studier. En forventet fremtidig reduktion i prisen for en HPV-test vil fremme indførelsen af denne diagnostik.

Opdatering af anbefalingerne skal overvejende udarbejdes med udgangspunkt i eksisterende publikationer, herunder de relevante videnskabelige selskabers retningslinjer. En foreløbig evaluering af implementeringen af Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007 i de enkelte regioner vil blive præsenteret på første møde i arbejdsgruppen med henblik på at inddrage erfaringer fra det igangværende screeningsprogram i revisionen. Opdateringerne skal være kortfattede og operationelle for målgruppen. Sundhedsstyrelsen er ansvarlig for anbefalingerne og står for udsendelsen.

Arbejdsgruppens hovedopgaver bliver at:

- Udarbejde forslag til den fremtidige organisering af screening for livmoderhalskræft
- Beskrive status for 2007 anbefalingerne
- Udarbejde forslag til opdatering af Sundhedsstyrelsens informationspjece om "Undersøgelse for celleforandringer i livmoderhalsen"
- Beskrive tiltag som kan øge deltagerprocenten/dækningsgraden
- Udarbejde forslag til invitationsbreve og erindringsbreve
- Vurdere muligheden for indførelse af test for HPV som primær screeningsmetode og de heraf afledte konsekvenser herunder ændring i aldersgrupper og screeningsintervaller
- Vurdere relevansen af test for HPV som led i opfølgningen af behandling af forstadier.
- Beskrive snitflader til HPV vaccinationsprogrammet blandt andet beskrive, hvordan resultater fra test for HPV som primær screeningsmetode kan anvendes til kvalitetssikring af vaccinationsprogrammet.

## Hovedanbefalinger

### Deltagelse

1. Kvinderne sikres information om screening for livmoderhalskræft i form af en landsdækkende pjece, som bør indeholde information om HPV's betydning for udvikling af livmoderhalskræft, vaccination mod HPV og test for HPV. Pjecen bør være tilgængelig på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
2. Celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med organiseret screening for livmoderhalskræft tages primært af de alment praktiserende læger. Almen praksis bør sikre, at kvinden har let adgang til booking af tid til screeningsundersøgelse.

### Kvalitet

3. Der anvendes væskebaseret teknik ved prøvetagning og præparering.
4. Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 23–59 år cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen og som triagemetode anvendes test for HPV.
5. Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 60–64 år test for HPV-DNA på materiale fra livmoderhalsen, og som triagemetode anvendes genotypning af HPV og/eller cytologitest. Hvis HPV ikke påvises ophører screening.
6. Udviklingen følges med henblik på at anvende test for HPV-DNA som primær screeningsmetode fra 50 år.
7. Patologiafdelinger, som undersøger celleprøver fra livmoderhalsen, skal undersøge mindst 25.000 prøver per år, og patologiafdelingerne er ansvarlige for intern kvalitetssikring og monitorering af resultaterne.

### Opfølgning

8. Kvinderne skal, hvis de har givet tilladelse, have prøvesvaret tilsendt fra den undersøgende patologiafdeling. Den landsdækkende pjece bør informere om denne mulighed.
9. Der etableres - i regi af Patobanken - en funktion, hvorved den prøvetagende læge modtager en automatisk meddelelse, hvis der ikke er fulgt op på et prøvesvar som anbefalet.
10. Ved opfølgning efter behandling af forstadier til kræft med kegleoperation anbefales en kombination af cytologitest og test for HPV-DNA samt oplysning om resektionsrande ved operationen.

Sundhedsstyrelsen udsendte i september 2007 nationale anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskræft med det formål at forbedre screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft i Danmark. Regionerne har siden arbejdet med at indføre anbefalingerne.

Første trin i udvikling af livmoderhalskræft er en infektion med humant papillomvirus (HPV). Set i lyset af den hastige udvikling i viden om HPV og mulighed for såvel HPV-vaccination som test for HPV, har Sundhedsstyrelsen fundet det nødvendigt, at anbefalingerne fra 2007 allerede nu opdateres. Status for regionernes indførelse af anbefalingerne fra 2007 har desuden vist, at der er områder i anbefalingerne fra 2007, som bør opdateres.

Hyppigheden af livmoderhalskræft er faldet siden 1960'erne, hvor de første amter indførte organiseret screening for livmoderhalskræft. Screeningstilbuddet er nu landsdækkende, men der diagnosticeres stadig mange tilfælde af sygdommen. Flere publikationer har vist, at udfordringerne fordeler sig på tre områder: Manglende deltagelse i screeningsprogrammet, falsk negativ screeningsundersøgelse og manglende opfølgning af et abnormt screeningsresultat. Anbefalingerne fokuserer derfor på disse tre områder.

## Anbefalinger vedrørende deltagelse

Når kvinderne inviteres til at deltage i screeningsprogrammet, bør de som minimum modtage et personligt stilet brev og en informationspjece sammen med første invitation. Siden anbefalingerne fra 2007 er der indført vaccination mod HPV som led i det almindelige børnevaccinationsprogram, ligesom test for HPV er blevet mere udbredt. Den hidtidige pjece og skabelonerne til invitations og erindringsbreve bør derfor revideres. En velkendt barriere for deltagelse er de praktiske omstændigheder i forbindelse med tidsbestilling. Almen praksis bør derfor sikre booking-systemer, som gør det nemt at bestille tid til undersøgelse.

I Danmark er forekomsten af livmoderhalskræft højere end i de lande vi sædvanligvis sammenligner os med - også i de yngre aldersgrupper. Derfor opretholdes den nedre aldersgrænse for screening på 23 år. I de ældste aldersgrupper er forekomsten af livmoderhalskræft også relativt høj, hvorfor screening bør fortsætte også hos ældre kvinder. Test for HPV kan med fordel anvendes til at afgøre, om kvinder i alderen 60–64 år skal ophøre med eller fortsætte i screeningsprogrammet. Hvis der ikke påvises HPV infektion, kan screeningen ophøre.

- Invitationen til screening for livmoderhalskræft bør bestå af et personligt stilet brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale informationer (2007)
- Kvinderne sikres information om screening for livmoderhalskræft i form af en landsdækkende pjece, der som minimum udsendes sammen med første invitation (2007)
- Informationspjece bør revideres og indeholde information om HPV's betydning for udvikling af livmoderhalskræft, vaccination mod HPV og test for HPV (ny)

- Pjecen bør være tilgængelig på Sundhedstyrelsens hjemmeside. På regionernes hjemmesider bør der gives regional information og henvises til Sundhedstyrelsens hjemmeside. Det kan overvejes at oversætte breve og pjecer til de vigtigste sprog (ny)
- Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første erindringsbrev efter tre måneder og om nødvendigt andet erindringsbrev efter yderligere tre måneder (revideret)
- Celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med organiseret screening for livmoderhalskræft tages primært af de alment praktiserende læger (2007)
- Almen praksis bør sikre, at kvinden har let adgang til booking af tid til screeningsundersøgelse (ny)
- De enkelte regioner bør sikre, at hver enkelt almen praksis (ydernummer) modtager tilbagemelding om deltagerprocent for de tilmeldte kvinder (ny)
- Kvinder i alderen fra 23-49 år bør inviteres til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år, mens kvinder i alderen 50-64 år bør inviteres hvert femte år (2007)
- Kvinder på 60 år og derover ophører med screening, hvis der ikke kan påvises HPV ved test for HPV-DNA (ny).

## Anbefalinger vedrørende metoder til screening og kvalitetssikring

Cytologitest har en høj specificitet, dvs. at man kan stole på et positivt resultat og derved undgå overdiagnosticering. Til gengæld er sensitiviteten lav, dvs. at kvinder, som testes negative, alligevel kan have forstadier til kræft. Med det formål at forbedre screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft er det blevet undersøgt, om man i stedet for cytologitest kan anvende test for HPV. Test for HPV har høj sensitivitet, dvs. at den med høj sandsynlighed finder de kvinder, som har forstadier, men specificiteten er lav, dvs. at også kvinder, som ikke har forstadier, men 'kun' en HPV-infektion, testes positive.

Det er denne balance mellem en højere sensitivitet og lavere specificitet, der skal tages hensyn til ved en evt. anbefaling om indførelse af test for HPV som primær screeningsmetode. Desværre giver publicerede studier ikke et éntydigt svar på, hvad der er den bedste løsning. Foruden en høj sensitivitet har test for HPV en høj negativ prædiktiv værdi, dvs. at man kan stole på et negativt resultat. Når man dertil lægger, at incidensen af HPV-infektion er lav for kvinder i alderen 60-64 år, vil arbejdsgruppen anbefale, at test for HPV indføres som primær screeningsmetode fra 60 år, og at screening ophører, hvis der ikke påvises HPV-infektion. Desuden bør litteraturen inden for området følges nøje, og arbejdsgruppen anbefaler at indføre test for HPV som primær screeningsmetode fra kvindens 50. år, såfremt dette understøttes af yderligere dokumentation på området inkl. de europæiske retningslinier. Arbejdsgruppen finder det desuden ønskeligt, at der iværksættes pilotprojekter i 1-2 regioner, der påbegynder primær screening med test for HPV fra 50 år, så der kan høstes danske erfaringer.

For at nedsætte antallet af uegnede cytologitest anbefales det at indføre væskebaseret teknik ved præparering af celleprøven. Ved indførelse af væskebaseret teknik kan den samme type prøve anvendes både til cytologitest og test for HPV, hvilket er en fordel for såvel prøvetager som kvinden.

Den diagnostiske kvalitet af cytologitesten sikres ved monitorering af falsk negative og falske positive undersøgelser.

Den diagnostiske kvalitet af test for HPV sikres ved kun at anvende test, som er validerede med hensyn til både sensitivitet og specificitet i både internationale og nationale studier. For at kvalitetssikre anvendelse af test for HPV i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, er det vigtigt, at udviklingen følges, og at der sikres ensartet tilbud for test for HPV på tværs af regionerne, herunder ensartet svarafgivelse. Det anbefales, at det, i en arbejdsgruppe under Dansk Patologi Selskab med deltagelse af molekylærbiologer, vurderes hvilke test, der er anvendelige.

## Anbefalinger vedrørende metode

- Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 23–59 år cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen (ny)
- Som triagemetode ved cytologidiagnoserne ASCUS og LSIL anvendes test for HPV. Anvendelsesområdet afhænger af den valgte HPV-test (revideret)
- Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 60–64 år test for HPV-DNA af materiale fra livmoderhalsen (ny)
- Som triagemetode for påvist HPV-infektion ved test for HPV-DNA anvendes genotypning af HPV og/eller cytologitest (ny)
- Udviklingen følges med henblik på at anvende test for HPV-DNA som primær screeningsmetode fra 50 år (ny)
- Alle celleprøver fra livmoderhalsen tages med plastikspatel fra ectocervix og cytobørste fra endocervix eller med en kombibørste (revideret)
- Der anvendes væskebaseret teknik til præparation af materiale fra livmoderhalsen (ny)
- De enkelte patologiafdelinger bør sikre kvaliteten af prøvetagning ved tilbage-melding til prøvetager om prøvematerialets kvalitet og egnethed samt mulige tiltag for at forbedre kvaliteten (2007)
- Patologiafdelingerne anvender manuel mikroskopi eventuelt i kombination med computerassisteret og guidet mikroskopi (2007).

## Anbefalinger vedrørende kvalitetssikring

- Celleprøver fra livmoderhalsen (alle indikationer) undersøges på patologiafdelinger (2007)
- Patologiafdelinger, som undersøger celleprøver fra livmoderhalsen, skal undersøge mindst 25.000 prøver per år (ny)
- Bethesda-klassifikation anvendes ved diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen (2007)
- Patologiafdelingerne er ansvarlige for intern kvalitetssikring og monitorering af de(n) test som anvendes i screeningsprogrammet (ny)
- Den diagnostiske kvalitet i patologiafdelingerne sikres ved regional registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive svar (2007)
- Det kan overvejes at etablere landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogrammer for cytobioanalytikere (revideret)
- Uddannelseskraft inden for cervix cytologi bør bibeholdes i kommende målbeskrivelse for speciallægeuddannelsen (ny)
- En arbejdsgruppe under Dansk Patologi Selskab bør sikre ensartet anvendelse og kvalitet af test for HPV på tværs af regionerne (ny).

## Anbefalinger vedrørende opfølgning på prøvesvar

Når kvinder har en abnorm celleprøve, og/eller der er påvist HPV, er det vigtigt, at dette fund bliver fulgt op som anbefalet. Årsrapporten fra den nationale styregruppe for kvalitetssikring af screeningsprogrammet viser, at dette ikke altid er tilfældet. Der kan være mange årsager til dette: Kvinden ønsker ikke opfølgning, opfølgningen finder sted senere end anbefalet, eller kvinden får ikke tid til opfølgende undersøgelser. Det anbefales derfor, at der sendes svar direkte til kvinden foruden til den prøvetagende læge, samt at den prøvetagende læge får en påmindelse, hvis abnorme- eller uegnede prøvesvar ikke følges op som anbefalet.

Selvom anbefalingerne primært berører screeningsprøver og opfølgning af disse, er der i rapporten desuden anbefalinger for opfølgning efter behandling af forstadier med kegleoperation. Det skyldes, at det er de samme typer af test, der anvendes i screeningsprogrammet og til opfølgning efter behandling af forstadier, nemlig cytologitest og test for HPV.

- Hvis celleprøven er uegnet, bør den gentages tidligst efter tre måneder. Ved to på hinanden følgende uegnede prøver anbefales henvisning til gynækolog (revideret)
- Ved cytologidiagnoserne ASCUS eller LSIL afhænger opfølgning af resultatet af en supplerende test for højrisiko-HPV (2007)

- Ved diagnoserne ASCH, AGC, HSIL, AIS og alle typer af maligne celler henvises kvinden til gynækologisk speciallæge (2007)
- Svar til den prøvetagende læge fra patologiafdelingerne skal indeholde diagnosen og anbefalinger for opfølgning (2007)
- Kvinderne skal, hvis de har givet informeret samtykke, have svar tilsendt fra den undersøgende patologiafdeling (ny)
- Svar til kvinden bør bestå af et personligt stilet brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale justeringer (ny)
- Der etableres, i regi af Patobanken, en funktion, hvorved den prøvetagende læge modtager en automatisk meddelelse, hvis der ikke er fulgt op på et prøvesvar som anbefalet (revideret)
- CIN-klassifikation anvendes til diagnostik af vævsprøver fra livmoderhalsen (ny)
- Til opfølgning af kvinder behandlet for forstadier med kegleoperation anbefales en kombination af cytologitest og test for HPV-DNA samt oplysning om resektionsrande ved operationen (ny).

## Anbefalinger vedrørende organisation

Siden 1. januar 2007 har landets fem regioner haft det overordnede ansvar for screeningen for livmoderhalskræft. Selve organiseringen af screeningen er forankret i patologiafdelingerne eller regionale screeningskontorer og administreres via Patobanken.

Den nationale styregruppe monitorerer, vha. Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS), hvordan de ni landsdækkende kvalitetsindikatorer opfyldes på landsplan, i regionerne og i de patologiafdelinger, der udfører screening. Den nationale styregruppes hovedopgave er at sikre, at regionernes screeningsprogrammer gennemføres efter ensartede principper og med høj kvalitet. De regionale styregruppers hovedopgave er at monitorere implementering af anbefalingerne og fokusere på at forbedre kerneelementerne i screeningen, dvs. at øge deltagerprocenten, øge kvaliteten i prøvetagningen og diagnostikken samt at sikre opfølgning af abnorme testresultater.

- Den nationale styregruppes hovedopgaver er at (revideret):
  - Sikre kvaliteten af screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft
  - Sikre, at de nationale kvalitetsindikatorer dækker Sundhedsstyrelsens anbefalinger
  - Understøtte de regioner og screeningsafdelinger, der har signifikant afvigende indikatorresultater
  - Årligt opgøre de nationale kvalitetsindikatorer i en ikke-anonymiseret form (DKLS's årsrapport)

- De fem regionale styregruppers hovedopgaver er at (revideret):
  - Monitorere patologiafdelingernes implementering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger
  - Sikre at relevante parter informeres om nye tiltag
  - Monitorere kvaliteten af prøvetagning, diagnostik og den prøvetagende læges opfølgning af abnorme prøvesvar
  - Sikre, at celleprøver fra livmoderhalsen kun tages inden for screeningsprogrammet eller som kontrol efter behandling af forstadier for derved at mindske den opportunistiske screening
  - Sikre at der foretages audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft ved anvendelse af et standardiseret nationalt skema
- Regionerne bør anvende et fælles landsdækkende administrativt IT-system, som indeholder et indkalde- og rykkersystem samt framelding via Patobanken (2007).

## Anbefalinger på baggrund af perspektiveringen

I de foregående afsnit er beskrevet de områder for forbedring af det danske screeningsprogram mod livmoderhalskræft, hvor arbejdsgruppen har fundet tilstrækkelig evidens for at anbefale indførelse. Der er dog områder, hvor der er potentiale for forbedring af screeningsprogrammet. Det gælder især indsatser, som stiler mod en forbedring af deltagerprocenten ved at sikre bedre tilgængelighed, enten ved at andre end kvindens egen læge kan tage prøven eller ved en selvtest. Desuden er det nødvendigt at følge den indflydelse, som vaccination mod HPV kan få for screeningsprogrammet.

- Der bør igangsættes et pilotprojekt med henblik på at lette tilgængeligheden af prøvetagning for den enkelte kvinde (ny)
- Der bør igangsættes et pilotprojekt med HPV-selvtest i stedet for andet erindringsbrev (ny)
- Implementering af HPV-vaccinationsprogrammet bør følges i relation til screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft (revideret)
- Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening for livmoderhalskræft bør revideres, når effekten af HPV-vaccinationsprogrammet indtræder (ny).



## Main Recommendations – summary in English

### Participation

Women should be assured information on cervical cancer screening through a nationwide booklet with information about the role of HPV infection in the development of cervical cancer, vaccination against HPV and HPV testing. The leaflet should be available on the website of the National Board of Health.

Cell samples from the cervix in connection with organized cervical screening should be taken primarily by general practitioners. General practice should ensure that women have easy access to booking appointments for the examination.

### Quality

The liquid-based technique should be used for sampling and preparation.

Cytology should be used as the primary screening test for women aged 23–59 years with HPV as triage test.

HPV DNA testing should be used as the primary screening test for women aged 60–64 years, and as triage test, genotyping of HPV and/or cytology should be used. If no HPV is found, screening can be discontinued.

Developments in the methods and use of HPV DNA testing should be followed to explore the possibility of using it for primary screening from age 50 years.

The pathology departments examining cell samples from the cervix should process at least 25,000 samples annually; the departments are responsible for internal quality assurance and monitoring of results.

### Follow-up

Women can receive the test result directly from the investigative pathology department, providing they have given consent. The nationwide booklet should give information about this option.

Under the auspices of the National Pathology Data Bank—Patobanken—a feature should be implemented whereby the sampling doctor receives automatic notification if abnormal or inadequate test results are not followed up as recommended.

As follow-up after treatment of precursor lesions with a cone biopsy, a combination of cytology and HPV DNA testing is recommended along with information about resection border.

In September 2007, the Danish National Board of Health published national recommendations for screening for cervical cancer with the aim of improving the cervical screening programme in Denmark. The five health regions in Denmark have since worked towards implementing the recommendations.

The first step in the development of cervical cancer is infection with Human Papillomavirus (HPV). Seen in the light of the rapid development in the knowledge about HPV, and the possibility of both HPV vaccination and testing for HPV, the National Board of Health deems it necessary to update the recommendations from 2007. Moreover, the practical implementation of the 2007 recommendations by the five regions has revealed the need for updating certain areas.

In Denmark, the incidence of cervical cancer has decreased since the 1960s when the first counties established organized cervical screening. However, although screening is now nationwide, Denmark still has a high incidence of cervical cancer. Several publications have shown that there are three main problem areas: lack of participation in the screening programme, false negative screening results, and lack of follow-up of an abnormal screening result. Accordingly, the recommendations focus on these three areas.

### **Recommendations for participation**

When women are invited for screening, they should receive a personally addressed invitation letter and an information booklet by post. Since the recommendations in 2007, vaccination against HPV has been introduced as part of the general childhood vaccination programme, and testing for HPV has become more widespread. Consequently, the previous templates for call/recall letters and the booklet need updating. A well-known barrier to participation concerns the practical circumstances surrounding making the initial screening appointment. General practice should secure a booking system that facilitates appointment making.

Denmark has a higher incidence of cervical cancer than do the countries it is usually compared with—even in the younger age groups. The lower age limit for screening of 23 years should therefore remain. The cancer's incidence is also relatively high in the oldest age groups, so screening should be continued in older women. Testing for HPV can be used to determine whether women aged 60–64 years should quit or continue the screening programme. If there is no detectable HPV infection, screening can be discontinued.

- The invitation for cervical screening should be sent as a personally addressed letter drawn up according to a nationwide template with the possibility of including additional regional information (2007).
- Women should be guaranteed information about cervical screening through a nationwide booklet enclosed in the initial invitation letter (2007).
- The information booklet should be updated to include information about the role of HPV in the development of cervical cancer, vaccination against HPV and the HPV test (new).
- The booklet should be available on the website of the National Board of Health. Regional websites should give regional information and refer to the National Board of Health. Translating call/recall letters and the booklet into the main languages of the population could be considered (new).
- A call/recall system should be implemented with two recalls, with a three-month interval between each recall (revised).

- Cell samples from the cervix for the organized cervical screening programme should be taken by general practitioners (2007).
- General practice should ensure a straightforward method for booking screening appointments (new).
- Each region should ensure that each general practice (provider number) receives feedback on the participation rate of the women enrolled in the programme (new).
- Women aged 23–49 years should be invited for cervical screening every three years, and women aged 50–64 years should be invited every five years (2007).
- Women aged 60 years and over should withdraw from the programme if no HPV is detected through HPV DNA testing (new).

#### **Recommendations for methods of screening and quality assurance**

Cytology has a high specificity, i.e., a positive test result is reliable and over-diagnosing can be avoided. In contrast, the sensitivity is low, i.e., women who test negative may, nevertheless, have precursors to cancer. To improve the cervical screening programme, it was investigated whether the HPV test could replace cytology. Testing for HPV has a high sensitivity, i.e., there is a high probability that women with precursor lesions have a positive test result, but the specificity is low, i.e., women with no precursor lesions, but 'merely' an HPV infection, have a positive test result.

This balance between higher sensitivity and lower specificity should be considered in any recommendation to introduce testing for HPV as the primary screening method. To date, published studies are inconclusive as to what is the best solution. In addition to a high sensitivity, HPV testing has a high negative predictive value, i.e., a negative result is reliable. This, combined with the fact that the incidence of HPV infection is low among women aged 60–64 years, leads the Working Group to recommend that HPV testing is introduced as the primary screening method from age 60 years and that screening is discontinued if there is no detectable HPV infection. Additionally, the literature in the field should be followed closely, and the Working Group recommends introducing testing for HPV as the primary screening method from age 50 years providing it is supported by further evidence, including the European guidelines. The Working Group also recommends launching pilot projects in one or two regions where primary screening testing for HPV starts from age 50 years so that Danish experience can be harvested.

To reduce the number of inadequate cytology results, the liquid-based technique should be used for preparation of cell samples. With the introduction of the liquid-based technique, the same type of sample can be used for both the cytology test and tests for HPV, which is an advantage for both the sampler and the woman.

The diagnostic quality of the cytology test should be ensured by monitoring false negative and false positive test results. The diagnostic quality of the HPV test should be ensured by using only tests that are validated in terms of both sensitivity and specificity in international and national studies.

To ensure the quality of the HPV test used in the cervical screening programme, it is important that developments are followed and that uniform offers of HPV testing are ensured in the five regions. It is recommended that a working group under the Danish Pathology Society, with participation of molecular biologists, assesses the different HPV tests.

#### **Recommendations on methodology**

- As a primary screening method in the age group 23–59 years, cytology testing of cell samples from the cervix should be used (new).
- As triage method for the cytology diagnoses ASCUS and LSIL, the test for HPV should be used. The scope depends on the HPV test selected (revised).
- As the primary screening method in the age group 60–64 years, HPV DNA testing of material from the cervix should be used (new).
- As triage method for positive HPV DNA testing, genotyping of HPV and/or cytology should be used (new).
- Developments should be followed with a view to using HPV DNA testing as the primary screening method from age 50 years (new).
- All cell samples from the cervix should be taken with a plastic spatula from the ectocervix and with a cytobrush from the endocervix or with a combination brush (revised).
- The liquid-based cytology technique should be used for preparation of material from the cervix (new).
- Each pathology department should ensure the quality of sampling through feedback on the quality of the sample to the sampling doctor. If necessary, appropriate action should be taken to improve quality (2007).
- Manual microscopy should be used, possibly in combination with computer-assisted and guided microscopy (2007).

#### **Recommendations for quality assurance**

- Cell samples from the cervix (all indications) should be examined at pathology departments (2007).
- Pathology departments examining cell samples from the cervix should examine at least 25,000 samples annually (new).
- Bethesda classification should be used to diagnose cell samples from the cervix (2007).
- The pathology departments are responsible for internal quality assurance and monitoring of the test used in the screening programme (new).

- The quality of diagnostics in pathology departments should be ensured by regional registration and by monitoring false negative and false positive cases (2007).
- Establishing nationwide training programmes for cytotechnicians should be considered (revised).
- Training requirements for cervical cytology should be retained in future specialist training programmes for pathological anatomy and cytology (new).
- A working group under the Danish Pathology Society should ensure consistent use and quality of HPV testing across regions (new).

#### Recommendations for follow-up of test results

When women have an abnormal Pap smear and/or HPV is detected, it is important that these findings are followed up as recommended. The annual report from the National Steering Committee for Quality Assurance in the screening programme indicates that this is not always the case. There may be many reasons for this: the woman does not want follow-up, follow-up takes place later than recommended, or the woman is lost to follow-up. Accordingly, it is recommended that the test result is sent directly to both the woman and the sampling doctor, and that the sampling doctor receives a reminder if abnormal or inadequate test results are not followed up as recommended.

Although the recommendations primarily affect screening tests and their follow-up, there are also recommendations for follow-up after treatment of the precursor lesions with a cone biopsy. This is because the same types of tests are used in the screening programme and the follow-up after treatment of the precursors, namely the cytology test and tests for HPV.

- If the cytology test is inadequate, it should be repeated after three months, at the earliest. After two consecutive inadequate tests, the woman should be referred to a gynaecologist (revised).
- If ASCUS or LSIL is diagnosed, follow-up depends on the outcome of an additional HPV test (2007).
- If ASC-H, AGC, HSIL, AIS, or any type of malignant cell is diagnosed, the woman should be referred to a gynaecologist (2007).
- Test results sent to the sampling doctor from pathology departments must include the diagnosis and recommendations for follow-up (2007).
- Providing women have consented, they should receive the test result from the investigative pathology department (new).
- The test result sent to the woman should be in a personal letter drawn up according to a nationwide template and with the possibility of including regional adjustments (new).

- Under the auspices of Patobanken, a feature should be established whereby the sampling doctor receives an automatic message if the test is not followed up as recommended (revised).
- CIN classification should be used to diagnose tissue samples from the cervix (new).
- For follow-up of women treated for precursor lesions with a cone biopsy, a combination of cytology and HPV DNA testing along with information about resection borders should be used (new).

#### **Recommendations for organization**

Since 1 January 2007, the five regions in Denmark have had overall responsibility for cervical screening. The organization of the screening programme is rooted in pathology departments or in regional offices and administered via the National Pathology Data Bank (Patobanken).

Using the Danish Quality Database for Cervical Cancer Screening (DKLS), the national steering committee monitors the degree to which the nine national quality indicators are met at a national level, in the regions and in the pathology departments performing screening. The national steering committee's main task is to ensure that uniform, high quality regional screening programmes are implemented. The regional steering groups' main tasks are to monitor implementation of the recommendations and to focus on improving the core elements of screening, i.e., to increase participation rates, improve the quality of sampling and diagnostics and to ensure follow-up of inadequate or abnormal test results.

- The national steering committee's main tasks are to (revised):
  - Ensure the quality of the cervical screening programme.
  - Ensure that the national quality indicators cover the recommendations.
  - Support the regions and screening departments whose indicator results differ significantly from those of other regions.
  - Annually assess the national quality indicators in a non-anonymized form (DKLS's annual report).
- The five regional steering groups' main tasks are to (revised):
  - Monitor implementation of the recommendations in the pathology departments.
  - Ensure that relevant parties are informed about new initiatives.
  - Monitor the quality of sampling and diagnostics as well as the sampling physicians' follow-up of inadequate or abnormal test results.

- Ensure that cell samples from the cervix are taken only in relation to the screening programme or as a follow-up after treatment of the precursors, thereby reducing opportunistic screening.
  - Ensure that an audit is performed, using a standardized national form, when new cases of cervical cancer are diagnosed.
- The regions should use a common nationwide administrative IT system that includes a call/recall system (2007).

#### **Recommendations on the basis of perspectives**

The previous sections list recommendations for improving cervical screening in Denmark based on the evidence evaluated by the Working Group. Additionally, potential for improving screening exists in several areas. In particular, efforts could be directed at improving the participation rate by providing better accessibility, for example, by introducing a self-test. Moreover, the effects of vaccinating against HPV must be monitored to assess their bearing on the screening programme.

- A pilot project should be run to facilitate sampling accessibility for the individual woman (new).
- A pilot project should be run with an HPV self-test rather than another recall letter (new).
- The implementation of the HPV vaccination programme should be monitored regarding its bearing on the cervical screening programme (revised).
- The recommendations for cervical screening should be reviewed once the effects of the HPV vaccination programme can be registered (new).

# 1 Introduktion

Screening er et tilbud til en bestemt befolkningsgruppe. Formålet er at opspore forstadier til sygdom eller sygdom i tidlige stadier hos individer, hvor der ikke er mistanke om sygdom. En screeningsundersøgelse skal så vidt muligt være uden risiko og til minimal gene for den enkelte. Desuden skal der kunne tilbydes en effektiv behandling til de patienter, der efter screening får påvist sygdom. Ved screening for livmoderhalskræft er disse krav opfyldt, idet der oftest opspores forstadier til livmoderhalskræft som kan behandles og helbredes.

Der har været organiseret screening for livmoderhalskræft i Danmark siden begyndelsen af 1960'erne. Den første organiserede folkeundersøgelse, som den blev kaldt dengang, var i Frederiksberg Kommune i 1962. Derefter blev screening for livmoderhalskræft indført i flere og flere amter. Det var dog først i 2006, at alle amter havde indført screening for hele aldersgruppen 23-59 år, som anbefalet af Sundhedsstyrelsen.

Sundhedsstyrelsen udsendte i september 2007 nye anbefalinger for screening for livmoderhalskræft med det formål at forbedre screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft i Danmark (1). Regionerne har siden arbejdet med at indføre anbefalingerne. Danske Regioner har nedsat en national styregruppe, hvis primære opgave er at offentliggøre kvalitetsdata fra screeningsprogrammet. Desuden er der nedsat regionale styregrupper, hvis hovedopgave er at sikre implementering af anbefalingerne i de fem regioner.

Første trin i udvikling af livmoderhalskræft er en infektion med humant papillomvirus (HPV). Set i lyset af den hastige udvikling i vores viden om HPV og mulighed for såvel HPV-vaccination som test for HPV, har Sundhedsstyrelsen fundet det nødvendigt, at anbefalingerne fra 2007 allerede nu opdateres. Anvendelse af test for HPV som primær screeningsmetode er for tiden under afprøvning i flere store internationale studier. Med henblik på forbedring af screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft i Danmark og for at undgå opportunistiske test for HPV, var det arbejdsgruppens opgave at vurdere, om der var grundlag for at anbefale test for HPV i Danmark som primær screeningsmetode, som metode til kvalitetssikring af resultatet fra anden screeningsmetode (triage) eller som test ved opfølgning på behandling af forstadier (kontrol efter kegleoperation). Status for regionernes indførelse af anbefalingerne fra 2007 har desuden vist områder i anbefalingerne fra 2007, som bør opdateres (bilag 1).

Formålet med de opdaterede anbefalinger er således at:

- Vurdere anvendelse af HPV-test i følgende situationer
  - som primær screeningsmetode
  - som triagemetode ved cytologitest som primær screeningsmetode
  - som kontrolmetode efter kegleoperation
- Opdatere anbefalingerne fra 2007.



Der konstateres fortsat 382 tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark om året (gennemsnit for årene 2005-09) (2). Der kan være flere årsager til dette, hvor de hyppigste er manglende deltagelse, ikke-repræsentativt eller fejlfortolket materiale, eller manglende opfølgning på et abnormt prøvesvar (3,4).

Anbefalingerne indledes med en kort beskrivelse af livmoderhalskræft. De følgende kapitler indeholder tekniske beskrivelser og anbefalinger vedrørende hver af de tre hovedårsager til manglende effekt af screeningsprogrammet:

### **Deltagelse**

- Invitationsprocedurer
- Tilgængelighed
- Alders- og screeningsinterval.

### **Metoder til screening og kvalitetssikring**

- Cytologitest som primær screeningsmetode
- Test for HPV som primær screeningsmetode
- Triagemetoder.

### **Opfølgning af prøvesvar**

- Svar og opfølgning på screeningstesten
- Opfølgning efter behandling af forstadier.

Efter de tekniske kapitler følger kapitlerne 'Organisation' og 'Økonomi'. I 'Perspektivering' beskrives bl.a. den formodede effekt af vaccination mod HPV for screeningsprogrammet. I bilagene findes supplerende informationer til de enkelte kapitler.

Anbefalingerne kan læses selvstændigt og indeholder både allerede indførte anbefalinger fra 2007 samt reviderede eller nye anbefalinger. Hvis man ønsker nærmere oplysninger om de anbefalinger, som allerede er indført, henvises til anbefalingerne fra 2007 (1).

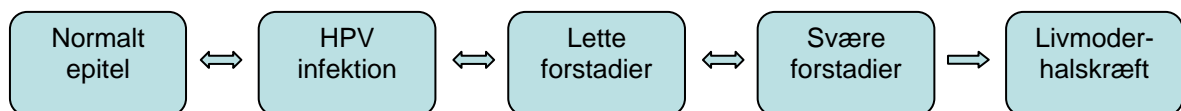
## 2 Kort om livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft adskiller sig på flere punkter fra andre kræftformer. Den forekommer i alle aldre, også hos yngre kvinder. Screening er effektiv, idet der findes veldefinerede forstadier, som kan behandles, hvorved udvikling af kræft undgås. En virusinfektion med HPV er årsag til sygdommen, og der er mulighed for at vaccinere mod sygdommen.

### 2.1 Forstadier til livmoderhalskræft

Sygdommen begynder som forstadier til kræft. Forstadier til livmoderhalskræft begynder oftest i i livmodermunden og vokser ud derfra. Forstadierne kan inddeles efter sværhedsgrad. De lette forstadier udvikler sig sjældent til kræft, men ca. 30 pct. af de sværeste udvikler sig til kræft i løbet af en årrække (1,2). Alle forstadier kan helbredes spontant eller gå tilbage til et lavere stadium. Udvikles forstadierne til livmoderhalskræft, er der imidlertid ikke mulighed for at sygdommen kan gå tilbage (figur 2.1).

**Figur 2.1 Trin i udvikling af livmoderhalskræft**



Svære forstadier til livmoderhalskræft behandles med en såkaldt kegleoperation, der består i fjernelse af en vævskegle fra livmoderhalskanalen. En følge af dette indgreb er en øget risiko for for tidlig fødsel. Risikoen bliver fordoblet fra ca. 3,5 pct. til knap 7 pct., men varierer for forskellige operationsmetoder og er tillige afhængig af keglens højde (3-6). De lette forstadier, der ofte helbredes spontant, følges klinisk med kontroller.

### 2.2 Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft inddeles i fire kliniske stadier. Behandlingen afhænger af stadiet og er i de tidlige stadier primært operation. I stadium I, som er det tidligste stadium, vil behandlingen være fjernelse af livmoderen eller i de allertidligste stadier en kegleoperation. Stadium II, hvor sygdommen har bredt sig uden for livmoderhalsen, vil nogle tilfælde kunne behandles med operation, hvor man fjerner livmoderen, det øverste stykke af skeden og lymfeknuder i bækkenet. Hos nogle yngre kvinder med kræftknuder under 2 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 (7).

Efter strålebehandlingen kan kvinderne på længere sigt få en del bivirkninger. Både blære- og tarmfunktion bliver påvirket, og desuden påvirkes kvindens kønsorganer og seksualliv. Strålebehandling påvirker også æggestokkene, så kvinder, der endnu ikke er kommet i overgangsalderen, kommer i overgangsalderen. Kemoterapi giver også bivirkninger både på både kort og længere sigt.

Den hyppigste kræftform er planocellulært karcinom, der udgør 77 pct. af tilfældene. Ca. 18 pct. er adenokarcinomer. Resten er andre sjældnere kræftformer (8).

Den samlede femårsoverlevelse efter livmoderhalskræft (alle stadier samlet) er på 65 pct. (9). Tallene dækker over store variationer mellem de kliniske stadier.

## 2.3 HPV som årsag til livmoderhalskræft

En infektion med HPV i livmoderhalsen er en seksuelt overført sygdom. Udviklingen til livmoderhalskræft sker oftest over lang tid, 10-20 år, og HPV-infektion er en nødvendig, men ikke en tilstrækkelig betingelse (10,11).

Der findes over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf ca. 40 kan give sygdom i regionen omkring kønsorganerne bl.a. livmoderhalskræft og forstadier til sygdommen. HPV-infektion er hyppigst hos yngre kvinder lige efter den seksuelle debut. Prævalensen falder med stigende alder op til omkring 30-40-årsalderen, hvorefter den holder sig nogenlunde stabil. En dansk undersøgelse af kvinder i Storkøbenhavn har vist, at hos kvinder under 35 år, er prævalensen af onkogene (højrisiko-) HPV-typer omkring 20-40 pct., mens den falder til ca. 10 pct. for de 35 til 59-årige og til ca. 5 pct. for kvinder 60 år og derover (12).

De fleste HPV-infektioner forsvinder spontant i løbet af ca. 8-18 måneder (13,14). Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er omkring 80 pct., hvorimod livstidsrisikoen for livmoderhalskræft kun ligger på omkring 1 pct. (15).

HPV trænger ind gennem rifter i livmoderhalsens overfladeepitel, hvor virus inficerer de basale celler i epitelet og opformerer sig, mens cellen modnes op gennem epitelet. De celler, som afstødes fra overfladen, er derfor fyldt med virus (16).

Hos de fleste kvinder forsvinder HPV-infektionen spontant, men hos en mindre gruppe kvinder persisterer den. Det er disse kvinder, der har en øget risiko for at udvikle forstadier og i værste fald livmoderhalskræft (17,18). Har man en persisterende HPV-infektion, kan risikoen for udvikling til livmoderhalskræft øges ved fx cigaretrykning og hvis der samtidig er immundefekter (19-21).

## 2.4 HPV-vaccination

Der er nu udviklet vacciner mod HPV-infektion. Vaccinerne beskytter mod de onkogene højrisikotyper HPV 16 og 18, som er de to typer, der er årsag til 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft. HPV-vaccinen blev indført i Børnevaccinationsprogrammet i oktober 2008, hvor piger født i 1993-95 fik tilbud om gratis vaccination indtil udgangen af 2010. Fra 1. januar 2009 er den indført som rutinevaccination for 12-årige piger i programmet. HPV-vaccination er gratis, indtil pigen fylder 15 år. I løbet af 2012 vil tilbuddet om gratis HPV-vaccination blive udvidet til at omfatte kvinder op til 26 år for en tidsbegrænset periode. Herefter vil vaccination igen kun være gratis for de 12-15-årige piger, idet det anbefales at give vaccinen så tidligt som muligt.

Kvinder, der er vaccineret, bør også deltage i screening fra de fylder 23 år, da vaccinen ikke beskytter mod alle højrisiko-HPV-typer. Kvinder, der er vaccineret efter seksuel debut, kan desuden være inficeret med HPV-16 og 18 på vaccinationstidspunktet, og man kan ikke være sikker på vaccinsens effekt.

## 2.5 Epidemiologi

I følge Cancerregisteret fik 382 danske kvinder årligt livmoderhalskræft i gennemsnit for perioden 2005-09 (22). I samme periode døde 118 kvinder af livmoderhalskræft årligt (23,24). Livmoderhalskræft findes i alle aldersgrupper fra 15 år. Halvdelen af alle de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 45 år.

Formålet med screeningen for livmoderhalskræft er at opdage og behandle forstadier til livmoderhalskræft, før de udvikler sig til kræft. Derfor skal en effektiv screening resultere i både en nedgang i forekomsten og i dødeligheden af livmoderhalskræft. De 382 kvinder, der i gennemsnit fik livmoderhalskræft i perioden 2005-09 kan sammenlignes med, at der årligt var mere end 900 nye tilfælde i 1963-1967, da forekomsten toppede (figur 2.2) (9). Det fremgår af figuren, at også dødeligheden er faldet i perioden. Screeningen har således medført en nedgang både i forekomsten og dødeligheden af livmoderhalskræft. Blandt de nordiske lande har Danmark dog fortsat flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder.

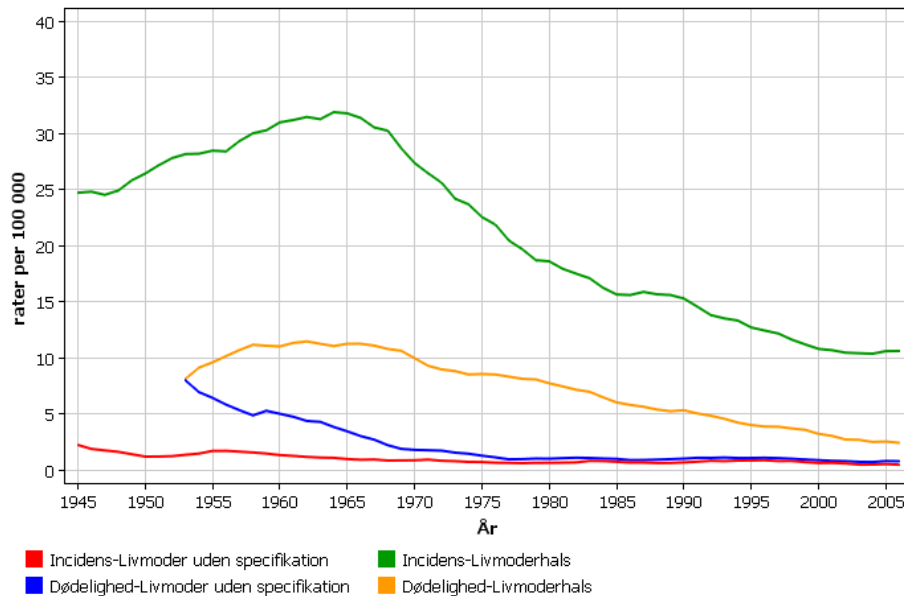
I tabel 2.1 kan man se, at forekomsten af livmoderhalskræft er højere i Danmark end i de andre nordiske lande. I 2008 var antallet samlet 11 per 100.000 kvinder i Danmark mod henholdsvis 9, 7 og 4 i Norge, Sverige og Finland (9).

I figur 2.3 ses ændringer over tid i forekomsten (incidensen) af livmoderhalskræft i tre forskellige aldersgrupper (9). Faldet i incidensen over tid er mest udtalt i de to aldersgrupper, der har været omfattet af screening.

Figur 2.4 viser den aldersspecifikke forekomst og dødelighed for livmoderhalskræft i Danmark som et gennemsnit for perioden 2004 - 2008. Forekomsten af livmoderhalskræft er stadig høj i såvel de yngre som de ældre aldersklasser, mens dødeligheden er højest i aldersgrupper, der ikke er omfattet af screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft.

**Figur 2.2 Aldersstandardiseret rate (World Standard Population) af nye tilfælde (incidens) og dødelighed af livmoderhalskræft og kræft i livmoderen uden specifikation i Danmark 1943-2008, idet 'kræft i livmoderen uden specifikation' også kan dække livmoderhalskræft**

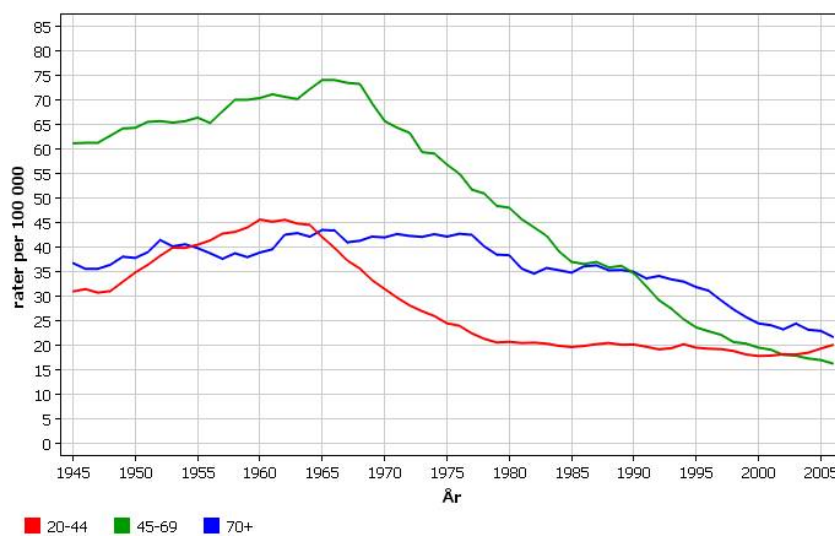
Danmark  
ASR (W), Kvinder alder (0-85+)



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (30.5.2011)

**Figur 2.3 Forekomst (incidens) af livmoderhalskræft i tre forskellige aldergrupper**

Incidens: Danmark  
Livmoderhals

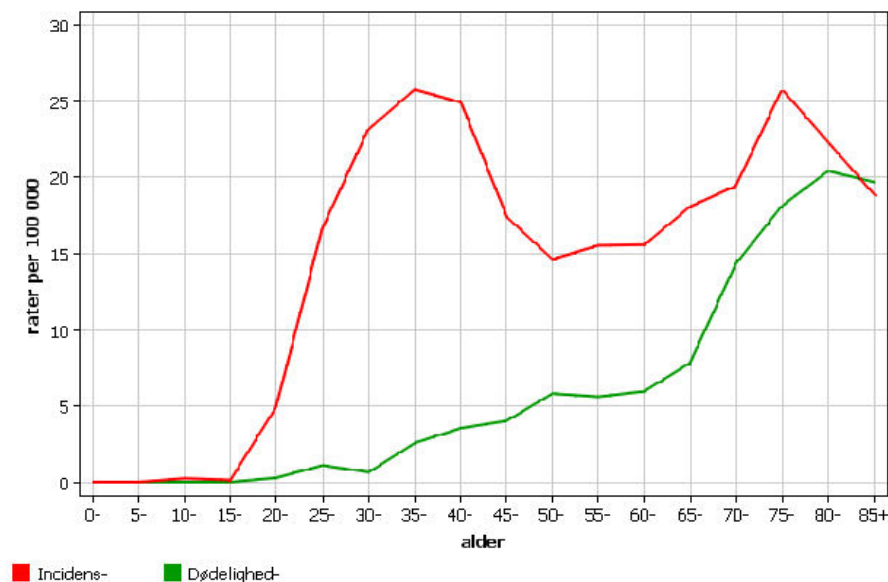


NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (8.12.2010)

**Figur 2.4 Aldersspecifik forekomst og dødelighed for livmoderhalskræft i Danmark. Gennemsnit for 2004-2008**

Danmark (2004-2008)

Livmoderhals



**Tabel 2.1 Aldersspecifik forekomst af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder udvalgte aldersgrupper i nordiske lande (NORDCAN) i 2003-2007**

Land	Alder (år)				
	20-24	25-29	60-64	65-69	70+
Danmark	4,4	16,8	15,6	19,5	23,3
Norge	1,9	9,6	18,3	14,6	17,3
Sverige	2,1	7,8	12,2	12,0	15,9
Finland	0,9	3,9	5,3	6,4	12,1

Indsatsen ved screening for livmoderhalskræft kan belyses ved tal for screeningsaktivitet, udredning og behandling af forstadier. Gennemsnitstal for fem års perioden 2005-2009 vises i tabel 2.2. Tallene er fra Cancerregisteret eller den landsdækkende patologidatabank, Patobanken.

**Tabel 2.2 Fakta om screeningprogrammet mod livmoderhalskræft i Danmark (gennemsnitstal for fem år (2005–2009))**

<b>Emne</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>Gen-nem-snit</b>
<b>Antal inviterede kvinder*</b>				438.716	363.609	401.163
<b>Antal undersøgte kvinder</b>	421.026	420.250	416.502	426.073	416.825	420.135
<b>Antal abnorme celleprøver</b>	20.186	19.701	21.721	28.084	29.089	23.756
<b>Antal kvinder med vævsprøver – biopsier</b>	24.586	25.437	25.786	27.623	29.660	26.618
<b>Antal kvinder med kegleoperationer</b>	4.740	4.984	5.323	5.885	6.587	5.504

\*Der er kun tal for 2008 og 2009

## 2.6 Konklusion

I Danmark tilbydes alle kvinder i alderen 23-64 år screening for livmoderhalskræft. Antallet af tilfælde af livmoderhalskræft og dødsfald af sygdommen har været fallende siden man i Danmark startede screening for livmoderhalskræft. Der diagnosticeres dog stadig i Danmark ca. 380 kvinder med livmoderhalskræft årligt, og i de senere år (2005-09) er 118 kvinder hvert år døde af sygdommen. Blandt de nordiske lande har Danmark fortsat flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder. I 2008 var antallet således 11 i Danmark mod henholdsvis 9, 7 og 4 i Norge, Sverige og Finland. Arbejdsgruppen konkluderer således, at der fortsat er behov for at bibeholde det danske screeningsprogram mod livmoderhalskræft, ligesom der er behov for forbedring af det nuværende program.

## 3 Deltagelse

Blandt kvinder, som får konstateret livmoderhalskræft, har halvdelen ikke deltaget i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft (1). Der kan være flere årsager til dette. Kvinden kan på forskelligt grundlag vælge ikke at deltage, eller kvindens alder ligger uden for screeningens målgruppe fra 23-64 år.

### 3.1 Invitationsprocedurer

#### 3.1.1 Invitationsbreve

Det er veldokumenteret, at skriftlige invitationer er vigtige for deltagelsen i screeningsprogrammer. Når kvinder inviteres til at deltage i screeningsprogrammet, bør de modtage et personligt stilet brev og (som minimum) en informationspjece sammen med første invitation (2,3). På denne måde imødekommes behovet for korte og overskuelige invitationsbreve samtidigt med, at kvinderne har adgang til udførlig information. For at skabe et ensartet screeningsprogram i Danmark anbefales det, at regionerne benytter samme brevskebelon.

Arbejdsgruppen anbefaler, at de praktiserende læger påtager sig opgaven med at informere kvinder, som ikke læser dansk, om screening for livmoderhalskræft. Derudover bør det overvejes at oversætte breve og pjecer til de vigtigste sprog og lægge dem ud på relevante hjemmesider fx Sundhedsstyrelsens og regionernes.

Siden anbefalingerne fra 2007 er anvendelse af test for HPV blevet mere almindelig, og der er indført vaccination mod HPV. Skabelonerne for invitationsbreve er derfor blevet revideret (bilag 2).

#### 3.1.2 Pjece

I forbindelse med anbefalingerne fra 2007 udarbejdede Komiteen for Sundhedsoplysning en pjece om screening for livmoderhalskræft. Det er vigtigt, at pjecen primært målrettes de unge kvinder, fordi undersøgelsen er ny for dem. Derfor sendes pjecen som minimum ud til førstegangsinviterede. Pjecen er tilgængelig på Komiteen for Sundhedsoplysningens hjemmeside og bør også forekomme på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Det anbefales at der henvises hertil på regionernes hjemmesider. Da det ikke er muligt at indsætte regionale informationer i pjecen på nettet bør der regionalt suppleres med regionale oplysninger på selve hjemmesiden. De regionale informationer står derudover i den trykte pjece.

Arbejdsgruppen anbefaler, at pjecen revideres, bl.a. fordi anvendelse af test for HPV er blevet mere almindelig, og der er indført vaccination mod HPV siden anbefalingerne fra 2007.

#### 3.1.3 Erindringsbreve

I anbefalingerne fra 2007 anbefales det, at der ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes et erindringsbrev efter to måneder og om nødvendigt yderligere et efter to måneder. De to måneders intervaller har imidlertid vist sig uhensigtsmæssigt korte, og det er derfor i den nationale styregruppe for screening for livmoderhalskræft besluttet at ændre intervallerne til tre plus tre måneder.



Erindringsbrevene bør holdes i et neutralt sprog under hensyntagen til, at screeningen er et tilbud. Erindringsbrevet bør gøre kvinden opmærksom på, at man kan se, hun ikke har reageret på invitationsbrevet, og at hun fortsat har mulighed for at deltage i screeningsprogrammet.

Erindringsbrevene adskiller sig fra invitationsbrevene ved at henvende sig direkte til den gruppe, der ikke reagerede på invitationsbrevet. Det giver derfor ikke mening at sende samme tekst som i invitationsbrevene en gang til. Erindringsbrevet er også en mulighed for at komme ind på nogle af de barrierer, der kan være i spil. Derfor skal erindringsbrevet have en anden ordlyd end invitationsbrevet (bilag 2).

For at undgå informationstunge erindringsbreve henvises der til, at kvinderne kan få yderligere information på internettet, ligesom der på bagsiden af invitations- og erindringsbrevene formidles spørgsmål og svar om screening for livmoderhalskræft (bilag 2).

### 3.2 Tilgængelighed

For at sikre høj deltagelse er det vigtigt, at kvinderne føler sig trygge ved undersøgelsen, og at det er nemt at booke tid hos lægen til undersøgelsen.

I Danmark er det som hovedregel patientens egen læge, der foretager undersøgelsen og tager prøven. Egen læge er almindeligvis velkendt i forbindelse med anden kontakt, hvilket kan være en fordel både med hensyn til oplevelsen af prøvetagningen og kvaliteten af informationen.

Hensyntagen til kvindernes holdninger og sygdomsopfattelse er vigtig for deltagelsen og har særlig betydning for de socialt udsatte, der især har lav deltagelse (4). Interaktionen med sundhedspersonalet med personlig og individualiseret kontakt i forbindelse med rådgivning er en væsentlig faktor (5). En dansk undersøgelse har vist, at de praktiserende lægers adfærd i relation til screeningsprogrammet kan være nøglen til at fremme, at så mange kvinder som muligt får lejlighed til, på informeret grundlag, at tage stilling til, om de vil deltage (6). Lægen kan informere kvinden om formålet med undersøgelsen (forebyggelse), prøvetagningsproceduren, undersøgelsens begrænsninger (falsk negative og falsk positive svar) og konsekvensen af unormale prøvesvar (udredning og behandling). Hermed kan kvinden foretage et informeret valg om at deltage eller ej.

For at øge lægernes opmærksomhed på screening bør der gives tilbagemelding til de enkelte lægepraksis vedrørende deltagerprocent i forhold til det gennemsnitlige tal for regionen.

En velkendt barriere for deltagelse er de praktiske omstændigheder ved tidsbestilling og tid til undersøgelse. Den enkelte praksis bør sikre bookingsystemer, som gør det nemt at bestille undersøgelsen fx tidsbestilling på internettet.

### 3.3 Alders- og screeningsinterval

Livmoderhalskræft forekommer hos kvinder i alle aldersgrupper og ses også hos yngre. Halvdelen af alle de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 45 år. I Danmark er forekomsten højere end i de øvrige nordiske lande (tabel 2.1). Den

ideelle målgruppe for screening afhænger af den aldersspecifikke forekomst. I det nuværende danske screeningsprogram bliver kvinder i alderen 23-49 år inviteret til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år og kvinder i alderen 50-64 år hvert femte år.

### 3.3.1 Nedre aldersgrænse

Sygdommen er sjælden før 20-års alderen. Der er derfor ikke grund til at invitere kvinder under 20 år til at deltage i screeningprogrammet. *International Agency for Research on Cancer (IARC)* anbefaler, at kvinder bliver tilbudt screening for livmoderhalskræft, når de fylder 25 år (4). I Finland og Holland begynder man ved 30 år (4). I England begynder man i dag ved 25 år, men det diskuteres, om man bør screene fra 20 år (7-10). En engelsk undersøgelse har vist (7), at reduktionen i risikoen for at udvikle kræft ved deltagelse i screening er mindre i de yngre end i de ældste aldersgrupper, og at screening før 25 år har en ringe effekt på forekomst af livmoderhalskræft hos de 25-29-årige (11). Det skal her anføres, at risikoen for livmoderhalskræft er betydelig mindre i England end i Danmark. En svensk undersøgelse (12) har vist, at screening var lige effektiv i alle aldersgrupper – også for kvinder under 30 år - og at kræfttilfælde opdaget ved screening havde et lavere stadium end kræfttilfælde erkendt på grund af symptomer.

Der er betydelig forskel på forekomsten af livmoderhalskræft i forskellige lande. I Danmark er der 30-40 tilfælde af livmoderhalskræft om året inden 30-års alderen og to til otte tilfælde inden 25-års alderen (13). Forekomsten i de yngre aldersgrupper 20-24 år og 25-29 er i Danmark væsentligt højere end i de øvrige nordiske lande (tabel 2.1) (14-16). Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at den nedre aldersgrænse i Danmark på 23 år fastholdes.

### 3.3.2 Øvre aldersgrænse

Livmoderhalskræft har især i de ældste aldersgrupper en høj dødelighed (13). IARC anbefaler screening indtil 65 år, og at screening kan stoppe ved 65 år hos kvinder, der har haft to på hinanden følgende negative celleprøver inden for de sidste 10 år (4). I Danmark er der relativt mange ældre kvinder med livmoderhalskræft, og forekomsten er højere end i de øvrige nordiske lande.

Det er velkendt, at forstadier til livmoderhalskræft findes mindre hyppigt hos ældre kvinder end hos yngre (16,17), hvorimod hyppigheden af livmoderhalskræft er højere i de ældre aldersgrupper (tabel 2.1). Dette skyldes formentlig, at sandsynligheden for, at forstadier udvikler sig til kræft, er størst i de ældre aldersgrupper (18). En undersøgelse (17) har vist, at risikoen for at udvikle livmoderhalskræft ikke er mindre i 50-årsalderen end hos unge - heller ikke efter flere negative celleprøver. Sasieni et al. (19) peger på, at man ser en skarp stigning i tilfælde af kræft 10 år efter, at screeningen stopper (fig. 2.4). Forfatterne argumenterer derfor for, at det er væsentligt at monitorere og evaluere screeningseffekten også i aldersgrupperne over 60-65 år.

Flere undersøgelser har vist, at test for højrisiko-HPV har høj negativ prædiktiv værdi og høj sensitivitet for risikoen for at udvikle livmoderhalskræft (20,21). Desuden er prævalensen af højrisiko-HPV relativt lav i de ældre aldersgrupper. Test for højrisiko-HPV kan således anvendes til at vurdere, om kvinder i alderen 60-64 år kan ophøre med screening eller bør fortsætte i screeningsprogrammet.

### 3.3.3 Screeningsinterval

Indtil nu har Sundhedsstyrelsen anbefalet screening hvert tredje år i alderen 23-49 år og derefter hvert femte år i alderen 50-64 år. Risikoen for at udvikle livmoderhalskræft stiger med tiden, der er gået fra sidste negative celleprøve (4) (tabel 3.1). Risikoen for at udvikle livmoderhalskræft af typen planocellulært karcinom er da også noget mindre ved treårs screeningsintervaller end ved femårs intervaller.

**Tabel 3.1 Reduktionen i risiko for at udvikle livmoderhalskræft af typen planocellulært karcinom i procent ved forskellige screeningsintervaller**

Interval mellem screening (år)	Reduktion i forekomst (%)
1	93,5
2	92,5
3	90,8
5	83,6
10	64,1

Reduktionen i den enkelte kvindes risiko for at få livmoderhalskræft, som en funktion af tiden efter sidste screening, varierer imidlertid for forskellige aldersgrupper. Hos de yngste kvinder stiger risikoen hastigt efter screening, mens den hos de ældre stiger langsommere (7). Det betyder, at de yngste hurtigere vender tilbage til den samme risiko for at udvikle livmoderhalskræft, som de havde før sidste screening, mens de ældste er længere tid om det. Derfor anser mange femårs screeningsintervaller efter 50 år for tilstrækkeligt. IARC's anbefaler screening hvert tredje år indtil 50 år og derefter hvert femte år (4).

Screeningsintervallet afhænger ikke alene af kvindens alder, men også af den valgte screeningsmetode. Indførelse af test for højrisiko-HPV som screeningsmetode kan ændre på intervallet mellem screeningerne, da undersøgelser har vist, at kvinder er bedre beskyttet i de næste seks år efter test for højrisiko-HPV, hvor højrisiko-HPV ikke er påvist, end efter tre år med en normal cytologitest (21). I kapitel 4 anbefales test for højrisiko-HPV som screeningsmetode i aldersintervallet 60-64 år. Da der findes relativt mange ældre kvinder i Danmark med livmoderhalskræft, anbefales det kun at ophøre med screening i alderen 60-64 år, hvis der ikke påvises højrisiko-HPV ved test for højrisiko-HPV.

## 3.4 anbefalinger

### 3.4.1 Deltagelse

- Invitationen til screening for livmoderhalskræft bør bestå af et personligt stilet brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale informationer (2007)
- Kvinderne sikres information om screening for livmoderhalskræft i form af en landsdækkende pjece, der som minimum udsendes sammen med første invitation (2007)
- Informationspjece bør revideres og indeholde information om HPV's betydning for udvikling af livmoderhalskræft, vaccination mod HPV og test for højrisiko-HPV (ny)
- Pjecen bør være tilgængelig på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. På regionernes hjemmesider bør der gives regional information og henvises til Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Det kan overvejes at oversætte breve og pjece til de vigtigste sprog (ny)
- Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første erindringsbrev efter tre måneder og om nødvendigt andet erindringsbrev efter yderligere tre måneder (revideret)
- Celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med organiseret screening for livmoderhalskræft tages primært af de alment praktiserende læger (2007)
- Almen praksis bør sikre, at kvinden har let adgang til bookning af tid til screeningsundersøgelse (ny)
- De enkelte regioner bør sikre, at hver enkelt almen praksis (ydernummer) modtager tilbagemelding om deltagerprocent vedrørende tilmeldte kvinder (ny)
- Kvinder i alderen 23-49 år bør inviteres til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år, mens kvinder i alderen 50-64 år bør inviteres hvert femte år (2007)
- Kvinder på 60 år eller derover kan ophøre med screening, hvis der ikke påvises højrisiko-HPV ved test for HPV-DNA (ny)

## 4 Metoder til screening og kvalitetssikring

En metode til primærscreening skal have en høj negativ prædiktiv værdi og samtidig høj sensitivitet. Det vil sige, at man skal kunne stole på et normalt svar samtidig med, at metoden identificerer de kvinder, som har forandringer. For at undgå overbehandling skal specificiteten også være rimelig høj svarende til, at metoden identificerer de kvinder, som ikke har forandringer. Specificiteten er lav, hvis der er mange falsk positive undersøgelser. Specificiteten af en screeningsundersøgelse kan dog øges ved at foretage en supplerende undersøgelse (triage) af en primært abnorm ('positiv') undersøgelse, idet antallet af falsk positive undersøgelser derved reduceres. Se bilag 3 for beregning af sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi.

I øjeblikket anvendes i Danmark cytologitest med undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen som primær screeningsmetode. Undersøgelsen har imidlertid lav sensitivitet. For at øge sensitiviteten af screeningen er der flere publicerede og igangværende studier, hvor man undersøger muligheden for at anvende test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode. Både cytologitest og test for højrisiko-HPV foretages på materiale fra livmoderhalsen. Kvaliteten af det materiale, som udtages, kan således i begge tilfælde påvirke resultatet af undersøgelsen.

### 4.1 Indikation for prøver fra livmoderhalsen

For at undgå et overforbrug af prøver fra livmoderhalsen til cytologitest og test for højrisiko-HPV – såkaldt opportunistisk screening – er det vigtigt, at indikationen for at tage prøverne fra livmoderhalsen overholdes. Opportunistiske prøver øger ikke den kliniske effektivitet, men fordyrer blot screeningen for livmoderhalskræft unødvendigt.

Undersøgelser af prøver fra livmoderhalsen med cytologitest og/eller test for højrisiko-HPV er forebyggende og sigter mod at påvise forstadier, inden de udvikler sig til kræft eller anvendes ved opfølgning efter behandling. Prøver fra livmoderhalsen bør kun tages i forbindelse med:

- Organiseret screening for livmoderhalskræft
- Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede celleprøver
- Kontrol efter behandling af forstadier og livmoderhalskræft

En prøve fra livmoderhalsen til cytologitest eller test for højrisiko-HPV kan ikke stå alene som diagnostisk prøve. Ved symptomer fra underlivet eller synlige forandringer på livmoderhalsen skal kvinden henvises til gynækologisk speciallæge med henblik på udredning med fx kolposkopi og vævsprøver, idet en celleprøve ikke er tilstrækkelig i denne situation.

### 4.2 Cytologitest som primær screeningsmetode

#### 4.2.1 Prøvetagning

Celleprøven fra livmoderhalsen bør tages fra både ekto- og endocervix samt fra transformationszonen (1,2). For en nærmere beskrivelse af prøvetagningsteknikker

se bilag 4. Arbejdsgruppen anbefaler, at den prøvetagende læge modtager tilbagemelding vedrørende prøvetagningskvaliteten fra patologiafdelingen. Tilbage-meldingen kan ske ved opgørelser over antallet af uegnede celleprøver med en beskrivelse af, hvorfor celleprøven er uegnet, samt en opgørelse over normale celleprøver uden indhold af endocervikale celler. I samarbejde med den regionale kvalitetsudviklingsorganisation for almen praksis bør der gives tilbud om assistance til at optimere prøvetagningskvaliteten, fx ved at der stilles undervisningsmateriale til rådighed, som praksis kan anvende i forbindelse med oplæring af nye prøvetagere.

#### 4.2.2 Præparering

Der findes to teknikker for præparering til cytologisk bedømmelse af materialet fra livmoderhalsen.

- Udstrykningsteknik (UST), hvor celler udstryges på et objektglas
- Væskebaseret teknik (VBT), hvor celler transporteres i en beholder med væske og derfra overføres til et objektglas.

De to teknikker gennemgås nærmere i bilag 5, hvor der endvidere er redegjort for fordele og ulemper ved de enkelte metoder. Sensitivitet og specificitet af udstrykningsteknik og væskebaseret teknik er ens (3). Der er dog, hvis man sammenligner de to metoder, flere fordele ved den væskebaserede teknik. Det drejer sig overvejende om, at prøvetagningen er nemmere, at der er færre uegnede celleprøver, og at man kun behøver at sende ét enkelt prøvemateriale, hvis der samtidig skal foretages test for højrisiko-HPV.

#### 4.2.3 Mikroskopi

##### 4.2.3.1 Manuel mikroskopi

I Danmark foretages den primære mikroskopi af celleprøver af en specialuddannet cytobioanalytiker. Præparatet med celleprøven mikroskoperes ved 100 gange forstørrelse, hvor en systematisk gennemgang foretages ved brug af krydsbordet på mikroskopet. Når hele præparatglasset er mikroskoperet, og der ikke er påvist abnorme celler, kan cytobioanalytikeren besvare celleprøven i henhold til gældende klassifikation. Ved abnorme fund afmærkes disse, og celleprøven konfereres med en patolog. Hvor det er aftalt på den enkelte patologiafdeling, kan også celleprøver med visse forandringer besvares selvstændigt af en cytobioanalytiker.

##### 4.2.3.2 Computerassisteret og guidet mikroskopi

Der findes to teknikker til computerassisteret mikroskopi, som kan være enten fuldautomatisk eller semiautomatisk med guidet mikroskopi. Begge teknikker anvendes i Danmark. Teknikkerne gennemgås i bilag 6.

Det fremgår af litteraturen, at den diagnostiske kvalitet af computerassisteret mikroskopi, med eller uden guidet mikroskopi, er den samme som eller bedre end ved manuel mikroskopi (4-8). Dette gælder for både væskebaseret teknik og udstrykningsteknik. En større engelsk undersøgelse viser dog, at computerassisteret mikroskopi har en lavere sensitivitet i forhold til manuel mikroskopi (9).

Der kan også være andre fordele ved at indføre computerassisteret og guidet mikroskopi. Fx er metoden mindre personalekrævende end manuel mikroskopi. Der kan således - afhængigt af antallet af celleprøver i den enkelte patologiafdeling - være en økonomisk fordel ved at indføre teknikken.

#### 4.2.4 Diagnostik

Siden 2007 har det været anbefalet at anvende Bethesda-klassifikationen (10) til cytologisk diagnostik. Alle regioner anvender denne klassifikation. En nærmere beskrivelse og kodeforskrifter findes i bilag 7 og 8.

#### 4.2.5 Kvalitetssikring af cytologitest

Kvaliteten af cytologitesten sikres ved, at de medarbejdere, som undersøger celleprøven, har de rette kompetencer. Den enkelte medarbejder skal have den rette uddannelse og skal samtidig mikroskopere et tilstrækkeligt stort antal celleprøver, hvilket igen stiller krav til de enkelte patologiafdelingens volumen.

##### 4.2.5.1 Krav til patologiafdelingerne

I Danmark bliver celleprøver fra livmoderhalsen udelukkende undersøgt på patologiafdelinger. For at sikre den diagnostiske kompetence hos bioanalytikere og patologer bør patologiafdelingen have adgang til et tilstrækkeligt antal celleprøver. I de europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft 2008 (11) er anført at afdelingerne bør undersøge mindst 15.000 celleprøver pr. år, mens *British Society for Clinical Cytology* (12) i deres retningslinjer fra 2010 anbefaler, at laboratorierne har adgang til minimum 35.000 celleprøver årligt.

Der er insufficiante data til en evidensbaseret anbefaling om antallet af celleprøver pr. afdeling, men på grund af den forventede faldende prævalens af celleforandringer i befolkningen, og for at sikre adgang til et tilstrækkeligt antal abnorme celleprøver, går tendensen i retning af et større antal celleprøver pr. afdeling. For at sikre vedligehold af kompetencer, anbefaler arbejdsgruppen derfor, at afdelingerne diagnosticerer mindst 25.000 celleprøver årligt. Med et større volumen af celleprøver pr. afdeling, kan den tiltagende automatisering også bedre udnyttes (se kapitel 7).

##### 4.2.5.2 Krav til cytobioanalytikere

Bioanalytikerstuderende får i løbet af deres uddannelse kendskab til basale teoretiske og praktiske færdigheder i klinisk cytologi. I de fleste vestlige lande får bioanalytikere 1-2 års formel uddannelse for at blive cytobioanalytikere (13). Uddannelseskrav for cytobioanalytikere og patologer er angivet af Dansk Patologiselskab (DPAS) (tidligere Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC)) (14), men er fortsat ikke formelt indført i Danmark. Dansk Cytologiforening (DC) har udarbejdet et uddannelsesprogram for bioanalytikere og patologer til praktisk oplæring på den enkelte patologiafdeling. Der opfordres til, at patologiafdelingerne følger dette program.

De fleste cytobioanalytikere i Danmark har dog 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 for en cytobioanalytiker.

#### 4.2.5.3 Krav til patologer

I speciallægeuddannelsens målbeskrivelse, som er en beskrivelse af minimumskompetencerne for en nyuddannet speciallæge, indgår diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen. Dette bør bibeholdes i fremtidige målbeskrivelser. Der findes derimod ikke en formelt beskrevet uddannelse inden for området efter opnået speciallægeautorisation. For at sikre kvaliteten af patologernes diagnostiske arbejde vedrørende diagnostik af celleprøver bør der arbejdes på at beskrive kompetencekrav og indhold i efteruddannelse inden for cytologi fra livmoderhalsen. Kompetencen kan for eksempel opnås ved at deltage i nationale og internationale cytologikurser og kongresser.

#### 4.2.6 Kvalitetssikring af mikroskopi

Ifølge europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft (11) er der tre 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.

##### 4.2.6.1 Genbedømmelse af celleprøver fra livmoderhalsen

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 med monitorering af screeningens sensitivitet og specificitet ved sammenhold af resultater fra primærscreeningen.

##### **4.2.6.1.1 Genbedømmelse før svarudgivelse**

- Hurtig genbedømmelse (re-screening) af normale eller uegnede celleprøver kan gennemføres på 30-120 sekunder af celleprøver primært bedømt som normale eller uegnede ved manuel mikroskopi eller automatisk og guidet mikroskopi. Hvis der ved den hurtige genbedømmelse findes abnorme celler mikroskoperes hele celleprøven. Metodens effektivitet til kvalitetssikring overgår den i USA anvendte metode med fuld genbedømmelse af 10% af alle negative og uegnede celleprøver (15-19)
- Hurtig bedømmelse (præ-screening) af alle celleprøver er en undersøgelse af 45-120 sekunders varighed før den egentlige mikroskopi og registrering af resultat. Bedømmelsen foretages af alle prøver inden manuel mikroskopi eller automatisk og guidet mikroskopi (20). Bedømmelsen reducerer screeningsfejl



lige så effektivt som genbedømmelse ved hjælp af automatiseret og guidet screening (21). Hurtig bedømmelse (præ-screening) har den samme effektivitet til kvalitetssikring som hurtig genbedømmelse (re-screening) (15)

- Hurtig genbedømmelse kan også ske af udvalgte celleprøver eller af celleprøver fra udvalgte risikogrupper fx ved uegnede celleprøver samt hos kvinder med abnormt blødningsmønster, tilbagevendende infektioner, tidligere abnorme celleprøver eller klinisk suspekter fund

#### **4.2.6.1.2 Genbedømmelse efter svarafgivelse**

Genbedømmelse af en celleprøve ved efterfølgende uventet histologisk eller cytologisk fund er den hyppigst anvendte metode til genbedømmelse efter svarafgivelse. Det anbefales, at genbedømmelsen foretages dels af de(n) person(er), der foretog den primære bedømmelse, og dels af en patolog med særlig viden inden for gynækologisk patologi, som ikke tidligere har deltaget i den primære bedømmelse. Råder afdelingen over computerassisteret screeningsudstyr kan dette inddrages i genbedømmelsen.

#### **4.2.6.1.3 Falsk negative celleprøver**

Ved cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler og/eller histologisk fund af CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ eller karcinom bør der foretages genbedømmelse af tidligere normale eller uegnede celleprøver taget inden for de sidste fem år. Finder man ved genbedømmelsen celler, som opfylder diagnostiske kriterier for HSIL, AIS eller maligne celler, og er disse til stede i flere områder i præparatet, må den genbedømte celleprøve betragtes som falsk negativ. Celleprøven anses ikke for falsk negativ ved fund af celler repræsenterende ASCUS, ASC-H, AGC eller LSIL, da disse diagnoser er forbundet med stor variation fra gang til gang og mellem de enkelte bedømmere (inter- og intraobservatorvarians), og da diagnoserne er udtryk for uklare celleforandringer eller tegn på HPV-infektion (10,22,23).

Hvis man finder en falsk negativ celleprøve, og den udløsende histologidiagnose for genbedømmelsen er nydiagnosticeret livmoderhalskræft, skal kvinden informeres om fundet. Informationen formidles via den læge, som behandler livmoderhalskræften. Lægen skal journalføre oplysningen om genbedømmelsen og den information, der er givet til kvinden.

#### **4.2.6.1.4 Falsk positive celleprøver**

Ved primært cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler og normalt fund ved en efterfølgende histologisk prøve bør der foretages genbedømmelse af den primære celleprøve. Hvis genbedømmelsen ændrer den primære diagnose fra HSIL, AIS eller maligne celler til normal, må undersøgelsesresultatet af den primære celleprøve betragtes som falsk positiv.

#### **4.2.6.2 Monitorering af diagnosefordeling**

Kvaliteten af cytologitest kan også monitoreres ved opgørelse af procentvise fordeling af diagnoser (Karcinom, HSIL, LSIL, ASC-H, ASCUS, AIS, AGC, negative og uegnede) såvel individuelt for den enkelte cytobioanalytiker som for den enkelte patologiafdeling. Statistikker på afdelingsniveau kan søges via Patobankens udtræksmodul (Cyres).

Monitorering af den procentvise diagnosefordeling af screeningsprøverne fordelt på regionerne og patologiafdelinger bør indgå i den landsdækkende monitorering (se kapitel 6).

#### 4.2.6.3 Sammenligning af diagnoser på celleprøver med evt. efterfølgende vævsprøve

Sammenligning af diagnoser på celleprøver med en senere diagnose på efterfølgende vævsprøve og det kliniske forløb er en del af den landsdækkende monitorering (se kapitel 6), men er også en vigtig del af kvalitetssikringen af både den histologiske og cytologiske diagnostik, ligesom den er en vigtig del af uddannelse og kompetenceudviklingen internt i en afdeling. Det anbefales, at man på patologiafdelingerne sammenholder de cytologiske diagnoser med evt. efterfølgende vævsprøver (histologi) og søger at afklare årsager til evt. forskelle. Statistikker på afdelingsniveau kan trækkes via Patobankens udtræksmodul (Cyles).

#### 4.2.6.4 Audit af patientforløb

Ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft skal der foretages audit af hele patientforløbet inkl. genbedømmelse af evt. tidligere celle- og vævsprøver. Se en nærmere beskrivelse i kapitel 6.

#### 4.2.6.5 Konklusion vedrørende kvalitetssikring af mikroskopi

De enkelte patologiafdelinger er ansvarlige for tiltag til intern kvalitetssikring og monitorering af den diagnostiske kvalitet. Af ovenstående metoder til kvalitetssikring opfordres patologiafdelingerne til som minimum - udover registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive undersøgelsesresultater som anbefalet tidligere - at foretage audit, monitorering af screeningsens diagnosefordeling og korrelation af cytologi med histologi.

### 4.3 Test for HPV som primær screeningsmetode

Problemet med at anvende cytologitest som primær screeningsmetode er, at undersøgelsen er vanskelig at standardisere, hvilket gør den negative prædiktive værdi og sensitiviteten utilfredsstillende. Internationale studier anslår sensitiviteten af cytologitesten til ca. 60 pct. eller mindre (1,2). Der er derfor efterlyst en anden test end cytologitest som primær screeningsmetode.

Vedvarende infektion med højrisiko-HPV er en nødvendig årsag til livmoderhalskræft. Men denne sammenhæng er først blevet kendt længe efter, at screening for livmoderhalskræft med brug af cytologitest var blevet en etableret procedure. I dag er det imidlertid også muligt at screene for livmoderhalskræft med brug af test for højrisiko-HPV. Spørgsmålet er derfor, om screeningen fortsat skal baseres på cytologitest, eller om test for højrisiko-HPV skal anvendes.

Test for højrisiko-HPV anvendt som primær screeningsmetode har en meget høj negativ prædiktiv værdi og sensitivitet. Der er således flere publicerede og i gangværende studier, hvor muligheden for at anvende test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode afprøves (se afsnit 4.4 om sammenligning af cytologitest og test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode).

#### 4.3.1 Prøvetagning

Materiale til højrisiko-HPV-test kan tages samtidig med udtagelse af celleprøve til mikroskopi. Der bruges samme væske til fremstilling af præparatglassene med celleprøve til mikroskopi og til test for højrisiko-HPV, hvis celleprøven tages til væskebaseret teknik. Hvis man bruger udstrykningsteknik skal spatel eller børste efter udstrykning på præparatglas efterfølgende rystes i en beholder med væske til test for HPV.

#### 4.3.2 Transportmedium

Transportmediet kan have indflydelse på undersøgelsesresultatet afhængig af, hvilken højrisiko-HPV-test man anvender (3). Desuden skal man være opmærksom på tidsfaktoren i forbindelse med test for højrisiko-HPV, idet højrisiko-HPV-DNA (herefter kaldet HPV-DNA) og højrisiko-HPV-RNA (herefter kaldet HPV-RNA) kan gå til grunde i transportmediet. Generelt er DNA mere stabilt end RNA.

#### 4.3.3 Analysemetoder

Der findes langt over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf ca. 40 typer har en speciel affinitet for epitelet i regionen omkring kønsorganerne og mindst 13 er højrisiko- (onkogene) typer (4).

I en undersøgelse af mere end 14.000 tilfælde af livmoderhalskræft fandt man, at HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 og 58 var de hyppigst forekommende ('højrisiko-') typer (5). HPV 16 og 18 er associeret med ca. 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft, og ovenstående otte højrisikotyper er associeret med ca. 90 pct. af alle tilfælde. Blandt de svære celleforandringer er ca. 50 pct. associeret med HPV 16 og eller 18 (6-8).

På baggrund af den eksisterende viden om infektion med onkogen HPV er der udviklet flere kommercielle HPV-test baseret på immunhistokemi, DNA-hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserede amplifikationsteknikker. Nedenfor gennemgås de enkelte metoder kort. For en gennemgang af forskellige kommercielle test til påvisning af højrisiko-HPV henvises til bilag 9.

##### 4.3.3.1 Metoder til påvisning af onkogen HPV-infektion

Der er p.t. ingen kendte biokemiske eller molekylære markører, der kan afsløre om en given celle, der er inficeret med højrisiko-HPV, vil overgå fra at være en ikke-invasiv celle til at blive en kræftcelle. Det, man kan påvise, er tilstedeværelse af en aktiv eller inaktiv HPV-infektion.

##### 4.3.3.2 Metoder til påvisning af aktiv og inaktiv HPV-infektion (DNA-metoder)

###### **4.3.3.2.1 In situ-hybridisering (ISH)**

Påvisning af HPV-DNA med en cocktail af DNA-specifikke prober registreres via et farvesignal, hvis intensitet er relateret til mængden af virus. Analysen påviser en række onkogene HPV-typer (9). Der kan evt. være mulighed for typebestemmelse af enkelte udvalgte HPV-typer.

#### **4.3.3.2 Polymerase kædereaktion (PCR)**

Ved denne metode til påvisning af HPV-DNA bruges et sæt generelle *primere*, som oftest binder sig til sekvenser i L1-genet fælles for en række udvalgte onkogene HPV-typer og tillader en amplifikation af genområdet (10). Ved efterfølgende at hybridisere med forskellige DNA-prober kan metoden anvendes til typebestemmelse.

#### **4.3.3.2.3 Konklusion vedrørende DNA-metoder**

DNA-metoder påviser tilstedeværelse af virus i celler fra livmoderhalsen, og hver test kan påvise mange forskellige HPV-typer. Sensitiviteten af PCR-baseret HPV-DNA-test vurderes generelt til at være 90-95 pct. I et nyligt dansk studie blev HPV-DNA påvist hos 22,9 pct. af kvinder med normal cytologi (11).

#### 4.3.3.3 Metoder til påvisning af aktiv HPV-infektion (mRNA-metoder)

##### **4.3.3.3.1 Polymerase kædereaktion (PCR)**

Ved denne metode påvises E6- og E7-mRNA fra udvalgte onkogene HPV-typer (12). Ved hybridisering med forskellige prober kan metoden anvendes til typebestemmelse.

Ved mRNA-metoder påvises ikke selve virus, men de aktiverede, kræftrelaterede gener E6 og E7 som udtryk for, at de HPV-inficerede celler kan have undergået onkogen transformation (10). En persisterende, men hvilende HPV-infektion vil ikke producere HPV-specifikke mRNA. mRNA-testen vil derfor give langt færre falsk positive resultater end DNA-testen. I nogle studier er sensitiviteten for mRNA-test estimeret til gennemsnitlig 80 pct., men sensitiviteten er lavere ved lette celleforandringer og højere ved svære forandringer. Ved brug af HPV *proofer* for henholdsvis CIN2, CIN2+ og CIN3 er sensitiviteten estimeret til henholdsvis 53 pct., 74 pct. og 82 pct. (13).

##### **4.3.3.3.2 Påvisning af P16-protein ved immunfarvning**

P16 er en kinase-inhibitor, som udtrykkes i celler, hvor den normale cellecyklus er forstyrret af HPV-E7-onkoprotein. P16 kan påvises ved en immunfarvning. Metoden er velegnet til histologiske snit, hvor farvningen kan sammenholdes med lokaliseringen i epitelet. I et cytologisk materiale er farvningen mindre specifik, idet metaplastiske, atrofiske og normale endocervikale celler også kan udtrykke P16. Specificiteten kan dog øges ved at kombinere resultatet af farvning for P16 med samtidig farvning med en proliferationsmarkør (14).

#### 4.3.3.4 Påvisning af persisterende HPV-infektion

En persisterende HPV-infektion kan kun verificeres ved gentagne prøver, hvor der er påvist samme HPV-type. Selvom der påvises samme HPV-type ved en opfølgende test, kan re-infektion dog ikke helt udelukkes.

#### 4.3.4 Kvalitetssikring af HPV-test

I mange år blev *Hybrid Capture 2*-testen (HC2), som måler HPV-DNA, betragtet som 'gold standard' (15), men som det fremgår af ovenstående og af bilag 9, er der udviklet mange tests, som hver især har fordele og ulemper. Det er derfor vigtigt, at de metoder, der anbefales, er validerede med hensyn til både sensitivitet og specificitet i både internationale og nationale studier. De mange studier, der er gennemført med påvisning af HPV-DNA med PCR-metoder og brug af generelle primere, er oprindeligt validerede ved brug af HC2 på de samme prøver. Metoder til efterfølgende typebestemmelse af de påviste HPV-positive prøver er ligeledes forskellige og udvikles løbende, således at de bliver velegnede til automatiseret analyse af et stort antal prøver. Der kan refereres til mange studier, men i herværende anbefalinger er det fundet mest relevant at referere til et studium med dansk deltagelse, hvor resultatet af fem metoder blev valideret (16).

For at kvalitetssikre anvendelse af test for højrisiko-HPV i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, er det vigtigt at udviklingen følges, og at der sikres ensartet tilbud for test for højrisiko-HPV på tværs af regionsgrænser, herunder ensartet svarafgivelse. Det anbefales, at denne opgave placeres i en arbejdsgruppe under DPAS med deltagelse af molekylærbiologer.

### 4.4 Sammenligning af cytologitest og test for HPV

Vores viden om brugen af højrisiko-HPV-test til primær screening ændres i øjeblikket hurtigt. Det er derfor ikke muligt her at give et endeligt svar på hvilken primær screeningsmetode, cytologitest, test for højrisiko-HPV eller kombination af de to test, der bør anvendes i fremtiden. Afsnittet her er derfor en redegørelse for den forskningsmæssige status på området og afsluttes med en sammenfatning ud fra den eksisterende viden.

En metaanalyse af 10 studier, hvor materiale fra livmoderhalsen blev undersøgt både med cytologitest og for højrisiko-HPV viste en 32 pct. højere sensitivitet for CIN3+ ved brug af test for højrisiko-HPV end ved cytologitest (RR 1,32 (95 pct. CI 1,06-1,64)) (1). På denne baggrund er der gennemført et antal randomiserede, kontrollerede forsøg, hvor test for højrisiko-HPV er blevet sammenlignet med cytologitest anvendt som primær screeningsmetode. Seks af disse studier er gennemført indenfor europæiske screeningsprogrammer. De er derfor særlig relevante for screening i Danmark. I det nedenstående opsummeres hovedresultater fra de europæiske forsøg.

#### 4.4.1 Design af de europæiske studier

De seks europæiske studier er gennemført i Sverige (2), Holland (3), England (4), to i Italien (5) og i Finland (6). Endvidere er der gennemført studier i Canada (7) og Indien (8). Det skal indledningsvis bemærkes, at ingen af de seks studier præcist retter sig mod at afklare, hvad der sker, når et screeningsprogram overgår fra brugen af cytologitest til brug af test for højrisiko-HPV. Det er nemlig kun i det engelske studium, at man har brugt samme screeningsmetode i både første og anden screeningsrunde, og i dette studium har man i 'forsøgsarmen' brugt både test for højrisiko-HPV og cytologitest (se tabel 4.1). De europæiske studier er endvidere forskellige, hvad angår aldersklasser, screeningsintervaller og opfølgingsprocedurer for positive screeningsfund (9), men det bliver for omfattende at komme ind på

her. Det skal også bemærkes, at der for nogle studier findes flere publikationer med forskellige resultater fra første og anden screeningsrunde. Her er brugt de seneste publikationer (afsluttet 23. september 2010).

**Tabel 4.1 Design af europæiske studier med sammenligning af test for højrisiko-HPV (HC2-HPV og PCR-HPV) og cytologitest (UST og VBT) som primær screeningsmetode for livmoderhalskræft**

Studium	Første screeningsrunde		Anden screeningsrunde	
	Forsøg	Kontrol	Forsøg	Kontrol
Sverige	PCR-HPV+ UST	UST	UST	UST
Holland	PCR-HPV+ UST	UST	PCR-HPV*+ UST	PCR-HPV*+ UST
England	HC2-HPV+ VBT	VBT	HC2-HPV+ VBT	VBT
Italien I	HC2-HPV+ VBT	UST	UST	UST
Italien II	HC2-HPV	UST	UST	UST
Finland	HC2-HPV	UST	?	?

PCR-HPV: Test for HPV-DNA gennemført med laboratoriets egen PCR-test

HC2-HPV: Test for HPV-DNA gennemført med den kommercielt tilgængelige HC2-test

UST: Konventionel udstrykningsteknik anvendt for cytologitest

VBT: Væskebaseret teknik anvendt for cytologitest

\* Halvdelen af populationen er undersøgt med PCR-HPV

? Resultaterne er endnu ikke publicerede

#### 4.4.2 Resultater fra de europæiske randomiserede studier

Formålet med screening for livmoderhalskræft er at nedbringe incidensen og dødeligheden af sygdommen. Det er imidlertid et langtidsmål, der også kræver meget store undersøgelsespopulationer. Når man skal have hurtige svar bruges derfor surrogatmål. Da CIN3 er sidste stadie inden udviklingen til kræft, bruges detektionsraten af CIN3+ som surrogatmål for testens evne til at forebygge kræft.

Det første spørgsmål, der rejser sig ved sammenligning af test for højrisiko-HPV og cytologitest, er derfor, om test for højrisiko-HPV har en højere sensitivitet end cytologitest, dvs. om test for højrisiko-HPV kan opdage CIN3+ tidligere/bedre end cytologitest. Hvis det er tilfældet, skal CIN3+-detektionsraten i første screeningsrunde være større ved test for højrisiko-HPV end for cytologitest anvendt som primær screeningsmetode.

**Tabel 4.2 Relativ detektionsrate af CIN3+ ved test for højrisiko-HPV sammenlignet med cytologitest i første og anden runde af de europæiske studier**

Studium	Relativ detektionsrate (95 pct. CI)	
	Første screeningsrunde	Anden screeningsrunde
Sverige	1,31 (0,92-1,86)	0,53 (0,29-0,98)
Holland	1,70 (1,15-2,51)	0,44 (0,27-0,72)
England	0,97 (0,75-1,25)	0,61 (0,35-1,07)
Finland	1,77 (1,16-2,74)	Ikke rapporteret
Italien I	1,42 (0,99-2,03)	0,99 (0,46-2,13)
Italien II	2,95 (1,97-4,44)	0,25 (0,09-0,66)
25-34 år: Italien I	0,93 (0,52-1,64)	1,29 (0,46-3,84)
Italien II	3,91 (2,02-7,58)	0,20 (0,04-0,93)
35-64 år: Italien I	1,85 (1,16-2,95)	0,72 (0,23-2,28)
Italien II	2,40 (1,43-4,05)	0,30 (0,08-1,11)

Som det fremgår af tabel 4.2, var den relative detektionsrate for test for højrisiko-HPV i forhold til cytologitest forøget i fem ud af de seks europæiske studier i første screeningsrunde, men kun statistisk signifikant i det hollandske, det italienske II og det finske studium. I 'Italien II' var detektionsraten med cytologitest meget lav, derfor blev den relative detektionsrate for test for højrisiko-HPV høj. Da de fleste detektionsrater for CIN3+ er over 1, peger de europæiske studier sammenfattende på, at test for højrisiko-HPV har en højere sensitivitet for CIN3+ end cytologitest.

Da der i anden screeningsrunde i det engelske studium bliver brugt både test for højrisiko-HPV og cytologitest, skal man forvente en relativ detektionsrate nær på 1. Ved anden screeningsrunde fremrykkes diagnostiseringen af CIN3+ tilfælde, mens den prævalens-*peak*, der blev observeret ved første screeningsrunde, er væk. Det fundne er lidt lavere, men konfidensgrænserne taget i betragtning er resultaterne forenelige hermed. I det svenske og i de to italienske studier blev der kun brugt cytologitest i anden screeningsrunde. Derfor skal man i anden screeningsrunde forvente en relativt nedsat detektionsrate i HPV-gruppen sammenlignet med cytologi-gruppen. Det ses i det svenske og det italienske studium II, mens det ikke ses i det italienske studium I. I det hollandske studium er designet kompliceret, fordi halvdelen af kvinder i begge forsøgsarme fik foretaget test for HPV i anden screeningsrunde.

Da kun det engelske studium har brugt test for højrisiko-HPV i anden screeningsrunde, og da resultaterne herfra afviger noget fra de andre europæiske studier, er det usikkert, hvad den kumulative CIN3+-detektionsrate over første og anden screeningsrunde kan forventes at være. Der foreligger ikke resultater for detektion af CIN3+ fra det canadiske og det indiske studium.

#### 4.4.3 Resultater fra randomiserede studier

##### 4.4.3.1 Effekt på incidens og dødelighed

I det hollandske studium blev der over en mindst 6,5 års opfølgingsperiode fundet syv tilfælde af livmoderhalskræft i HPV-gruppen mod ni tilfælde i cytologi-gruppen (Relativ incidens 0,78 (95 pct. CI 0,29-2,09)). I de to italienske studier,

hvor der var en meget intensiv opfølgning af positive fund, blev der i løbet af en 5-7 års opfølgingsperiode fundet syv tilfælde af livmoderhalskræft i HPV-gruppen mod 18 i cytologi-gruppen (Relativ incidens 0,39 (95 pct. CI 0,16-0,92)). I det indiske studium blev der i en 8-års opfølgingsperiode fundet 34 dødsfald af livmoderhalskræft i HPV-gruppen og 54 dødsfald i cytologi-gruppen. Det gav en relativ dødelighed på 0,59 (95 pct. CI 0,38-0,90). Den indiske undersøgelse var dog behæftet med en række metodeproblemer, som rejser tvivl om holdbarheden af dette fund.

#### 4.4.3.2 Langtidsprognosen for kvinder hvor HPV ikke er påvist

Når man skal vælge mellem cytologitest og test for højrisiko-HPV, skal man undersøge de negative prædiktive værdier for hver af de to tests. Resultaterne fra to store undersøgelser er vist i tabel 4.3. I alt 20.810 kvinder fra Kaiser Permanente (Portland, Oregon), blev ved rekruttering undersøgt både med cytologitest og test for HPV-DNA (HC2). Alene resultatet af cytologitesten blev brugt som grundlag for videre opfølgning, og kvinderne blev årligt genundersøgt med cytologitest. Resultaterne blev opgjort efter henholdsvis 45 og 122 måneder (10).

I det andet studie blev i alt 21.351 kvinder fra forskellige europæiske lande ved rekrutteringen testet med både cytologitest og test for HPV-DNA (for de flestes vedkommende med HC2-testen). Opfølgningen varierede lidt mellem landene, men i de fleste lande blev der fulgt op, når der blev påvist højrisiko-HPV. Resultaterne blev opgjort efter 72 måneder (11). I det engelske HART-studie blev 10.358 kvinderne fulgt op til 96 måneder, men resultaterne er kun opgjort for CIN2+ (12).

**Tabel 4.3 Resultat af langtidsopfølgning for CIN3+ for kvinder testet med både cytologitest og test for HPV ved rekrutteringen**

Studie	Negativ prædiktiv værdi for CIN3+		Antal ekstra sparede CIN3+ tilfælde ved brug af HPV-test
	Negativ cytologi ved rekruttering	Negativ HPV-test ved rekruttering	
Kaiser Permanente			
- ved 45 måneder	0,995	0,998	3 per 1000 kvinder
- ved 122 måneder	0,986	0,991	5 per 1000 kvinder
Europa			
- ved 72 måneder	0,990	0,997	7 per 1000 kvinder

I Kaiser Permanente-studiet er den negative prædiktive værdi ved 122 måneder ved test for højrisiko-HPV tæt på den negative prædiktive værdi for cytologitest ved 45 måneder, og et lignende mønster var beskrevet i figur-form i det europæiske studie. Disse resultater kan derfor give grundlag for at anvende et længere screeningsinterval, fx 5-7 år, hvis der ikke påvises HPV ved en test for højrisiko-HPV, i forhold til efter en normal cytologitest (tabel 4.3).

Ved 10 års opfølgning af danske kvinder, som ved rekrutteringen havde normal cytologitest og uden påvist HPV, udviklede 3,1 pct. af yngre kvinder (20-29 år) og 1,7 pct. af ældre kvinder (40-50 år) CIN3+ i opfølgningsperioden, dvs. negative prædiktive værdier på hhv. 0,969 og 0,983 (13).



#### 4.4.4 Falsk positive cytologitest eller falsk positiv test for HPV

Falsk positive cytologitest eller falsk positiv test for HPV medfører en byrde for de deltagende kvinder i form af gentaget celleprøve eller kolposkopi. Der har i litteraturen været en tendens til kun at medregne kolposkopi, når falsk positivbyrden sammenlignes mellem cytologitest og test for højrisiko-HPV anvendt som primær screeningsmetode. Men det giver kun et delvist billede. Her defineres en falsk positive test derfor som en positiv screeningstest, der ikke er efterfulgt af fund af CIN3+. En positiv/abnorm cytologitest er en prøve, som diagnosticeres som ASCUS eller sværere forandring. I Finland medregnes dog også reaktive forandringer under en positiv/abnorm cytologitest. En positiv HPV-test defineres som en test, hvor højrisiko-HPV er påvist.

**Tabel 4.4 Relativ falsk positiv rate for HPV-test (+ evt. supplerende test) sammenlignet med cytologitest i første runde af de europæiske studier. Syg = CIN3+**

Studium	Relativ rate af falsk positiv test
Sverige	4,38 (3,51-5,46)
Holland*	2,26 (1,92-2,66)
England*	1,79 (1,66-1,93)
Finland**	1,17 (1,08-1,27)
Italien I***	3,40 (3,15-3,67)
Italien II***	2,31 (2,13-2,51)
25-34 år: Italien I***	4,18 (3,65-4,79)
Italien II***	3,26 (2,85-3,73)
35-60 år: Italien I***	3,06 (2,79-3,35)
Italien II***	1,84 (1,66-2,04)

\* Data fra anden screeningsrunde kun publiceret fra Holland og England

\*\* Resultater fra tidligere finsk opgørelse, da tallet ikke kan opgøres på grundlag af seneste publikation

\*\*\* Resultater fra tidligere italiensk opgørelse, da tallet ikke kan opgøres på grundlag af seneste publikation

Når test for højrisiko-HPV blev brugt som primær screeningsmetode, fik 2-4 gange så mange kvinder en falsk positivt resultat af screeningstesten sammenlignet med cytologitest. Finland var en undtagelse, hvilket skyldes den lave grænse for en positiv/abnorm cytologitest. De italienske studier viste en 3-4 gange så høj falsk positiv rate for test for højrisiko-HPV som for cytologitest for kvinder, der var 25-34 år, mens forskellen var 2-3 gange for kvinder, der var 35-60 år. Sammenfattende peger de europæiske studier på, at brugen af test for højrisiko-HPV er forbundet med en betydeligt større forekomst af falsk positive tests end brug af cytologitests. Dette gælder også kvinder, der er 35 år og derover på screeningstidspunktet. For at mindske antallet af falsk positive testresultater ved anvendelse af test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode, er det nødvendigt med en yderligere sortering (triage), se afsnit 4.5.

#### 4.4.5 Overdiagnostik

Overdiagnostik er vanskelig at definere. Formålet med screeningen er at nedsætte incidensen og dødeligheden af livmoderhalskræft. Da CIN3 er sidste forstadie før kræft, gælder det om at opdage og behandle CIN3. Det er ikke et mål i sig selv at

opdage og behandle CIN1 og CIN2, da en del af disse forstadier ville gå i sig selv igen samtidig med, at de fleste progredierende forstadier har mulighed for at blive opdaget som CIN3 ved næste screeningsrunde. En screeningsmetode, der er sensitiv overfor CIN1 og CIN2, vil derfor føre til overdiagnostik. Kun få af de randomiserede studier har opgjort resultater for CIN1. Vi har derfor undersøgt overdiagnostik ved hjælp af den samlede detektionrate af CIN2 i første og anden screeningsrunde samt for CIN1 i første screeningsrunde (tabel 4.5).

**Tabel 4.5 Relativ detektionsrate af CIN2 for test for højrisiko-HPV sammenlignet med cytologitest i første og anden runde af de europæiske studier, og for CIN1 i første runde**

Studium	Relativ detektionsrate af CIN2, første og anden screeningsrunder	Relativ detektionsrate af CIN1, første screeningsrunde
<b>Sverige</b>	1,56 (1,02-2,40)	Ikke rapporteret
<b>Holland</b>	1,05 (0,69-1,59)	Ikke rapporteret
<b>England</b>	1,31 (1,00-1,70)	Ikke rapporteret
<b>Finland</b>	1,39 (1,03-1,88)*	1,44 (0,99-2,10)
<b>Italien I</b>	2,16 (1,57-2,96)	3,09 (2,47-3,86)
<b>Italien II</b>	2,32 (1,69-3,18)	2,13 (1,70-2,68)
<b>25-34 år: Italien I</b>	2,81 (1,69-4,66)	3,69 (2,58-5,28)
<b>Italien II</b>	3,38 (2,11-5,43)	3,03 (2,15-4,27)
<b>35-60 år: Italien I</b>	1,77 (1,18-2,67)	2,69 (2,02-3,59)
<b>Italien II</b>	1,58 (1,02-2,44)	1,54 (1,13-2,09)

\* kun data fra første screeningsrunde, da data fra anden screeningsrunde ikke er publiceret.

Alle studier, bortset fra det hollandske, viser en øgning i detektionsraten af CIN2, når der bruges test for højrisiko-HPV sammenlignet med cytologitest som primær screeningsmetode. Man skulle forvente, at denne øgning var størst i England, hvor der også i anden runde blev brugt test for højrisiko-HPV, men det var ikke tilfældet. I Sverige blev der opdaget 1½ gang så mange CIN2 tilfælde med test for højrisiko-HPV som med cytologitest. I Italien var det mere end to gange så mange; omkring tre gange for 25-34-årige kvinder og omkring 1½ for 35-60-årige kvinder. I forhold til cytologitest fører test for højrisiko-HPV anvendt som primær screeningsmetode altså til overdiagnostik af CIN2. Dette gælder både unge og ældre kvinder.

#### 4.4.6 Sammenligning af HPV-tests

Af de europæiske studier er to gennemført med laboratoriernes egne test for PCR-HPV, mens de øvrige er gennemført med den kommercielt tilgængelige HC2-test. Der er nu en række andre kommercielle højrisiko-HPV-test tilgængelige. Det drejer sig om både HPV-DNA-test og HPV-mRNA-test. Den største sammenlignende undersøgelse af test for højrisiko-HPV anvendt som screeningstests omfatter 5.006 kvinder fra Frankrig (14). Her havde HC2 DNA-test og APTIMA mRNA-test samme sensitivitet for CIN3+ på 96,6 pct., mens specificiteten for APTIMA var 91,1 pct. mod 86,3 pct. for HC2. Dette tyder på, at HPV-mRNA-testen APTIMA har stort set samme sensitivitet som HC2 for CIN3+ men bedre specificitet. Som status er i dag, er der dog mere viden om HC2 og PCR-HPV-tests end om andre tests.

#### 4.4.7 Kumulativt antal falsk positive tests

Hvis man på baggrund af resultaterne vil skifte fra cytologitest til test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode skal tallene for overdiagnostik ved antallet af falsk positiv testresultater tages med i betragtning. Det har ikke indenfor rammerne her været muligt at beregne tal for overdiagnostik. I det følgende er der beregnet et groft skøn over falsk positive testresultater. Da resultatet af en sådan beregning er helt afhængig af prævalensen af abnorm cytologitest og påvisning af højrisiko-HPV, skal der bruges danske tal. Tabel 4.6 viser tal fra i alt 11.000 kvinder, som deltog i screeningsprogrammet på Patologiafdelingen på Hvidovre Hospital (2003-2005) (15). Andelen af kvinder, hvor resultatet af cytologitesten var ASCUS+ og CIN3+ ved histologisk opfølgning, er sammenlignet med andelen af kvinder med højrisiko-HPV i samme materiale (19). I beregningen her er den relative CIN3+ dektionsrate ved anvendelse af test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode sat til 1.32 i både første og anden screeningsrunde (1) (tabel 4.6). I tabel 4.7 ses beregninger for forskellige scenarier for forskellige aldre for anvendelse af enten cytologitest eller test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode.

**Tabel 4.6 Kvinder med ASCUS+ ved cytologitest og CIN3+ ved histologisk opfølgning (Søgt i Patobanken) samt andelen af kvinder med højrisiko-HPV i samme materiale. Hvidovre Hospital 2003-2005**

Alder	% kvinder med ASCUS+	% kvinder med CIN3+ efter ASCUS+	% kvinder med positiv HPV-test
23-24 år	8,99	1,73	45
25-29 år	8,32	2,30	32
30-34 år	6,15	1,91	21
35-39 år	4,33	1,04	15
40-44 år	3,62	0,69	8
45-49 år	2,68	0,36	9
50-54 år	2,71	0,16	6
55-59 år	2,37	0,19	8
60-64 år	2,66	0,36*	3

\* Bygger kun på 12 observerede CIN3+ tilfælde. Denne usikkert bestemte rate får relativ stor indflydelse på beregningerne i Tabel 4.7.

**Tabel 4.7 Sammenligning af opdagede antal CIN3, falsk positive screenings-test og antal screeningstest i alt ved anvendelse af cytologitest eller test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode ved forskellige aldre (pr. 10.000 kvinder)**

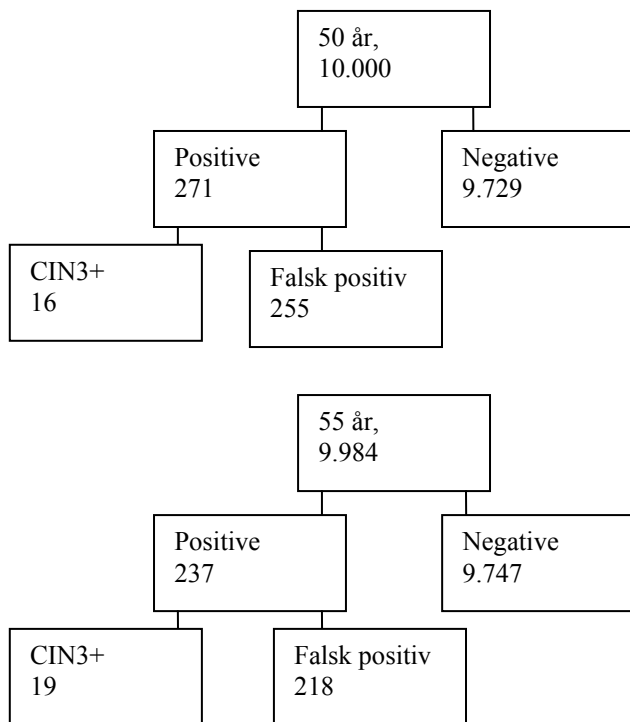
Scenarie*	Opdagede CIN3+ Tilfælde	Falsk positive test	Screeningsprøver cytologi	Screeningsprøver HPV	Screeningsprøver i alt
<b>Cytologi: 50; 55; 60 og 65 år</b>	107	930	39.878	0	39.878
<b>Cytologi: 50; 55 og 60 år</b>	71	702	29.949	0	29.949
<b>HPV: 50; 55; 60 og 65 år</b>	139	1.846	0	39.542	39.542
<b>HPV: 50; 55 og 60 år</b>	93	1.604	0	29.933	29.933
<b>Cytologi: 50 og 55 år og HPV 60 år</b>	82	725	19.984	9.965	29.949

\* For alder 50 år er anvendt tal for aldersklassen 50-54 år fra tabel 4.6; for alder 55 år fra alder 55-59 år; og for både alder 60 år og 65 år er anvendt fra alder 60-64 år. Beregningen af de to første screeningsrunder af scenarier 1 og 2 er illustreret i figur 4.1.

Det fremgår af tabellen, at ved anvendelse af cytologitest ved 50 og 55 år og test for højrisiko-HPV ved 60 år, vil der hos 10.000 kvinder blive fundet 82 tilfælde af CIN3+, 725 tests vil være falsk positive, og af screeningstest skal der i alt anvendes 19.984 cytologitest og 9.965 test for højrisiko-HPV. Såfremt de samme 10.000 kvinder screenes med test for højrisiko-HPV, vil der blive identificeret 93 tilfælde af CIN3+, 1.604 tests vil være falsk positive, og der vil blive anvendt 29.933 test for højrisiko-HPV.

**Figur 4.1 Sammenligning af antal fundne CIN3 og falsk positive test ved anvendelse af cytologitest og test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode ved 50 år**

**Cytologitest i første og anden screeningsrunde**

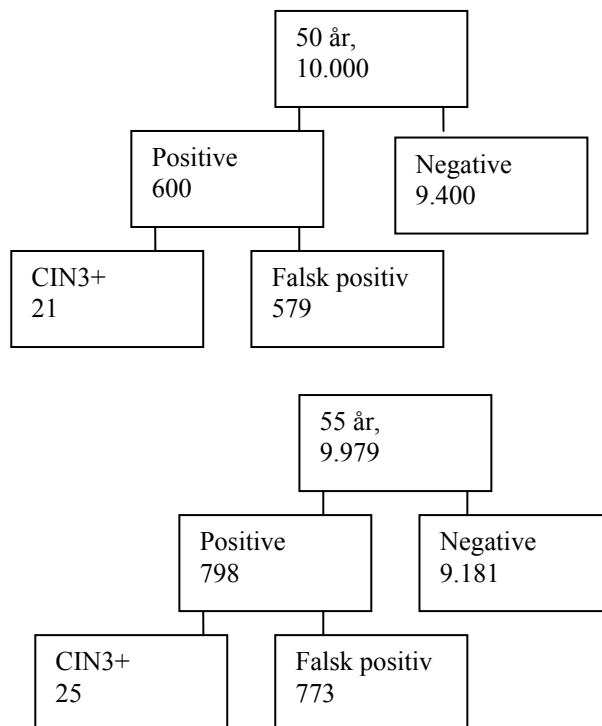


CIN3+ i alt:  $16 + 19 = 35$

Falsk positive i alt:  $255 + 218 = 473$

Screeningstest i alt:  $10.000 + 9.984 = 19.984$

**Test for højrisiko-HPV i første og anden screeningsrunde**



CIN3+ i alt:  $21 + 25 = 46$

Falsk positive i alt:  $579 + 773 = 1.352$

Screeningstest i alt:  $10.000 + 9.979 = 19.979$

**4.4.8 Sammenfatning, sammenligning af cytologitest og HPV-test**

Hos de fleste kvinder forsvinder en HPV-infektioner spontant, og specielt de lettere grader af CIN går ofte i sig selv igen. Det er derfor u hensigtsmæssigt at påvise alle tilfælde af HPV-infektion og/eller alle lettere tilfælde af CIN. Den ideelle screeningsmetode skal alene identificere de tilfælde af CIN, der ubehandlet ville udvikles til kræft. En sådan screeningstest findes desværre ikke. Der er p.t. ingen biokemisk eller molekylær markør, der kan afsløre en celledens risiko for at udvikle sig til kræft. Der findes i øjeblikket to test som kan anvendes som primær screeningsmetode: Cytologitest og test for højrisiko-HPV.

Cytologitest har en høj specificitet, dvs., at man med stor sandsynlighed kan stole på en abnorm celleprøve og derved undgå overdiagnosticering. Til gengæld er sensitiviteten lav, dvs., at kvinder, som testes negative kan have forstadier til kræft. Cytologitesten kan bruges i alle aldre, men på grund af den ændring, der sker i

slimhinden i livmoderhalsen efter menopausen, kan den være sværere at tolke hos kvinder over ca. 50 år. Desuden er cytologitesten subjektiv og forbundet med relativ stor inter- og intraobservatørvariation.

Test for højrisiko-HPV har høj sensitivitet, dvs. at den med høj sandsynlighed finder de kvinder, som har forstadier, men specificiteten er lav, dvs. at også kvinder, som ikke har forstadier, men 'kun' en højrisiko-HPV-infektion, testes positive. Disse kvinder skal udredes nærmere for at man kan be- eller afkræfte mistanken om forstadier. Da HPV-infektion er mest udbredt hos yngre kvinder før menopausen, er testen ikke så anvendelig i denne aldersgruppe. Test for højrisiko-HPV har den fordel, at den kan standardiseres.

Der kan således være en fordel ved at indføre test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode for ældre kvinder. Hvis Danmark overgår til test for højrisiko-HPV som primærscreeningsmetode med fem års mellemrum fra 50-64-år, kan der opdages flere tilfælde af CIN3+. Desuden vil kvinderne med de nuværende femårsintervaller fra 50 år være bedre beskyttet med en test for højrisiko-HPV end med en cytologitest (11). Antallet af falsk positive prøver vil dog stige, ligesom der også vil blive diagnosticeret flere CIN 1 og CIN 2 tilfælde. Det er denne balance mellem en højere sensitivitet og lavere specificitet, man skal afveje ved anbefaling om indførelse af test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode. Desværre giver de hidtil publicerede studier ikke et entydigt svar på, hvad der er mest hensigtsmæssigt.

Foruden en høj sensitivitet har test for højrisiko-HPV en høj negativ prædiktiv værdi, dvs., at man kan stole på et negativt resultat. Når man dertil lægger, at incidensen af HPV-infektion er lav for kvinder i alderen 60 – 64 år, vil arbejdsgruppen anbefale, at test for højrisiko-HPV indføres som primær screeningsmetode fra 60 år, og at screening ophører, hvis der ikke påvises højrisiko-HPV-infektion. Der kan derved skabes erfaring med test for højrisiko-HPV i Danmark med henblik på senere at indføre testen fra 50 år. Litteraturen inden for området bør følges nøje, og arbejdsgruppen anbefaler evt. at starte med test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode fra 50 år, såfremt der fremkommer yderligere dokumentation på området inkl. i de kommende europæiske retningslinjer. Arbejdsgruppen finder det desuden ønskeligt, at der iværksættes pilotprojekter i 1-2 regioner med primær screening med test for HPV ved 50 år, så der kan opnås danske erfaringer.

Denne model medfører, at screeningsprogrammet ikke umiddelbart kan anvendes til kvalitetssikring af vaccinationsprogrammet for HPV, idet der vil gå mange år, før vaccinerede årgange screenes med højrisiko-HPV-test som primær screeningsmetode.

## 4.5 Triagemetoder

Ved primærscreening for livmoderhalskræft kan det være nødvendig med en yderligere sortering (triage). Når cytologitest anvendes som den primære screeningsmetode, er triage vigtig ved visse cytologiske diagnoser for at kvalificere diagnoserne og øge specificiteten. Også i screeningprogrammer, hvor test for højrisiko-HPV benyttes som primær screeningsmetode, er triage nødvendig for at øge specificiteten og reducere antallet af falsk positive undersøgelsesresultater. Valg af triagemetode afhænger af, hvilken test der er benyttet som primær screeningsmetode samt af kvindens alder.

#### 4.5.1 Triagemetoder ved cytologitest som primær screeningsmetode

Ved screeningsundersøgelse, hvor cytologitest benyttes, er det velkendt, at ASCUS (uklare pladeepitelcelleforandringer) kan dække over alt fra reaktive forandringer til karcinom. Desuden vil mange lette pladeepitelcelle-forandringer være forbigående og spontant regrediere, hvorfor triage også her kan være relevant for at undgå unødvendig henvisning til udredning (1).

##### 4.5.1.1 Opfølgning af kvinder med atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning (ASCUS)

Det er veldokumenteret, at en test for HPV-DNA er en mere sensitiv undersøgelse med samme specificitet som gentagen cytologi ved CIN2/CIN3+ (2-5). Samtidig har HPV-DNA-test en høj negativ prædiktiv værdi (6). Studier af kvinder med ASCUS har således vist, at risikoen for at udvikle sværere celleforandringer er meget lille, hvis der ikke påvises HPV-DNA ved test for højrisiko-HPV. Det synes derfor sikkert, at kvinder, hvor der ikke påvises HPV-DNA kan returnere til screeningsprogrammet (6). Hos kvinder under 30 år med ASCUS, hvor prævalensen af HPV-infektion er høj (7), og hvor spontan clearing af infektionen er meget hyppig, er effekten af triage med en HPV-DNA-test mindre (8).

Test for HPV-mRNA har i de senere år også været undersøgt til brug ved udredning af uklare celleforandringer. Der er i litteraturen beskrevet en højere specificitet og positiv prædiktiv værdi end ved brug af HPV-DNA baserede test (9-13). De tilgængelige HPV-mRNA test har forskellig specificitet og sensitivitet, der blandt andet er relaterede til antallet af HPV-typer inkluderet i testen. Enkelte studier peger på, at en HPV-mRNA-test kan anvendes i alle aldersgrupper (14). Den negative prædiktive effekt af, at der ikke påvises HPV ved en mRNA-test, er ikke velbelyst og muligvis afhængig af den valgte test, hvorfor fortsat kontrol af disse kvinder må tilrådes indtil videre (9,10).

Der er udviklet en række forskellige metoder til påvisning af HPV-DNA og HPV-mRNA. Der henvises til bilag 9 samt de europæiske retningslinjer (5), hvor fordele og ulemper ved de enkelte metoder beskrives.

Studier har vist, at risikoen for progression til CIN2/CIN3+ er forskellig for de forskellige onkogene HPV-typer. Risikoen er fundet signifikant højere specielt for HPV 16, men også for HPV 18, 31 og 33 i forhold til de øvrige HPV-typer (15-17). Derfor kunne en HPV-test med genotypning af udvalgte HPV-typer med høj risiko være en mulig metode for at øge specificiteten og opnå en højere positiv prædiktiv værdi. I flere studier har forekomst af tumorsuppressorproteinet P16 været undersøgt som triagemetode, og her findes højere specificitet end ved både gentagen cytologi og HPV-DNA-test, men lavere sensitivitet end ved HPV-DNA-test, og metoden er subjektiv (18,19).

##### 4.5.1.2 Opfølgning af let grad af pladeepitelforandringer (LSIL)

I hovedparten af prøver med lette celleforandringer vil HPV-DNA kunne påvises (20). I litteraturen angives samme sensitivitet som ved gentagen cytologitest, mens specificiteten er lavere (21). Effekten af test for HPV-DNA som supplerende test ved LSIL har derfor ikke kunne dokumenteres i gruppen som helhed, og HPV-DNA-test blev tidligere ikke anbefalet ved triage af LSIL. Da prævalensen af HPV

falder med alderen, kan HPV-DNA-test dog være af værdi som triage ved LSIL hos ældre kvinder efter menopause, men kan herudover ikke anbefales (5,22-26).

Da specificiteten ved bestemmelse af HPV-mRNA er højere end ved såvel gentagen cytologitest som ved triage med test for HPV-DNA, er det foreslået, at HPV-mRNA-test kan anvendes ved alle aldersgrupper (9,10). Som beskrevet under afsnittet for opfølgning af uklare celleforandringer kan genotypning, men også P16 være potentielle metoder i udredningen af LSIL.

#### 4.5.2 Triagemetoder ved test for HPV som primær screeningsmetode

Som gennemgået under afsnit 4.4, hvor cytologitest og test for højrisiko-HPV som primærscreeningsmetode sammenlignes, peger resultater fra randomiserede kontrollerede undersøgelser på, at test for HPV-DNA som primær screeningsmetode er den mest sensitive til at identificere CIN3+, men metodens specificitet er lavere end ved cytologitest anvendt som primær screeningsmetode. Dette vil medføre et øget antal falsk positive test. For at mindske antallet af falsk positive test har det været foreslået at bruge cytologitest som triage ved påvist HPV-DNA samt at sætte en nedre aldersgrænse for anvendelsen af højrisiko-HPV-test. Derved synes specificiteten at nærme sig niveauet som ved at anvende cytologitest som primærscreeningsmetode (27,28). Andre metoder til at øge specificiteten kunne være brug af højrisiko-HPV-genotypning, HPV-mRNA-test eller P16 ved triage hvor HPV-DNA påvises (5,10,13,17). Desuden kunne en ændring af definitionen af en 'positiv test' for højrisiko-HPV (dvs. påvisning af HPV) til et højere *cut-off point* være en mulighed (28). Resultater fra studier, hvor disse metoder har været anvendt som triage i forbindelse med test for højrisiko-HPV anvendt som primær screeningsmetode, afventes.

#### 4.5.3 Konklusion vedrørende triage

Når effektiviteten af screeningsprogrammer med forskellige screeningsmetoder skal sammenlignes, spiller valg af triagemetode ved abnorme/positive fund en afgørende rolle. Ved screening med cytologitest anbefaler arbejdsgruppen, at der bruges en standardiseret og klinisk valideret test for højrisiko-HPV som triagemetode ved uklare og lette pladeepitelcelleforandringer (ASCUS og LSIL). Indikationsområdet afhænger af den valgte HPV-test, idet det skal fremhæves, at gentagen cytologitest alene ikke er tilstrækkelig, men kan anvendes indtil test for højrisiko-HPV er indført. Hvis der påvises højrisiko-HPV, henvises til gynækologisk undersøgelse med kolposkopi. Hvis der ikke påvises HPV-DNA, kan kvinden gå tilbage til screeningsprogrammet. Ved ikke-påvist HPV-mRNA, anbefales cytologisk kontrol efter 12 måneder.

Når en test for HPV-DNA anvendes som primær screeningsmetode, er triage nødvendig for at opnå en acceptabel specificitet. I de fleste studier er cytologitest anvendt som triagemetode efter primær screening med højrisiko-HPV-test. Arbejdsgruppen anbefaler denne metode, eller brug af genotypning for HPV 16 og 18, indtil der foreligger resultater fra studier, hvor forskellige triagemetoder undersøges.

Anbefalingerne ses i tabel 4.8 og 4.9 og som flowdiagram i bilag 10.



**Tabel 4.8 Opfølgning ved primær screening med cytologitest**

Svar på cytologitest	Tidligere undersøgelser	Resultat af test for HPV*	Konsekvens
<b>Normal celleprøve</b>			
Normale celler	Tidligere ASCUS/LSIL HPV ikke udført		Ny cytologi om 12 måneder
			Retur til screeningsprogrammet
<b>Uegnet celleprøve</b>			
Materiale uegnet til diagnostisk vurdering	Tidligere uegnet prøve inden for seks måneder		Henvisning til gynækologisk speciallæge
Materiale uegnet til diagnostisk vurdering			Ny cytologi om 3 måneder
<b>Abnorm celleprøve</b>			
ASCUS eller LSIL	Tidligere ASCUS eller LSIL med HPV ikke-påvist eller ikke-udført		Henvisning til gynækologisk speciallæge
		Ingen samtidig test for HPV	Ny cytologi om 6 måneder
		Samtidig test for HPV-DNA: HPV ikke påvist*	Retur til screeningsprogrammet
		Samtidig test for HPV-DNA: HPV påvist*	Henvisning til gynækologisk speciallæge
		Samtidig test for HPV-mRNA: HPV ikke påvist*	Ny celleprøve om 12 måneder
		Samtidig test for HPV-mRNA: HPV påvist*	Henvisning til gynækologisk speciallæge
Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL (ASCH)		Henvisning til gynækologisk speciallæge	
Svær grad af pladeepitelforandring (HSIL)			
Atypiske cylinderepitelceller (AGC)			
Adenokarcinoma in situ			
Planocellulært karcinom			
Adenokarcinom			
Karcinom			
Maligne tumorceller			

\*Anvendelsesområdet ved test for HPV afhænger af den valgte HPV test. HPV-DNA test anbefales som triage ved ASCUS hos kvinder over eller lig med 30 år. HPV mRNA test anbefales som triage hos kvinder med ASCUS eller LSIL i alle aldre.

**Tabel 4.9 Opfølgning ved primær screening med test for højrisiko-HPV-DNA for 60-64 år**

HPV-DNA test	Typebestemmelse/alder/tidligere	Samtidig cytologi-test	Konsekvens
<b>Materialet uegnet til test for HPV</b>	Tidligere uegnet test for HPV inden for 6 måneder		Henvisning til gynækologisk speciallæge
			Ny test for HPV om tre måneder
<b>HPV ikke påvist</b>			Ophører i screeningsprogrammet
<b>HPV påvist</b>	Test for HPV tidligere uegnet	Samtidig cytologi uegnet	Henvisning til gynækologisk speciallæge
	HPV tidligere påvist, alle typer		
	HPV påvist, ukendt type	Samtidig cytologi uegnet	Ny test for HPV om 3 måneder
		Samtidig cytologi normal	Ny test for HPV om 12 måneder
	HPV påvist, ukendt type	Samtidig cytologi ASCUS+	Henvisning til gynækologisk speciallæge
	HPV påvist, type 16 og/eller type 18 til stede		
	HPV påvist, type 16 og/eller type 18 ikke til stede	Samtidig cytologi normal	Ny test for HPV om 12 måneder
Samtidig cytologi ASCUS+		Henvisning til gynækologisk speciallæge	

## 4.6 anbefalinger

### 4.6.1 Metode

- Som primærscreeningsmetode anvendes i alderen 23–59 år cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen (ny)
- Som triagemetode ved cytologidiagnoserne ASCUS og LSIL anvendes test for højrisiko-HPV. Anvendelsesområdet afhænger af den valgte HPV-test (revideret)
- Som primærscreeningsmetode anvendes i alderen 60-64 år test for HPV-DNA af materiale fra livmoderhalsen (ny)
- Som triagemetode for påvist højrisiko-HPV-infektion ved test for HPV-DNA anvendes genotypning af HPV og/eller cytologitest (ny)
- Udviklingen følges med henblik på at anvende test for HPV-DNA som primær screeningsmetode fra 50 år (ny)
- Alle celleprøver fra livmoderhalsen tages med plastikspatel fra ectocervix og cytobørste fra endocervix eller med en kombibørste (revideret)
- Der anvendes væskebaseret teknik til præparation af materiale fra livmoderhalsen (ny)
- De enkelte patologiafdelinger bør sikre kvaliteten af prøvetagning ved tilbagemelding til prøvetager vedrørende prøvematerialets kvalitet og egnethed samt mulige tiltag for at forbedre kvaliteten (2007)
- Patologiafdelingerne anvender manuel mikroskopi eventuelt i kombination med computerassisteret og guidet mikroskopi (2007)

### 4.6.2 Kvalitetssikring

- Celleprøver fra livmoderhalsen (alle indikationer) undersøges på patologiafdelinger (2007)
- Patologiafdelinger, som undersøger celleprøver fra livmoderhalsen, skal undersøge mindst 25.000 prøver per år (ny)
- Bethesda-klassifikation anvendes ved diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen (2007)
- Patologiafdelingerne er ansvarlige for intern kvalitetssikring og monitorering af de(n) test som anvendes i screeningsprogrammet (ny)
- Den diagnostiske kvalitet i patologiafdelingerne sikres ved regional registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive svar (2007)
- Det kan overvejes at etablere landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogrammer for cytobioanalytikere (revideret)
- Uddannelseskra­v inden for cervixcytologi bør bibeholdes i kommende målbeskrivelsen for speciallægeuddannelsen (ny)
- En arbejdsgruppe under Dansk Patologi Selskab bør sikre ensartet anvendelse og kvalitet af test for HPV på tværs af regionerne (ny)

## 5 Opfølgning på prøvesvar

### 5.1 Svar og opfølgning på screeningstesten

Det er afgørende at sikre, at kvinden informeres om resultatet af undersøgelsen af materialet fra livmoderhalsen, og at informationen gives på den mest hensigtsmæssige måde. Det er ligeledes vigtigt, at der på landsplan er ensartede retningslinjer for opfølgning. En betydelig andel af kvinderne med abnormt prøvesvar får ikke foretaget den anbefalede opfølgende undersøgelse indenfor det anbefalede tidsrum (1). Det kan være, at kvinden vælger ikke at tage imod tilbud om opfølgning, men arbejdsgruppen finder, at kvinden bør medinddrages for at sikre, at hun får tilbud og mulighed for opfølgning, hvis hun ønsker det. Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at patologiafdelingen samtidigt afgiver svar til både kvinden og den prøvetagende læge.

#### 5.1.1 Direkte svar fra patologiafdelingen til kvinden

For at patologiafdelingen kan sende brev med resultatet af undersøgelsen direkte til kvinden samtidig med, at resultatet sendes til den prøvetagende læge, kræves kvindens informerede samtykke. Svaret skal 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 resultatet af undersøgelsen giver anledning til videre udredning, skal brevet indeholde såvel information herom som en opfordring til, at kvinden kontakter den prøvetagende læge med henblik på at aftale det videre forløb. For at skabe et ensartet screeningsprogram i Danmark anbefales det, at regionerne benytter samme brevskabelon for svar til kvinden (bilag 11).

#### 5.1.2 Kvindens informerede samtykke

Ved prøvetagningen er det lægens ansvar at sikre, at det er aftalt med kvinden, hvorledes svaret på prøven formidles til hende: Direkte fra patologiafdelingen eller via den prøvetagende læge. Den prøvetagende læge har desuden ansvaret for, at kvinden har givet sit informerede samtykke, og at aftalen er journalført. Aftalen skal indeholde tidsfrist for en evt. opfølgende kontakt mellem lægen og kvinden. Den prøvetagende læge skal, inden prøven indsendes, informere kvinden om hendes ret til at fravælge at modtage direkte svar fra patologiafdelingen og dermed alene modtage svar fra den prøvetagende læge. Kvindens informerede samtykke eller afslag skal fremgå af den rekvisitionsblanket, der fremsendes til patologiafdelingen sammen med prøvematerialet.

#### 5.1.3 Svar fra patologiafdelingen til den prøvetagende læge

Patologiafdelingen sender altid resultatet af prøven til den prøvetagende læge. Hvis der er foretaget cytologitest, behøver beskrivelse af prøven ikke indgå i svaret, men det skal indeholde en diagnose, som følger Bethesda-klassifikationen. Hvis der er foretaget test for højrisiko-HPV, skal resultatet inkl. evt. typebestemmelse fremgå af prøvesvaret. Hvis resultatet af testen giver anledning til opfølgning, bør prøvesvaret inkludere anbefaling for opfølgning, og der bør tages hensyn til eventuelle tidligere undersøgelser (tabel 4.8 og 4.9 og bilag 10). Svaret til den prøvetagende

læge bør indeholde oplysning om det svar, der er sendt til kvinden. Svaret bør afgives fra patologiafdelingen inden 10 hverdage efter, at prøven er modtaget.

#### 5.1.4 Lægens ansvar for opfølgning af abnormt prøvesvar

Ved abnormt prøvesvar påhviler det under alle omstændigheder den prøvetagende læge at informere kvinden. Ved et prøvesvar, der kræver opfølgning, er det den prøvetagende læges ansvar, at informere patienten om de lægefaglige anbefalede reaktioner herpå, samt de forventede konsekvenser ved at følge lægens råd eller ved at undlade at følge lægens råd. Lægen skal således sikre sig, at patienten forstår, hvorfor hun skal reagere, og hvorfor det evt. skal ske hurtigt. Hun skal endvidere forstå, hvad det betyder, hvis hun ikke følger rådet.

Den prøvetagende læge har også ansvaret for at sikre, at der følges op på et eventuelt manglende prøvesvar, fx hvis en prøve eller et prøvesvar er bortkommet. Det er hensigtsmæssigt at inddrage kvinden heri ved at opfordre hende til at reagere, hvis hun ikke har modtaget svar inden 4 uger, men det skal understreges, at det altid er lægen, der har det endelige ansvar for at rykke for et udeblevet prøvesvar.

#### 5.1.5 Påmindelse om manglende opfølgning

Hvis prøvesvaret til den prøvetagende læge anbefaler opfølgning, og der ikke i den landsdækkende patologidatabank er registreret et relevant opfølgende prøvemateriale indenfor det anbefalede tidsfrist, bør der automatisk udsendes en påmindelse fra patologiafdelingerne til den prøvetagende læge.

## 5.2 Klassifikation af opfølgende vævsprøver

I Danmark anvendes dysplasiklassifikationen til diagnostik af vævsprøver (og indtil 2007 også til celleprøver) fra livmoderhalsen. I 2008 indførtes Bethesda-klassifikationen af celleprøver fra livmoderhalsen (2).

Ved diagnostik af vævsprøver fra livmoderhalsen med forstadier til kræft i pladeepitel anvendes på verdensplan to klassifikationssystemer (3):

- Dysplasiklassifikationen med let, moderat og svær dysplasi samt planocellulært karcinom in situ
- Cervikal intraepithelial neoplasia (CIN)-klassifikationen med CIN1, 2 og 3

Disse to klassifikationssystemer er umiddelbart sammenlignelige dog med den ene forskel, at svær dysplasi og planocellulært karcinom in situ samles i diagnosen CIN3 (tabel 5.1).

På verdensplan er CIN-klassifikationen mest udbredt, og den er velkendt af såvel patologer som klinikere i Danmark. I de europæiske retningslinjer for screening for livmoderhalskræft fra 2008 (4) anbefales CIN-klassifikationen.

Arbejdsgruppen anbefaler, at man i overensstemmelse hermed i Danmark anvender CIN-klassifikationen til diagnoser på vævsprøver. Nærmere beskrivelse af CIN-klassifikationen fremgår af bilag 12, og koder for vævsprøver fremgår af bilag 8.

**Tabel 5.1 Histologisk klassifikation af pladeepitelforandringer i livmoderhalsen**

<b>Dysplasi</b>	normal	let dysplasi/ koilocytose	moderat dysplasi	svær dysplasi	karcinoma in situ	karcinom
<b>CIN*</b>	normal	CIN1	CIN2	CIN3		karcinom

\*CIN: cervical intraepithelial neoplasia

Ved histologisk diagnostik af glandulære læsioner i livmoderhalsen skelnes mellem benigne glandulære læsioner, adenokarcinoma in situ og adenokarcinom. Diagnosen glandulær dysplasi (cervikal glandulær intraepithelial neoplasia, CGIN) er kontroversiel, og der er i øjeblikket ikke evidens for, at den repræsenterer en prækankrose. Diagnosen bør derfor ikke anvendes.

### 5.3 Opfølgning efter behandling for forstadier

Kvinder med forstadier til livmoderhalskræft er ofte i den fødedygtige alder og behandles derfor konservativt med kegleoperation (konisation). Denne behandling reducerer risikoen for udvikling af livmoderhalskræft (5). Selvom området med forstadier fjernes ved kegleoperationen, er det ikke i alle tilfælde, at alt væv med HPV-infektion er fjernet. Det betyder, at 10–20 pct. af kvinder, som er behandlet med kegleoperation for forstadier, får recidiv eller nyudvikler forstadier. Firs procent af tilfældene opstår inden to år, heraf halvdelen inden fire måneder, 10 pct. efter to til fem år og 10 pct. efter fem år (6).

De fleste tilfælde opstår således indenfor to år, men derudover har kvinderne også efter to år øget risiko for – blandt andet pga. re-infektion - at udvikle forstadier. Kvinder, som har fået foretaget kegleoperation for forstadier har desuden fire-fem gange højere risiko for at udvikle livmoderhalskræft end kvinder i almindelighed (5). Dette skyldes formentlig, at de genetiske og miljømæssige forudsætninger for, at den første infektion blev aktiv, stadig er til stede. Et kontrolforløb efter kegleoperation skal derfor på den ene side sikre diagnosticering af kvinder med behov for yderligere behandling. På den anden side bør man undgå unødvendig langvarige kontrolforløb, der kan medvirke til sygeliggørelse af kvinderne.

Flere metoder har været anbefalet ved kontrol efter kegleoperation. De hyppigst anvendte er cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen evt. kombineret med kikkertundersøgelse (kolposkopi) med eller uden vævsprøve, test for højrisiko-HPV, oplysning om resektionsrande samt kvindens alder. Den nyere litteratur om emnet koncentrerer sig især om betydningen af test for HPV-DNA efter kegleoperation (7). Dette skal ses i lyset af, at test for HPV-DNA har høj sensitivitet og høj negativ prædiktiv værdi (8-11). De fleste studier viser, at kvinder med negativ test for højrisiko-HPV ved første kontrol ikke udvikler eller har meget lille risiko for på ny at udvikle forstadier. Betydningen af kvindens alder er kontroversiel. Analyser viser, at alder har en betydning, men betydningen af alderen som selvstændig prognostisk faktor forsvinder, når der foretages mere komplicerede statistiske (multivariate) analyser (12). Dette skyldes, at persisterende HPV-infektion ses hyppigere hos ældre kvinder. Betydningen af oplysning om resektionsrande diskuteres. Selvom resektionsrande er frie ses recidiv hos 5 pct., men tallet stiger til 27 pct. hos kvinder med ikke frie resektionsrande (13).

### 5.3.1 Sammenfatning

Da de fleste recidiver efter behandling for forstadier med kegleoperation opstår inden to år, er opfølgningsprogrammet her særlig vigtigt. Ved at bruge test for HPV-DNA kombineret med cytologitest samt oplysning om resektionsrande ved kegleoperation, kan man allerede ved første kontrol visitere kvinderne til et kortere eller længere kontrolforløb. Hvis alle tre faktorer (resektionsrande, cytologitest og test for HPV) er normale, kan kvinderne overgå til screeningsprogrammet. De øvrige kvinder kan ved den efterfølgende test for HPV-DNA og cytologitest med stor sandsynlighed diagnosticeres i henhold til risiko for recidiv. Langt de fleste kvinder kan herefter fortsætte i screeningsprogrammet.

Det anbefales således at bruge en kombination af test for højrisiko-HPV, cytologitest samt oplysning om resektionsrande ved opfølgning efter behandling for forstadier ved kegleoperation. Nærmere detaljer fremgår af tabel 5.3 og flowdiagram i bilag 10.

**Tabel 5.2 Retningslinjer for opfølgning efter kegleoperation**

<b>1. kontrol efter seks måneder</b> - Ved frie rande i almen praksis - Ved ikke-frie rande eller ukendt status hos gynækologisk speciallæge			
<b>HPV ikke påvist</b> <b>Cytologi normal</b>	Resektionsrande frie		Retur til screeningsprogrammet
	Resektionsrande ikke frie		Kontrol efter seks måneder med cytologitest og test for HPV-DNA
<b>HPV påvist</b> <b>Cytologi normal</b>			Kontrol efter 6 måneder med test for HPV-DNA og cytologitest
<b>HPV ikke påvist</b> <b>Cytologi abnormal</b>	ASCUS LSIL		
	ASC-H+ AGC+	Udredning hos gynækologisk speciallæge med normale fund	
		Udredning hos gynækologisk speciallæge med abnorme fund	Behandling
<b>HPV påvist</b> <b>Cytologi abnormal</b>		Udredning hos gynækologisk speciallæge med normale fund	Kontrol efter 6 måneder med test for HPV-DNA og cytologitest
		Udredning hos gynækologisk speciallæge med abnorme fund	Behandling
<b>2. kontrol efter yderligere seks måneder</b> Ved gynækologisk speciallæge			
<b>HPV ikke påvist, cytologi normal</b>			Retur til screeningsprogrammet
<b>HPV påvist Cytologi normal</b>			Kontrol efter 12 måneder med test for HPV-DNA og cytologitest
<b>HPV ikke påvist</b> <b>Cytologi abnormal</b>	ASCUS LSIL		
	ASC-H+ AGC+	Udredning hos gynækologisk speciallæge med normale fund	Kontrol efter 6 måneder med test for HPV-DNA og cytologitest
		Udredning hos gynækologisk speciallæge med abnorme fund	Behandling
<b>HPV påvist</b> <b>Cytologi abnormal</b>		Udredning hos gynækologisk speciallæge med normale fund	Kontrol efter 6 måneder med test for HPV-DNA og cytologitest
		Udredning ved gynækolog med abnorme fund	Behandling



## 5.4 anbefalinger

### 5.4.1 Opfølgning på prøvesvar

- Hvis celleprøven er uegnet, bør den gentages tidligst efter tre måneder. Ved to på hinanden følgende uegnede prøver anbefales henvisning til gynækologisk speciallæge (revideret)
- Ved cytologidiagnoserne ASCUS eller LSIL afhænger opfølgning af resultatet af en supplerende højrisiko-HPV-test (2007)
- Ved diagnoserne ASCH, AGC, HSIL, AIS og alle typer af maligne celler henvises til gynækologisk speciallæge (2007)
- Svar til den prøvetagende læge fra patologiafdelingerne skal indeholde diagnose og anbefalinger for opfølgning (2007)
- Kvinderne skal, hvis de har givet informeret samtykke, have svar tilsendt fra den undersøgende patologiafdeling (ny)
- Svar til kvinden bør bestå af et personligt stilet brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale justeringer (ny)
- Der etableres, i regi af Patobanken, en funktion, hvorved den prøvetagende læge modtager en automatisk meddelelse, hvis der ikke er fulgt op på et prøvesvar som anbefalet (revideret)
- CIN-klassifikation anvendes til diagnostik af vævsprøver fra livmoderhalsen (ny)
- Til opfølgning af kvinder behandlet for forstadier med kegleoperation anbefales en kombination af cytologitest og test for HPV-DNA samt oplysning om resektionsrande ved operationen (ny)

## 6 Organisation

Siden 1. januar 2007 har de fem regioner haft det overordnede ansvar for screeningen for livmoderhalskræft i Danmark. Screeningsprogrammet administreres nationalt via Patobanken og regionalt af patologiafdelingerne eller lokale screeningskontorer, mens selve diagnostikken varetages af patologiafdelingerne. Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007 har blandt andet medført etablering af både en national og fem regionale styregrupper.

### 6.1 National styregruppe

Den nationale styregruppes hovedopgave er at gennemføre en landsdækkende kvalitetsmonitorering af screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft. Til dette formål er der i 2008 udarbejdet ni kliniske indikatorer med tilhørende standarder til måling af kvaliteten af det samlede screeningsprogram. Alle data vedrørende de ni nationale indikatorer fra de fem regioner registreres i ”Dansk Kvalitetsdatabase for livmoderhalskræftscreening” (DKLS), der er oprettet i regi af Danske Regioner (bilag 13). Den nationale styregruppe skal bistå de regioner og screeningsafdelinger, der har signifikant afvigende indikatorresultater, i at undersøge, om der foreligger en kvalitetsbrist.

De ni kvalitetsindikatorer omfatter kapacitet, deltagelse og invitationsprocedurer, prøve kvalitet, diagnostisk kvalitet, svartid, test for højrisiko-HPV, dækningsgrad, opfølgning efter abnorme celler og antal nye tilfælde af livmoderhalskræft. DKLS's monitorering af screeningsprogrammets kvalitetsindikatorer begyndte den 1. januar 2009 (1).

### 6.2 Regionale styregrupper

De fem regionale styregrupper er bindeled mellem den nationale styregruppe og de decentrale aktører i organiseringen, som er de lokale administratorer, patologiafdelingerne, de praktiserende læger og speciallæger i gynækologi. De regionale styregruppers hovedopgaver er at monitorere patologiafdelingernes implementering af anbefalingerne, kvaliteten af prøvetagning og diagnostik samt den prøvetagende læges opfølgning af abnorme prøvesvar samt sikre, at information om nye tiltag når de relevante parter. Desuden er det de regionale styregruppers opgave at sikre, at celleprøver fra livmoderhalsen kun tages inden for screeningsprogrammet med mindre, der er tale om kontrol efter behandling af forstadier eller kræft. Dette for at mindske antallet af opportunistiske undersøgelser (se kapitel 4, afsnit 1).

### 6.3 Audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft

Formålet med audit er at sikre den diagnostiske kvalitet af hele patientforløbet og derved nedsætte forekomsten af livmoderhalskræft. Audit er forankret i de regionale styregrupper. Når der nydiagnosticeres livmoderhalskræft i en vævsprøve, bør der i følge Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007 foretages audit af hele patientforløbet, herunder genbedømmelse af normale celle- og vævsprøver fra livmoder-

halsen 3½ år tilbage for kvinder 23-49 år og 5½ år tilbage for kvinder 50-64 år samt, hvis det er muligt, en gennemgang af patientjournalen.

Den patolog, som nydiagnosticerer en livmoderhalskræft, er ansvarlig for, at der foretages audit, og at resultatet af genbedømmelserne samt konklusionen af audit kodes i patologisystemet og indberettes til Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD), så snart denne funktionalitet foreligger (bilag 8 og 14). Resultatet af audit sendes udelukkende til den læge, som har taget den vævsprøve, på hvilken kræftdiagnosen er stillet. Resultatet af de enkelte genbedømmelser sendes således ikke til de respektive prøvetagende læger.

### 6.3.1 Genbedømmelse af celleprøver ved audit

Genbedømmelser af celleprøver foretages så vidt muligt både af den oprindelige diagnosestiller og en patolog med særlig viden om gynækologisk patologi uafhængigt af hinanden, idet der ikke må være personsammenfald. Hvis der ikke er enighed om genbedømmelsen, skal en tredje person (cytobioanalytikerunderviser, fagansvarlig cytobioanalytiker eller en patolog med særlig viden om gynækologisk patologi) genbedømme præparatet uafhængigt af de to første. Hvis der herefter ikke er enighed om diagnosen ved to af de tre genbedømmelser, tilstræbes konsensus mellem de tre personer, som har foretaget genbedømmelserne.

Fortolkningen af, hvad der er en falsk negativ celleprøve, har siden 2007 været til debat. Det skal derfor præciseres, at en celleprøve kun anses for falsk negativ, hvis prøven oprindeligt fik diagnosen 'normale celler' eller 'ingen malignitetssuspekterede celler' og prøven ved genbedømmelse findes at indeholde HSIL, AIS, eller karcinomceller.

### 6.3.2 Genbedømmelse af vævsprøver ved audit

Genbedømmelse af vævsprøver foretages så vidt muligt af den oprindelige diagnosestiller og en anden en patolog med særlig viden om gynækologisk patologi uafhængigt af hinanden, idet der ikke må være personsammenfald. Hvis der ikke er enighed om genbedømmelsen, skal en tredje patolog med særlig viden om gynækologisk patologi genbedømme præparatet uafhængigt af de to første. Hvis der herefter ikke er enighed om diagnosen mellem to af de tre genbedømmelser, tilstræbes konsensus mellem de tre patologer, som har foretaget genbedømmelserne.

En vævsprøve anses for falsk negativ, hvis prøven oprindeligt fik diagnosen 'normal vævsprøve', mens der ved genbedømmelse af prøven findes CIN2+, adenokarcinoma in situ eller karcinom (svarende til de cytologiske diagnoser HSIL, AIS, eller karcinomceller).

## 6.4 Konklusion

På baggrund af Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening for livmoderhalskræft fra 2007 er der etableret en national styregruppe og fem regionale styregrupper. I den nationale styregruppe følges kvaliteten af screeningsprogrammet, mens de regionale styregrupper sikrer implementering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger lokalt.

I Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007 indgik en anbefaling om audit ved alle nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft, men ingen anvisning af, hvordan det skulle organiseres, dokumenteres og monitoreres.

Arbejdsgruppen anbefaler, at audit registreres ved hjælp af et standardiseret nationalt skema, der indsendes til den regionale styregruppe. Opfølgning herpå bør foregå i regi af den nationale styregruppe, som allerede gennem Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening monitorerer de øvrige kvalitetstiltag jf. de nationale indikatorer og standarder for screening for livmoderhalskræft (bilag 13).

## 6.5 Anbefalinger

### 6.5.1 Organisation

- Den nationale styregruppes hovedopgaver er at (revideret):
  - Sikre kvaliteten af screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft
  - Sikre at de nationale kvalitetsindikatorer dækker Sundhedsstyrelsens anbefalinger
  - Understøtte de regioner og screeningsafdelinger, der har signifikant afvigende indikator resultater
  - Årligt opgøre de nationale kvalitetsindikatorer i en ikke anonymiseret form (DKLS's årsrapport)
- De fem regionale styregruppers hovedopgaver er at (revideret):
  - Monitorere patologiafdelingernes implementering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger
  - Sikre at relevante parter informeres om nye tiltag
  - Monitorere kvaliteten af prøvetagning, diagnostik og den prøvetagende læges opfølgning af abnorme prøvesvar
  - Sikre at celleprøver fra livmoderhalsen kun tages inden for screeningsprogrammet eller som kontrol efter behandling af forstadier for derved at mindske den opportunistiske screening
  - Sikre at der foretages audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft ved anvendelse af et standardiseret nationalt skema

Regionerne bør anvende et fælles landsdækkende administrativt IT-system, som indeholder et indkalde- og rykkersystem samt framelding via Patobanken (2007)

## 7 Økonomi

Fem anbefalinger i rapporten vurderes at få økonomiske konsekvenser:

- Erstatning af udstrykningsteknik med væskebaseret teknik for præparering af celleprøver fra livmoderhalsen
- Indførelse af screening med test for HPV-DNA for kvinder på 60 år og derover
- Udsendelse af svarbrev direkte til kvinden fra patologiafdelingerne i stedet for svar alene via prøvetagende læge
- Ændring af opfølgingsprogrammet efter behandling for forstadier
- Ændring af krav til antal undersøgelser på patologiafdelingerne fra 15.000 til 25.000

### 7.1 Erstatning af UST med VBT

Det anbefales at anvende VBT til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen. Da to regioner stadig anvender UST belyses forskellene i omkostningerne ved VBT og UST.

De direkte omkostninger ved at erstatte UST med VBT opdeles i omkostninger til prøvetagning ved den prøvetagende læge samt præparering, analyse og svarafgivelse på patologiafdelingerne. Patologiafdelingernes omkostninger kan deles i udgifter til utensilier (redskaber) til præparering samt lønomkostninger. Omkostningerne opgøres med udgangspunkt i sundhedssektorens perspektiv. Det er desuden forudsat, at der anvendes automatiseret screening og guidet mikroskopi ved begge metoder. Der findes to VBT metoder BD/SurePath/PrepStain (SurePath) og Hologic/ThinPrep (ThinPrep).

#### 7.1.1 Prøvetagning

Prøvetagningen foretages på samme måde uanset, om der anvendes UST eller VBT som udgangspunkt hos en praktiserende læge, som modtager en konsultationstakst på 130,41 kr. og en særydelse for selve prøven inkl. forsendelse på 31,92 kr. (Regionernes Lønnings og Takstnævn). De samlede omkostninger til alment praktiserende læger ved både UST og VBT er således 162,33 kr.

#### 7.1.2 Utensilier

Omkostninger vedrørende utensilier ved UST fremgår af tabel 7.1, og omkostningerne ved VBT fremgår af tabel 7.2. UST omkostningerne til utensilier er baseret på registreringer fra Aalborg Sygehus udført af bioanalytiker Preben Sandahl i 2010, mens omkostningerne til VBT SurePath er baseret på tilbud afgivet til Region Hovedstaden for SurePath metoden, og omkostningerne til VBT ThinPrep er baseret på data fra Odense Universitetshospital.

**Tabel 7.1 Omkostninger til utensilier for én celleprøve ved anvendelse af UST**

Utensilier	Pris (kr.)
70 % ethanol	0,07
96 % ethanol	0,33
100 % ethanol	0,45
Hæmatoxylin	0,33
Orange G	0,30
EA 50	0,30
Dækglas	0,17
Pertex	0,01
Objektglas	0,32
Spatel	0,15
Cytobørste	0,58
Etui til forsendelse*	0,07
Beholder til HPV-test	6,67
I alt	<b>9,76</b>

\*Et etui (2,25 kr.), som kan indeholde 2 præparater og kan genbruges ca. 30 gange

**Tabel 7.2 Omkostninger til utensilier for én celleprøve ved anvendelse af VBT SurePath og VBT ThinPrep**

Utensilier	VBT SurePath, pris (kr.)	VBT ThinPrep, pris (kr.)
Beholder, fikseringsvæske, filter objektglas, cytobørster, dækglas, mv.	33,66	38,22

### 7.1.3 Personaleforbrug

Enhedspriserne for læge-, bioanalytiker og sekretærtid er baseret på tidsstudier gennemført på Patologiafdelingen på Hvidovre Hospital (VBT SurePath) i 2007, på Odense Universitetshospital (VBT ThinPrep) i 2008 og på Patologiafdelingen på Herlev Hospital (UST) i 2009 (1). Alle tre afdelinger anvender automatiseret screening og guidet mikroskopi. Der er taget udgangspunkt i 13 kr. per kontaktminut for en læge, og 6 kr. per kontaktminut for en bioanalytiker. Der henvises til tidsstudierapport for metodeforklaring (1).

**Tabel 7.3 Personaleomkostninger for én celleprøve inkl. automatisering.**

	UST Herlev	VBT SurePath Hvidovre	VBT ThinPrep Odense
Lægetid	8,90	15,40	3,40
Bioanalytiker/ sekretær	118,30	61,80	63,90
I alt (kr.)	127,20	77,20	67,30

#### 7.1.4 Apparatur

Beregningerne af apparaturomkostningerne tager udgangspunkt i, at der anvendes computerassisteret mikroskopi og guidet mikroskopi, som er det mest almindelige i Danmark.

Ved UST anvendes en farvemaskine, som også anvendes til andre farvninger. Derfor vil omkostningen til denne farvemaskine kunne diskuteres, men tages der udgangspunkt i, at omkostningerne til afskrivning og drift af maskinen henføres til antallet af prøver som maskinen anvendes til på en afdeling, der anvender UST som primær metode, så skønnes udgiften per celleprøve til farvning til 0,69 kr. (Kilde: bioanalytiker Preben Sandahl, Aalborg Sygehus).

For VBT SurePath anvendes apparatur, som foretager samtidig præparering og farvning. Tages der udgangspunkt i en antagelse om, at apparaturet anvendes 200 arbejdsdage, har en VBT præparerings/farvemaskine en kapacitet på 57.000 prøver. Årlig leasingydelse for en VBT præparerings/farvemaskine er 66.078 kr., hvortil kommer service omkostninger på 50.000 kr. (Kilde Axlabs).

Apparatur til autoscreening ved brug af VBT-SurePath og UST er ens. Den årlige leasingydelse for apparatur til automatisk screening er 588.661 kr., hvortil kommer serviceomkostningerne på 248.000 kr. for VBT (Kilde: Axlabs)

Farvning ved VBT ved ThinPrep er en del af lejeprisen for det samlede system, som også indeholder omkostninger til selve farvevæsken mv. Et samlet Hologic Imaging System inkl. farvevæsker og service kan lejes for 980.000 kr. om året (Kilde: Doris Schledermand, Odense Universitetshospital).

I beregningerne i tabel 7.4 tages udgangspunkt i, at et system til automatisk screening har en kapacitet på 72.000 prøver ved 200 driftsdage, og at en gennemsnitsafdeling udnytter 80% af kapaciteten.

**Tabel 7.4 Apparaturomkostninger for én celleprøve ved UST og VBT**

	UST (kr.)	VBT SurePath (kr.)	VBT ThinPrep (kr.)
Præparerings og farvemaskine VBT		2,55	
Farvemaskine UST	0,69	-	-
Autoscreener	14,52	14,52	17,01*
I alt apparatur	15,21	17,07	17,01

\*Farvning er inkl. i lejen for autoscreener.

#### 7.1.5 Konklusion

Prisen for undersøgelse på patologiafdelingerne er samlet 127,94 for VBT SurePath prøver 122,53 for VBT ThinPrep og 152,18 kr. for UST prøver kr. VBT er altså klart billigere end UST. Da størstedelen af celleprøver fra livmoderhalsen i Danmark i dag gennemføres med udgangspunkt i VBT, se bilag 1, så er besparelspotentialt ved at overgå til VBT relativt begrænset.

## 7.2 Test for HPV-DNA anvendt som primær screeningstest fra 60 år

Det anbefales at anvende test for HPV-DNA som primær screeningsmetode for kvinder på 60 år og derover. Der er i beregningerne regnet med, at HPV-DNA undersøgelsen foretages med HC2, og at VBT anvendes som cytologitest. Listepriisen på et kit for HC2 er aktuelt 8.920 kr., hvilket giver mulighed for at udføre 88 HPV-tests, dvs. 101,36 kr. per test (Kilde QIAGAN). Hertil kommer transportmedie til 9,45 kr., som rækker til 2 kits = 4,96 kr. per test. Endvidere småutensilier anslået til 1,25 kr. per HPV-test, således at den samlede utensiliepris per udført HC2 HPV-DNA test er 107,97 kr. per test. Der er gennemført tidsstudier på Hvidovre Hospital, hvor man anvender HC-II test for HPV-DNA, efter samme princip som de gennemførte tidsstudier for VBT og UST, og det er fundet, at der medgår for 36 kr. (1) bioanalytikertid ved en HC2 HPV-test, hvilket bringer de samlede test omkostninger op på ca. 144 kr., eller en meromkostning på ca. 20 kr. per gennemført test i forhold til en væskebaseret cytologitest.

**Tabel 7.5 Pris per HVP-test**

	Pris pr. prøve (kr.)
HVP-DNA test kit	101,36
Transportmedie	4,96
Småutensilier	1,25
Bioanalytikertid	36,00
I alt per test	143,57

Med udgangspunkt i retningslinjerne for screening hvert 5 år for kvinder mellem 60 og 64 år og en deltagerprocent på 70, vil der skulle udføres ca. 25.000 HPV-DNA tests årligt som del af screeningsprogrammet. Introduktion af test for HPV-DNA i screeningsprogrammet vil således medføre en meromkostning på ca. ½ mio. kr. årligt.

Test for HPV-DNA er en mere sensitiv test end cytologitest, men da der endnu ikke er sikker viden om vundne leveår eller undgåede kræfttilfælde (omkostningspositivt) eller om ændring i omkostninger til opfølgning (omkostningsnegativt), er disse beregninger ikke medtaget. Hvis programmet senere ændres til at starte med test for HPV-DNA som primær screeningsmetode fra 50 år, kan omkostningerne hertil vurderes ud fra de erfaringer, der høstes ved at starte ved 60 år.

## 7.3 Udsendelse af svarbrev til kvinden fra patologifdelingerne

For at sikre opfølgning af et abnormt svar anbefales det fremadrettet, at patologifdelingerne som hidtil sender svar til den prøvetagende læge, men derudover også til kvinden selv. Med en antagelse om, at 10 pct. af prøvesvar vil kræve uændret



kontakt via egen læge, og at ca. 10 pct. af kvinder med normalt svar kontakter egen læge, vil der foruden en potentiel forbedring af kvaliteten i programmet være et besparelspotentiale ved at sende prøvesvar direkte til kvinden.

Professor Flemming Bro fra Forskningsenheden for almen praksis ved Aarhus Universitet anslår, at der ved den nuværende praksis for svar til kvinden i ca. 75 pct. af tilfældene vil udløses et telefonkonsultationshonorar, og at svaret i ca. 25 pct. af tilfældene vil ske enten via e-mail eller brev. I enkelte tilfælde vil der blive booket en konsultation til svar. Denne andel regnes dog ikke med her. En telefonkonsultation udløser 25,36 kr., mens en e-mail konsultation udløser 40,72 kr. Formidlingen af et negativt prøvesvar via den praktiserende læge koster således i gennemsnit ca. 29,2 kr.

Antages det, at svaret bliver afsendt direkte til kvinden som automatiseret forsendelse, kan lægens honorar i en lang række tilfælde spares. Omkostninger til papir, kuvert mv. ved automatiserede forsendelser er ca. 90 øre pr. brev, og de gennemsnitlige portoomkostninger findes til at være 6,00 kr., hvortil kommer lønomkostninger og systemunderstøttelse på 3,87 kr. (2). I forhold til honorar til de praktiserende læger, er der således et besparelspotentiale på ca. 18,64 kr. pr. normalt prøvesvar. Antallet af celleprøver taget i almen praksis var i 2009 360.000. Hvis der regnes med, at 80 pct. kan svares udelukkende via brev fra patologifdelingerne, er det muligt at spare 5,4 mio. kr. Beregningerne forudsætter, at der anvendes automatisk svarudskrift og kuverteringsmaskine.

## 7.4 Ændring af opfølgning efter behandling af forstadier

### 7.4.1 Beskrivelse af kontrolforløb

Det anbefales, at der indføres et ændret kontrolforløb efter behandling for forstadier (keglesnitsoperation). Ved at supplere cytologitesten med test for HPV- DNA vil flere kvinder hurtigere kunne vende tilbage til det almindelige screeningsprogrammet.

Opfølgning efter keglesnitsoperation er ændret således, at hvor der tidligere i retningslinjerne fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) blev skelnet mellem kvinder over og under 50 år samt kvinder med diagnosen adenocarcinoma in situ i keglesnit, foretages denne skelnen ikke mere (tabel 7.5), se afsnit 5.3 og bilag 9. Hvor det tidligere opfølgningsprogram bestod af tre grundlæggende forløb er antallet for forskellige forløb reduceret til to i det anbefalede opfølgningsprogram. Da det antages, at antallet af kvinder, der ender i behandling, ikke ændres væsentligt ved det ændrede opfølgningsprogram, medregnes behandlingsomkostninger ikke i den økonomiske vurdering af de to opfølgningsprogrammer. Da flere regioner ikke har indført test for HPV som anbefalet af DSOG, er udregningerne foretaget for DSOG's anbefalinger uden test for HPV. I tabel 7.6 og 7.7 er der fokuseret på de primære ændringer i følgende to opfølgningsprogrammer

- DSOG's anbefalinger uden test for HPV
- Ny anbefaling med cytologitest i kombination med test for HPV- DNA

**Tabel 7.6 Nuværende opfølgningsprogram som anbefalet af DSOG**

Diagnose	Al-der	Rande	Opfølgning	
Adenocarcinoma in situ i keglesnit	Alle aldre	Uafhængig af oplysning om resektionsrande	<u>Gyn. speciallæge</u> 6 mdr. HPV + cyt. + evt. kolposkopi 12 mdr. cyt. + kolposkopi 24 mdr. HPV + cyt. + kolposkopi	<u>Hvis negativ</u> <u>Egen læge</u> cytologitest en gang årligt i 10 år
Andre diagnoser	50 år eller ældre	Resektionsrande ikke-frie	Fornyet keglesnit eller fjernelse af livmoderen	Ingen opfølgende cytologitest
		Resektionsrande frie	<u>Gyn. speciallæge</u> 6 mdr. HPV + cyt. + evt. kolposkopi 12 mdr. cyt + kolposkopi 24 mdr. HPV + cyt. + kolposkopi	<u>Hvis negativ</u> <u>Egen læge</u> cytologitest en gang årligt i 10 år
	Yngre end 50 år	Resektionsrande ikke frie	<u>Gyn. speciallæge</u> 3 mdr. cyt. + evt. kolposkopi 6 mdr. HPV + cyt. + evt. kolposkopi 12 mdr. cyt. + kolposkopi 24 mdr. HPV + cyt. + kolposkopi	<u>Hvis negativ</u> <u>Egen læge</u> cytologitest en gang årligt i 10 år
		Resektionsrande frie	<u>Egen læge</u> 6 mdr. HPV + cyt. 12 mdr. cyt. 24 mdr. HPV + cyt.	<u>Hvis negativ</u> Returner til screeningsprogrammet <u>Hvis positiv HPV eller cyt.</u> Henvielse til gynækologisk speciallæge

**Tabel 7.7 DSOG's anbefalinger for opfølgning efter keglesnitsoperation for forstadier eksklusiv HPV-test samlet i fire overordnede forløb**

Indhold	Målgruppe
A. Kontrol ved egen læge, tre besøg fordelt over 24 mdr., hvor der samlet bliver taget tre celleprøver	Kvinder under 50 år med frie resektionsrande og uden adenocarcinom in situ
B. Kontrol i ambulatorium eller ved speciallæge. Samlet set fire besøg fordelt over 24 mdr., hvor der samlet bliver taget fire celleprøver, og minimum foretaget to kolposkopier. Efterfølgende kontrol hos egen læge med cytologitest hvert år i 8 år (Tre af prøverne erstatter screeningprøver)*	Kvinder under 50 år uden frie resektionsrande og uden adenocarcinom in situ
C. Kontrol i ambulatorium eller ved speciallæge. Samlet set tre besøg, hvor der samlet bliver taget tre celleprøver og minimum foretages to kolposkopier	Kvinder med adenocarcinom in situ alle aldre og kvinder over 50 år med frie resektionsrande uden adenocarcinom in situ
D. Behandling uden kontrol	Kvinder over 50 år uden frie resektionsrande

\* I forløb B er det ud fra litteraturen skønnet, at 85 % af kvinderne forsætter kontrol i 10 år uden at udvikle behandlingskrævende forstadier

**Tabel 7.8 Anbefalet nyt program for opfølgning efter keglesnitsoperation for forstadier samlet i to overordnede forløb\***

Indhold	Målgruppe
X. Kontrol hos egen læge, hvor der samlet bliver foretaget én cytologitest og én test for HPV	Kvinder, hvor HPV ikke er påvist, cytologi undersøgelse er normal og der er frie resektionsrande.
Y. Kontrol i ambulatorium eller ved speciallæge, hvor der samlet bliver foretaget to kolposkopi, to cytologitest og to test for HPV	Alle andre kvinder

\* Se afsnit 5.3 og bilag 9 for beskrivelse af det fulde opfølgningsprogram

#### 7.4.2 Omkostninger per forløb

Ved beregningen af prisen per forløb tages udgangspunkt i de offentlige takster for speciallægehjælp, almen praksis og DRG/DAGS systemerne. Kolposkopi er dog en gråzonetakst i DRG systemerne, og da gråzonetaksten indeholder en lang række mere ressourcerekrævende ydelser, er der gennemført et udtræk i omkostningsdatabasen med diagnosekoden DZ031K3 og procedurekoden KULD02 eller KULD05. Dette giver en gennemsnitsomkostning ved kolposkopi på 3092 kr. For ambulat kontrol efter dysplasi tages udgangspunkt i DZ080 "Kontrolundersøgelse efter operation af ondartet svulst". Denne grupperer patienten til DAGS-gruppen DG30N "Cancer". Taksten (inkl. besøgstakst) er kr. 2.405 (Takstsystem 2011). Der er også

for denne procedure lavet udtræk i omkostningsdatabasen, men dette gav ikke nævneværdige ændringer i forhold til DAGS taksten, hvorfor denne anvendes.

Opfølgning hos speciallæge tager udgangspunkt i honoraret for en 1. konsultation på 420,94 kr. og honoraret for at tage en celleprøve på 58,11 kr. eller en kolposkopi til 631,01 kr., hvortil lægges laboratorieomkostningerne ved analyse af eventuelle prøver.

Priserne på analyse for HPV ved VBT tager udgangspunkt i de tidligere beregnede takster for VBT SurePath, der er mest udbredt i Danmark. Det antages, at 70 pct. af undersøgelser i program B og C tidligere fandt sted i ambulatoriet, og 30% hos speciallæge. I DAGS og DRG takster er diverse undersøgelser inkluderet, og kun den dyreste kontakt medregnes. Med udgangspunkt i disse antagelser og tabel 7.8 kan prisen ved de alternative kontrolforløb beregnes. I bilag 14 findes en mere detaljeret beregning af prisen ved de ændrede kontrolforløb.

**Tabel 7.9 Gennemsnitlige omkostninger for forløb i det nuværende program (A-C) sammenlignet med det anbefalede (X-Y)**

Opfølgingsforløb	Enhedspris (kr.)
A: Nuværende	956
B: Nuværende	10.161
C: Nuværende	6.937
X: Anbefalede	463
Y: Anbefalede	5.359

Med udgangspunkt i Patologidatabasen er der udtrukket information om antal kvinder med alder under eller over 50 år samt resultat af keglesnitsoperation (tabel 7.9) Disse oplysninger er derefter brugt til at fordele kvinderne i de nuværende og de anbefalede opfølgingsforløb for keglesnitsoperation (tabel 7.10). Antallet er beregnet som et gennemsnit over de sidste 3 år.

**Tabel 7.10 Antal materialer og antal kvinder fordelt på alder og resultat af keglesnitsoperation**

	Antal materialer	Antal kvinder	Under 50 år	50 år eller derover
Total antal konisationer	6.020	5.803		
Konus med adenocarcinom	208	202		
Konus uden adenocarcinom	5.812	5.601	5.124	477
Konus uden adenocarcinom og ikke-frie rande	1.225	1.165	1.122	43
Konus uden adenocarcinom og frie rande	2.739	2.721	2.565	156
Konus uden adenocarcinom og rande ukendte (= ikke fri)	1.848	1.716	1.437	278

Kilde: Patologidatabasen – andelen uden oplysninger om rande er fordelt over og under 50 år efter samme nøgle som andelen uden frie rande

**Tabel 7.11 Antal kvinder i de enkelte forløb**

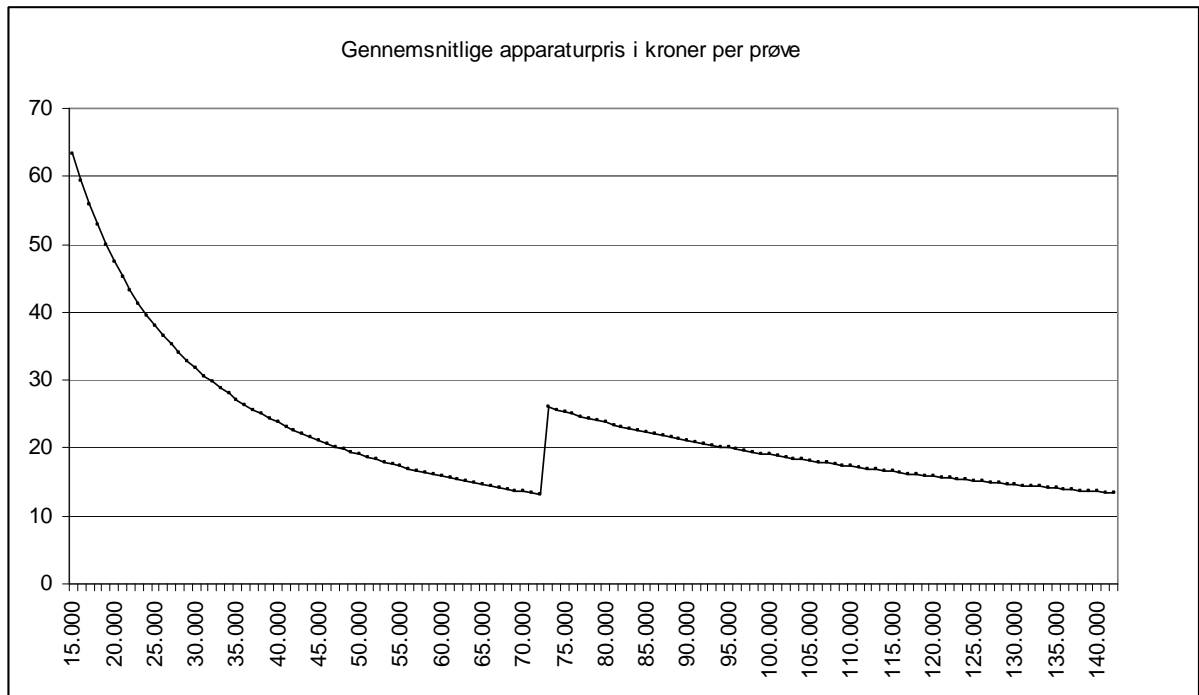
	<b>Antal forløb</b>	<b>Omkostninger i kroner</b>
Forløb A	2.565	2.459.938
Forløb B	1.122 + 1.437	26.003.110
Forløb C	202 + 156	2.483.517
<b>I alt tidligere forløb</b>		<b>30.946.564</b>
Forløb X	2.721	1.260.503
Forløb Y	3.082	16.515.637
<b>I alt nyt forløb</b>		<b>17.776.140</b>

Den ændrede opfølgning har således potentiale til at nedbringe de samlede omkostninger betydeligt.

## 7.5 Stordriftsfordele

Ved at ændre antallet af undersøgelser på patologiafdelingerne fra 15.000 til 25.000 kan der være stordriftsfordele. Ved beregninger af prisen per celleprøve blev der antaget en gennemsnitlig udnyttelse af apparaturet til autoscreener på 80 pct. og 200 driftsdage. svarende til prisen ved en gennemsnitskapacitet på knap 60.000 årlige celleprøver.

Ikke alle patologiafdelinger har knap 60.000 celleprøver, og apparaturomkostningerne skal så fordeles på det antal prøver afdelingen har. Leasingudgiften for et BD Focal Point Imaging System eller et Hologic Imaging System ligger mellem 950.000 - 980.000 kr. om året, Ved fuld udnyttelse af apparaturet ved 72.000 årlige celleprøver, vil apparaturomkostningen være lavest med ca. 13 kr. per celleprøve, mens omkostningerne til apparatur pr. prøve udgør fx 63 kr. ved 15.000 prøver, ca. 35 kr. ved 25.000 og ca. 27 kr. ved 35.000 årlige prøver (figur 7.1).



En økonomisk konsekvens af at sammenlægge små enheder kan være en frigørelse af apparatur, eller alternativt en mulighed for at indføre automatiseret apparatur. Størrelsen af en evt. besparelse er ikke mulig at beregne præcist, da det er usikkert, hvor mange afdelinger der vil blive lagt sammen. Men hver gang to små afdelinger fusionerer til en afdeling, er der en potentiel årlig besparelse til apparatur på op til ca. 950.000 kr., eller en mulig besparelse ved, at det bliver økonomisk rationelt at indkøbe apparatur, der muliggør en automatisering.

## 7.6 Konklusion

Fra gennemgangen af de forskellige områder, som berøres økonomisk ved indførelse af de nye anbefalinger for screening for livmoderhalskræft, skønnes det, at den samlede pris for programmet ikke vil stige. Der vil dog inden for de enkelte regioner skulle foretages en omfordeling af midler primært fra sygesikringsområdet til patologiafdelingerne. Beløbet, der skal omfordeles, afhænger af, hvilke teknikker der anvendes i de enkelte regioner. Den væsentligste usikkerhed ved beregningerne er, at man ikke i øjeblikket kan beregne de afledte omkostninger ved at indføre den mere sensitive test for HPV-DNA. Det kan dreje sig om øgede omkostninger til triage, der eventuelt modsvares af færre omkostninger i forbindelse med færre nydiagnosticerede kræfttilfælde.

## 8 Perspektivering

I de øvrige kapitler er beskrevet de områder for forbedring af det danske screeningsprogram mod livmoderhalskræft, hvor arbejdsgruppen har fundet evidens for anbefalinger. I dette kapitel behandles nogle af de områder, som er lovende, men hvor fremtidige forsknings- og udviklingsprojekter må vise om forbedringspotentialet holder.

### 8.1 Tilgængelighed

I nogle områder af landet er manglen på praktiserende læger så stor, at patienterne ikke altid kan få tildelt en praktiserende læge. I nogle praksis har den praktiserende læge allerede uddelegeret prøvetagning til andet personale for at udnytte ressourcerne i praksis optimalt.

Lægemanglen gør, at der kan være ventetid på at få tid hos egen læge til at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen. For at opnå en højere deltagelse kan det være nødvendigt at imødekomme en del kvinders ønske om, at andre end deres egen læge tager celleprøven.

#### 8.1.1 Klinikker til prøvetagning

For nogle kvinder vil besøg hos egen læge volde praktiske vanskeligheder, andre har andre barrierer mod undersøgelse hos egen læge (1). For disse kvinder kan nogle af vanskelighederne mindskes ved, at der oprettes klinikker til prøvetagningen. Sådanne klinikker

- Kan have fast åbningstid helt eller delvis uden for almindelig arbejdstid
- Skal alene tilbyde screening for livmoderhalskræft og eventuelt andre former for screening, så de forskellige screeningstilbud bliver samlet i regionale centre. Klinikkerne skal ikke tilbyde bredere diagnostik
- Kan eventuelt kombineres med mobile tilbud, som det også er tilfældet i forhold til mammografiscreening i nogle regioner. Herved tilgodeser man ønsket om, at screeningstilbuddet skal være lokalt
- Vil kunne bemandes med praktiserende læger og/eller andre interesserede læger for eksempel gynækologiske speciallæger. Også andre sundhedsprofessionelle grupper kunne bemande klinikkerne, som nedenfor beskrevet
- Bør placeres geografisk således, at de er let tilgængelige for især lavere socialgrupper, da vi ved, at screeningsdeltagelsen er ringere i lavere socialgrupper, hvor også dødeligheden af livmoderhalskræft er forholdsvis høj
- Kan formentlig højne kvaliteten af de tagne prøver, da antallet af prøver per prøvetager stiger. Kvaliteten følges gennem en løbende monitorering.

For at lette adgangen til at få taget celleprøven må andre muligheder også overvejes. Nogle vanskeligheder kan imødekommes ved opgaveglidning til andre personalegrupper, hvor der ikke er personalemangel. Dette gælder fx jordemødre og sygeplejersker. I lande som fx Sverige og Finland har man erfaring med, at jordemødre tager prøven (2). Jordemødre er i forvejen uddannet til at foretage gynækologiske undersøgelser. Der er derfor kun behov for mindre supplerende kursus i at

tage celleprøver. Andre steder fx i England (3) har man erfaringer med, at sygeplejersker tager celleprøven. Når sygeplejersker eller jordemødre tager prøven åbnes der for, at kvinder kan vælge person og sted for prøvetagning. En del kvinder kan forventes at ville deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft ved at få disse valg. Det vil kunne øge deltagerprocenten.

Det anbefales, at der iværksættes pilotforsøg med klinikker med åben adgang til screeningsundersøgelser – også gerne med forsøg med forskellig bemanding på klinikkerne og med modeller, hvor screening for celleforandringer på livmoderhalsen kombineres med andre former for screeningsundersøgelser.

## 8.2 Selvtest

Til trods for at der i danske regionale screeningsprogrammer udsendes to erindringsbreve, når deltagerprocenten ikke DKLS's anbefalede standard på >75 % (4). Med indførelse af højrisiko-HPV-test er det blevet muligt at udføre screening på et materiale, som kvinden selv kan tage og indsende til laboratoriet. Ved en selvtest undersøges sekret fra tampon eller andet lignende materiale, som kvinden selv har anbragt i skeden og efterfølgende, i en udleveret transportbeholder, sender til patologiafdelingen til undersøgelse for højrisiko-HPV. I en undersøgelse fra 2010 af kvinder, som ikke havde responderet på de to seneste indbydelser, fandt man signifikant højere deltagelse blandt selv-undersøgere sammenlignet med kontrolgruppen (5). Flere andre publicerede undersøgelser af HPV-selvtest konkluderer, at selvprøvetagning er lige så god til påvisning af højrisiko-HPV-DNA, som når prøven tages af en læge (6-19). Metoden har i Danmark været afprøvet i en mindre undersøgelse, der også viste, at højrisiko-HPV kan påvises i materiale fra selvtest (20,21).

Undersøgelserne tyder på, at deltagelsesprocenten i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft kan øges ved at indføre selvtest som et tilbud til de kvinder, der ikke har reageret på invitation og erindringsbrev.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der iværksættes pilotprojekter med højrisiko-HPV-selvtest, idet et undersøgelses-kit til selvtest fx kan udsendes i stedet for andet erindringsbrev.

## 8.3 Vaccination mod HPV: Effekt på screeningsprogrammet

Da livmoderhalskræft kun udvikles hos kvinder med vedvarende højrisiko-HPV-infektion, skulle livmoderhalskræft i princippet kunne kontrolleres ved forebyggelse eller behandling af vedvarende infektion med højrisiko-HPV. Indtil videre findes der dog ingen terapeutisk HPV-vaccine (vaccine for kvinder, der allerede har HPV-infektion) eller anden effektiv antiviral behandling. Der findes imidlertid to typer af profylaktisk HPV-vaccine (vaccine for kvinder, der ikke allerede har HPV-infektion). Den ene er Gardasil®, der beskytter mod HPV 16, 18, 6 og 11 af hvilke 16 og 18 er højrisikotyper, og 6 og 11 er typer, der forårsager de fleste kondylomer. Den anden er Cervarix®, der beskytter mod HPV 16 og 18. Omkring 70 pct. af tilfælde af livmoderhalskræft opstår som følge af infektion med HPV 16 og/eller 18.

Randomiserede, kontrollerede forsøg har vist, at kvinder, som endnu ikke er inficeret ved vaccinationen, bliver godt beskyttet mod udvikling af CIN2 forårsaget af



HPV-typerne 16 og 18. Med de nuværende profylaktiske HPV-vacciner er det derfor bedst at vaccinere kvinder, inden de starter seksuel aktivitet.

I Danmark startede HPV-vaccination af 13-15-årige piger i oktober 2008 i Børnevaccinationsprogrammet, og siden 1. januar 2009 har det været en rutinevaccination for 12-årige piger. Den ældste årgang, der har fået tilbudt gratis vaccination gennem Børnevaccinationsprogrammet, er piger født i 1993.

Indtil videre repræsenterer resultaterne fra de randomiserede forsøg korttidsresultater. Langtidsovervågning er nødvendig for at afdække spørgsmål som behov for *booster*-vaccination, mulig krydsbeskyttende virkning mod andre HPV-typer eller mulig spredning af andre HPV-typer.

Da screening i Danmark tilbydes fra 23 til 64 år, vil der i de næste 50 år stadig være fødselsårgange i screeningsprogrammet, der ikke har været tilbudt HPV-vaccination gennem børnevaccinationsprogrammet. Endvidere vil det ikke være alle, der får tilbudt vaccination, der har taget imod den. Der vil også være kvinder i alle aldersklasser, der bliver vaccineret udenfor børnevaccinationsprogrammet – nok flest i de yngre aldersgrupper. Når den fremtidige screening skal tilrettelægges, skal der tages hensyn til disse forskellige grupper.

### 8.3.1 Ikke-vaccinerede kvinder

Ikke-vaccinerede kvinder tilrådes at følge screeningsprogrammet som hidtil.

### 8.3.2 Vaccinerede kvinder, korttidspolitik

Kvinder vaccineret enten gennem børnevaccinationsprogrammet eller efter seksuel debut skal screenes for at beskytte dem mod livmoderhalskræft, som udvikles på grund af andre højrisiko-HPV-infektioner end dem, vaccinerne er rettet imod. Desuden kan kvinder, der er vaccineret efter seksuel debut, allerede være inficeret med HPV-16 og 18 på vaccinationstidspunktet, og man kan ikke være sikker på vaccins effekt.

De første fødselsårgange af vaccinerede kvinder skal formentlig screenes efter samme retningslinier som ikke-vaccinerede fødselsårgange. Det kan tjene til at teste, om resultaterne fra de randomiserede vaccinationsforsøg holder i det virkelige liv, hvor populationen er usorteret, og hvor opfølgningen ikke er nær så hyppig som i forsøgene.

### 8.3.3 Vaccinerede kvinder, langtidspolitik

På lang sigt forventes HPV-vaccinationen imidlertid at nedsætte risikoen for livmoderhalskræft og forstadier til livmoderhalskræft, og det vil have en række afledte effekter for screeningen.

For det første vil forekomsten af ASCUS+ falde så meget, at det er et spørgsmål, om cytologisk screening stadig vil være mulig. For det andet vil forekomsten af ASCUS+ ikke falde så meget som forekomsten af CIN3+, fordi overgangen fra HPV-infektion til CIN3+ er sjældnere for kvinder inficeret med ikke-16/18 HPV-typer end med 16/18 HPV-typer. Dette vil stille endnu større krav end i dag til triage-proceduren for kvinder med ASCUS+.

For det tredje forventes, at screeningsintervallet kan forlænges hos vaccinerede

kvinder. Det skyldes, at nytillkomsten af CIN3+ tilfælde er sjældnere efter infektion med ikke-16/18 HPV-typer end efter infektion med alle HPV-typer. Endelig vil behovet for screenings-relateret udredning og behandling af forstadier falde.

#### 8.3.4 Konklusion

Viden om HPV-vaccination og HPV-screening udvikles meget hurtigt. Selvom det vil tage 50 år før man opnår den fulde effekt af vaccinationsprogrammet mod HPV, vil den første vaccinerede fødselsårgang i 2016 nå 23-års alderen, hvor screenings-tilbuddet starter. Der vil således være behov for at udarbejde retningslinjer for screening af HPV-vaccinerede kvinder, når effekten af HPV-vaccinationsprogrammet indtræder.

### 8.4 anbefalinger

#### 8.4.1 Perspektivering

- Der bør igangsættes et pilotprojekt med henblik på at lette tilgængeligheden af prøvetagning for den enkelte kvinde (ny)
- Der bør igangsættes et pilotprojekt med HPV-selvtest i stedet for andet erindringsbrev (ny)
- Implementering af HPV-vaccinationsprogrammet bør følges i relation til screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft (revideret)
- Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening mod livmoderhalskræft bør revideres, når effekten af HPV-vaccinationsprogrammet indtræder (ny)

## 9 Referenceliste

### 9.1 Kapitel 1: Indledning

1

Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft. Anbefalinger 2007.

2

Sundhedsstyrelsen. Tal og analyse. Cancerregisteret 2009. København; Sundhedsstyrelsen, 2010. <http://www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Cancerregisteret2009.pdf>

3

Leyden WA, Manos MM, Geiger AM et al. Cervical Cancer in women with comprehensive health access: Attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:675-83.

4

Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007;45:93-106.

### 9.2 Kapitel 2: Kort om livmoderhalskræft

1

Sasieni P, Kitchener H, Patnick J, Vessey M. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006;13:62-63.

2

McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34.

3

Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A et al. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:33.e1-6 [Epub 2009 Apr 5].

4

Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284.

5

Andersen ES. Laser conisation in the management of cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *J Gynecol Surg* 2000;1:1-23.

6

Noehr B, Jensen A, Frederiksen K et al. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1232-8.

7

Dansk Gynækologisk Cancer. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervix cancer, 2007. [http://www.dgc.eu.com/fundanemt/files/filer/DGC\\_retningslinier\\_for\\_cervix\\_revideret20jan2007.pdf](http://www.dgc.eu.com/fundanemt/files/filer/DGC_retningslinier_for_cervix_revideret20jan2007.pdf)

8

Høgdall CK, Nielsen MLS, Taaning L. Landsdækkende klinisk database for kræft i æggestokkene, livmoder og livmoderhals. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Årsrapport 2008.

9

Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. (Association of the Nordic Cancer Registries (Danish Cancer Society (NORDCAN)). Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.7, 2010. <http://www.ancr.nu>.

10

Bosch FX, Lorincz AT, Munos N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.

11

zur Hausen H. Papillomavirus causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-8.

12

Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*. 2008;123:1864-70.

13

Giuliane AR, Harris R, Sedjo RL et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papilloma virus infections: The young Women's health study. *J. Infect Dis* 2002;186:462-469

14

Brown DR, Shew ML, Qadadri B et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182-92.

15

Monsonogo J. Prevention of cervical Cancer: Challenges and perspectives of HPV prophylactic vaccines. In: Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice*. Karger 2006: 184-205.

16

Doeberitz MvK. Biomarkers in screening of cervical cancer. In: Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice*. Karger 2006; 1-19.

17

Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term absolute risk of CIN3 or worse following one positive test or persistence of different individual HPV types. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1478-88

18

Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001;183:1554-64.

19

Kessler M, Jay N, Molle R et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transplant Int* 2006;19:908-14;

20

Leitao Jr MM, White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2008;112:2683-9

21

Plummer M, Herrero R, Franceschi S et al. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14:805-14.

22

Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2009. Tal og analyse. København, Sundhedsstyrelsen, 2010. <http://www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Cancerregisteret2009.pdf>

23

Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagsregisteret 2009. Tal og analyse. København, Sundhedsstyrelsen, 2010. <http://www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Doedsaarsagsregisteret2009.pdf>

24

Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagsregisteret 2008. Tal og analyse. København, Sundhedsstyrelsen, 2009. [http://www.sst.dk/publ/Publ2009/DOKU/nye\\_tal/doedsaarsagsreg\\_2008.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2009/DOKU/nye_tal/doedsaarsagsreg_2008.pdf)

### 9.3 Kapitel 3: Deltagelse

1

Kirschner B, Poll S, Rygaard C et al. Screening history in women with cervical cancer in a danish population-based screening program. *Gynecol Oncol* 2011;120:68-72.

2

Jepson R, Clegg A, Forbes C et al. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: A systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4 (14).

3

Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening (Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006.

4

International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, vol 10: Cervix Cancer Screening. Lyo: IARC Press, 2005.

5

KCE. 2007. [http://www.kce.fgov.be/index\\_en.aspx?SGREF=9470&CREF=8885](http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=9470&CREF=8885)

6

Espersen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. *Ugeskr Laeger* 2005;167):4371-74.

7

Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88-93.

8

Rieck GC., Tristram A., Hauke A et al. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006;13:64-71.

9

Sasieni P, Kitchener H., Patnick J et al. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006;13:62-63.

10

Herbert, A, Smith JHF. Women under 25 should be offered screening. *BMJ* 2007;334:273.

11

Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968. doi: 10.1136/bmj.b2968. Erratum in: *BMJ*. 2009;339:b3115.

12

Andrae B, Kemetli L, Sparén P et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-9.

13

Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al (Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society (NORDCAN)): Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.7, 2010. <http://www.ancr.nu>

14

Parkin DM, Whelan S, Ferlay J et al. Cancer Incidence in five Continents. Vol I to VIII. IARC CancerBase No. 7, 2005.

15

Klint A, Tryggvadóttir L, Bray F et al. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010;49:632-43.

16

Flannelly G, Monaghan J, Cruickshank M et al. Cervical screening in women over the age of 50: results of a population-based multicentre study. *BJOG*. 2004;111:362-8.

17

Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E et al. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. *BMJ* 2009;338:b1354 [doi:10.1136/bmj.b1354].

18

McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34. [Epub 2008 Apr 11].

19

Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. What is the right age for cervical cancer screening? *Womens Health* 2010;6):1-4.

20

Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N et al. A Long-Term Prospective Study of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Risk of Cervical Neoplasia among 20,000 Women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 May 20. [Epub ahead of print]

21

Kjær SK, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-88. [Epub 2010 Sep 14].

## 9.4 Kapitel 4, afsnit 2: Cytologi som primær screeningsmetode

1

Madsen EM. Smear-tagning. Ugeskr Laeger 2004;166:4246-7.

2

Lidang M, Hariri J, Nielsen K et al. Anbefalede retningslinjer for danskepatologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, 2000.

3

Kjølby M, Bech M, Bjerregaard B et al. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark. MTV, Sundhedsstyrelsen, 2005.

4

Bolger N, Heffron C, Regan I et al. Implementation and Evaluation of a New Automated Interactive Image Analysis System. Acta Cytol 2006;50:483-92.

5

Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices. NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment Clearing House). New Zealand, 2000.

6

Stevens MW, Milne AJ, Parkinson IH et al. Effectiveness of AutoPap System Location-Guided Screening in the Evaluation of Cervical Cytology Smears. Cytopathol 2004;31:94-9.

7

Wilbur DC. Cervical cytology automation: an update for 2003. The end of the quest nears? Clin Lab Med 2003;23:755-74.

8

Willis BH, Barton P, Pearmain P et al. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. Health technol Assess 2005;9:1-222.

9

Kitchener HC, Blanks R, Dunn G et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11.

10

Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2<sup>nd</sup> ed.. Springer Verlag; New York, 2004

11

Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2<sup>nd</sup> ed.. 2008

12

Dudding N, Anderson N, Bingham J et al Recommended Code of Practice for Laboratories Participating in the UK Cervical Screening Programmes, 2010  
[http://www.clinicalcytology.co.uk/resources/cop/BSCC\\_COP\\_2010.pdf](http://www.clinicalcytology.co.uk/resources/cop/BSCC_COP_2010.pdf)

13

International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10: Cervix Cancer Screening. Lyon; IARC Press, 2005.

14

Lidang M, Hariri J, Nielsen K et al. Anbefalede retningslinjer for danske patologisafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. DSPAC, 2004.

15

Arbyn M, Schenck U. Detection of False negative Pap smears by rapid reviewing. A Metaanalysis. Acta Cytol 2000;44:949-57.

16

Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA et al. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as quality assurance measure. Cytopathology 2006;17:116-20

17

Arbyn M, Schenck U, Ellison E et al. Metaanalyses of the Accuracy of Rapid Prescreening relative to full Screening of Pap smears. Cancer Cytopath 2003;99:9-16

18

Tavares SBN, Alves de Sousa NL, Manrique EJC et al. Comparison of the Performance of Rapid Prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. Cancer Cytopath 2008;114:165-70

19

Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't and why. Clin Lab Med 2003;23:695-708

20

Arbyn M, Schenck U., Ellison E. et al. Metaanalysis of the accuracy of rapid præscreening relative to full screening of pap smears. Cancer 2003;99:9-16.

21

Wilgenbusch H, Mueller G, Neal M et al. Rapid Prescreening is as Effective at Reducing Screening Error as Postscreening With the FocalPoint Automated Screening Device. Diagn Cytopath 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]

22

Stoler MH, Schiffman M: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. JAMA 2001;285:1500-5.

23

Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM et al. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. Cancer Cytopathol 2001 Feb 25;93(1):16-22

## 9.5 Kapitel 4, afsnit 3: Test for HPV som primær screeningsmetode

1

International Agency for Research on Cancer (IARC) Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2005, pp.1-313.



2

Arbyn M, Buntinx F, Van RM et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:280-93.

3

Powell N, Smith K, Fiander A. Recovery of human papillomavirus nucleic acids from liquid-based cytology media. *J Virol Meth* 2006;137:58-62.

4

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

5

Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.

6

zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.

7

Bosch A, Lorincz N, Munoz CJL et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.

8

Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24: S26-S34.

9

Montag M, Blankenstein TJ, Shabani N et al. *Arch Gynecol Obstet* 2010; Nov 27 [Epub ahead of print].

10

Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Degenerate primers based on highly conserved regions of amino acid sequence in papillomaviruses can be used in a generalized polymerase chain reaction to detect productive human papillomavirus infection. *J Gen Virol* 1991;72:2781-6.

11

Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123:1864-1870.

12

Molden T, Kraus I, Skomedal H et al. Pretest HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomavirus. *J Virol Methods* 2007;142:204-12.

13

Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer. Cancer Epidem Biomar* 2008;17:3033-42.

14

Denton KJ, Bergeron C, Klement P et al. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010;134:12-21.

15

Lorincz A. 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;22:629-36.

16

Klug SJ, Molijn A, Schopp B et al. Comparison of the performance of different HPV genotyping methods for detecting genital HPV types. *J Med Virol* 2008;80:1264-1274.

## 9.6 Kapitel 4, afsnit 4: Sammenligning af cytologitest med HPV-test

1

Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K29-K41.

2

Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1589-1597.

3

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L et al. 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. *Lancet*. 2007;370:1764-1772.

4

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:672-682.

5

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:249-257.

6

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. 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* 2010;340:c1804. doi: 10.1136/bmj.c1804

7

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579-1588.

8

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360:1385-1394.

9

Lynge E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:699-706.

10

Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.

11

Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al. Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008 Oct 13;337:a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754

12

Meshner D, Szarewski A, Cadman L et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer*. 2010 Apr 27;102(9):1405-10. Epub 2010 Mar 30.

13

Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572.

14

Monsonogo J, Hugens M, Zerati L, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA testing with DNA and liquid based cytology in primary cervical cancer screening. Abstract, EUROGIN, Monto-Carlo, Feb 2010.

15

Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*. 2008 Oct 15;123(8):1864-70.

## 9.7 Kapitel 4, afsnit 5: Triage

1

Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24:S3-42-S3/51.

2

Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV-testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24:S3-78-S3/89.

3

The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group . Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.

4

Kjær SK, Svare EI, Munk C et al. Vejledende retningslinjer for anvendelse af HPV-testning i Danmark. Klaringsrapport nr. 8, København 2002.

5

Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2. ed. European Commission, 2008.

6

Safaeian M, Solomon D, Wacholder S et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

7

Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008;123:1864-70.

8

Wright JD, Rader JS, Davila R et al. Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2006;107:822-9.

9

Molden T, Nygard JF, Kraus I et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *Int J Cancer* 2005;114:973-6.

10

Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidem Biomar* 2008;17:3033-42.

11

Cuschieri KS, Whitley MJ, Cubie HA. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J Med Virol* 2004;73:65-70.

12

Dockter J, Schroder A, Hill C et al. Clinical performance of the APTIMA HPV Assay for the detection of high-risk HPV and high-grade cervical lesions. *J Clin Virol* 2009;45:S55-S61.

13

Reuschenbach M, Clad A, von Knebel DC et al. Performance of p16(INK4a)-cytology, HPV mRNA, and HPV-DNA testing to identify high grade cervical dysplasia in women with abnormal screening results. *Gynecol.Oncol.* 2010.

14

Molden T, Kraus I, Karlsen F et al. Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in women younger than 30 years of age. *Gynecol Oncol* 2006;100:95-100.

15

Castle PE, Solomon D, Schiffman M et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066-71.

16

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV-testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.

17

Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-88.

18

Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidem Biomar* 2008;17:2536-45.

19

Wentzensen N, Bergeron C, Cas F et al. Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2007;111:58-66.

20

Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV-test positivity rate. *J J Cell Mol Med* 2009;13:648-59.

21

Arbyn M, Buntinx F, Van RM et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.

22

Solomon D, Papillo JL, Davey DD. Statement on HPV-DNA test utilization. *Diagn Cytopathol* 2009;37:542-3.

23

Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. 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* 2007;43:476-80.

24

Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26:K29-K41.

25

Thrall MJ, Smith DA, Mody DR. Women  $\geq 30$  years of age with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) have low positivity rates when cotested for high-risk human papillomavirus: Should we reconsider HPV triage for LSIL in older women? *Diagn Cytopathol*. 2010 38: 407-12.

26

Castle PE, Fetterman B, Thomas CJ et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:76-84.

27

Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Efficacy of HPV-DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:88-99.

28

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501

## 9.8 Kapitel 5: Opfølgning på prøvesvar

1

Styregruppen for Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. Årsrapport for 2009.

[https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=12193&ext=pdf&navn=DKLS\\_aarsrapport\\_2009.pdf](https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=12193&ext=pdf&navn=DKLS_aarsrapport_2009.pdf)

2

Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft. Anbefalinger. København, 2007.

3

Tavassoli FA, Devilee P (ed.). Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Volume 4, Third Edition. Lyon, France: WHO/IARC; 2003.

4

Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2<sup>nd</sup> ed.. 2008

5

Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1007;349:978-80.

6

Van Hamont D, van Ham MAPC, van der Zanden PHTHS et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:615-9.

7

Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ et al. HPV-testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: Review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;21:543-53.

8

Sarian LO, Derchain SFM, Andrade LAA et al. HPV-DNA and pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;94:181-6.

9

Kreimer AR, Guide RS, Solomon D et al. (ASCUS-LSIL triage study group). Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:908-14.

10

Alonso I, Torné A, Puig-Tintore LM et al. Pre- and post-conization high-risk HPV-testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006;103:631-6.

11

Bais AG, Eijkemans MJC, Rebolj M et al. Post-treatment CIN: Randomised clinical trial using hrHPV-testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009;124:889-95.

12

Chao A, Lin CT, Hsueh S et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1046-51.

13

Debargue VH, Collinet P, Vinatier D et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.

## 9.9 Kapitel 6: Organisation

1

Styregruppen for Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. DKLS Årsrapport 2010.

[https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=15486&ext=pdf&navn=DKLS\\_aarsrapport\\_2010.pdf](https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=15486&ext=pdf&navn=DKLS_aarsrapport_2010.pdf)

## 9.10 Kapitel 7: Økonomi

1

Bjerregaard B, Jørgensen JN: Tidsstudium 2007-09. Patologiafdelingerne på Aalborg sygehus, Herlev Hospital, Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Regionshospitalet Randers, Rigshospitalet. <http://www.patobank.dk>

2

Rambøll. Business case: Digitalisering af offentlige breve og dokumenter, feb. 2010  
[http://modernisering.dk/fileadmin/user\\_upload/documents/Projekter/Dokumentboks\\_NemSMS/Materialer/Business\\_Case\\_Digitalisering\\_af\\_offentlige\\_breve\\_og\\_dok.pdf](http://modernisering.dk/fileadmin/user_upload/documents/Projekter/Dokumentboks_NemSMS/Materialer/Business_Case_Digitalisering_af_offentlige_breve_og_dok.pdf)

## 9.11 Kapitel 8: Perspektivering

1

Espersen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. *Ugeskr Laeger* 2005;167:4371-4.

2

Hofvind S, Nygård JF, Olsen AO et al. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge. Evaluering af programmet 1992-98. Oslo; Kreferegisteret, Institute of population-based cancer research, 2001.

3

NHS Cancer Screening Programme. Cervical cancer - incidence, mortality and risk factors. What happens at a cervical screening appointment?  
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/screening.html>

4

Styregruppen for Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening . Årsrapport 2009. 2010.  
[https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=12193&ext=pdf&navn=DKLS\\_aarsrapport\\_2009.pdf](https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=12193&ext=pdf&navn=DKLS_aarsrapport_2009.pdf)

5

Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ et al. HPV-testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040.

6

Harper DM, Raymond M, Noll WW et al. Tampon samplings with longer cervicovaginal cell exposures are equivalent to two consecutive swabs for the detection of high-risk human papillomavirus. *Sex Transm Dis* 2002;29:628-36.

7

Harper DM, Noll WW, Belloni DR et al. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed--biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:365-73.

8

Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T et al. Self-sampling versus reminder letter: Effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *Int J Cancer* 2010. [Epub ahead of print].

9

Tamalet C, Richet H, Carcopino X et al. Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HPV 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. *J Med Virol* 2010;82:1431-7.

10

Barbee L, Kobetz E, Menard J et al. Assessing the acceptability of self-sampling for HPV among Haitian immigrant women: CBPR in action. *Cancer Causes Control* 2010;21:421-31.

11

Moscicki AB, Widdice L, Ma Y et al. Comparison of natural histories of human papillomavirus detected by clinician- and self-sampling. *Int J Cancer* 2010;127:1882-92.

12

Szarewski A, Cadman L, Ashdown-Barr L et al. Exploring the acceptability of two self-sampling devices for human papillomavirus testing in the cervical screening context: a qualitative study of Muslim women in London. *J Med Screen* 2009;16:193-8.

13

Sanner K, Wikstrom I, Lindell M et al. [Self-sampling at home can prevent cervix cancer]. *Lakartidningen* 2009;106:3075-7.

14

Bhatla N, Dar L, Patro AR et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiology* 2009;33:446-50.

15

Sanner K, Wikstrom I, Strand A et al. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV-testing. *Br J Cancer* 2009;101:871-4.

16

Baay MF, Verhoeven V, Lambrechts HA et al. Feasibility of collecting self-sampled vaginal swabs by mail: quantity and quality of genomic DNA. *Eur J Clin Microbiol* 2009;28:1285-9.

17

Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:327-32.



18

Jones HE, Wiegerinck MA, Nieboer TE et al. Women in the Netherlands prefer self-sampling with a novel lavaging device to clinician collection of specimens for cervical cancer screening. *Sex Transm Dis* 2008;35:916-7.

19

Barata PC, Mai V, Howlett R et al. Discussions about self-obtained samples for HPV-testing as an alternative for cervical cancer prevention. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008;29:251-7.

20

Würtz ET. Afsluttende rapport del 1, Cervix cytologisk screening - sammenligning af tampon selv-test og det rutinemæssige smear. Århus; Århus Universitet, 2008.

21

Würtz ET. Påvisning af onkogen Human Papillomavirus E6/E7 mRNA i tampon selv-testprøver. Århus; Århus Universitet, 2008

## 9.12 Referencer til bilagene

1

Bjerregaard B. Sundhedsstyrelsens nye anbefalinger for screening for livmoderhalskræft 2007. *Månedsskr Prakt Lægegern*, December 2007/12

2

Kjølby M, Bech M, Bjerregaard B et al. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark. *MTV, Sundhedsstyrelsen*, 2005.

3

Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. 2008.

4

Moriarty AT, Clayton AC, Zaleski S et al. Unsatisfactory Reporting Rates. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Dec;133(12):1912-6.

5

Wilbur DC, Black-Schaffer WS, Luff RD et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System Clinical Trials Demonstrate Significantly Improved Sensitivity for the Detection of Important Cervical Lesions *Am J Clin Pathol* 2009;132:767-75.

6

Quality assurance manual – Cervical Cancer Screening Programme. Krefregisteret, Institute of population-based cancer research .Oslo 2005.  
[http://www.krefregisteret.no/Global/Kvalitetsmanualer/kvalitetsmanual\\_livmorhals.pdf](http://www.krefregisteret.no/Global/Kvalitetsmanualer/kvalitetsmanual_livmorhals.pdf)  
april,2011

7

Claeys P, Broutet N, Ullrich A. WHO, Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. 2006.  
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html>

8

Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2<sup>nd</sup> ed. Springer Verlag, New York, 2004

9

Solomon D, Davey D, Kurman R et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.

10

Mitchell HS. Longitudinal Analysis of Histological High-Grade Disease after Negative Cervical Cytology According to Endocervical Status. *Cancer Cytopath* 2001;93:237-40.

11

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.

12

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.

13

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.

14

Selvaggi S M, Guidos B J. Endocervical component is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn. Cytopathology* 2002;261:53-5.

15

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;22:629-36.

16

Jacobs, MV, Snijders PJ, van den Brule AJ et al. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* 1997;35:791-5.

17

Gravitt PE, Manos MM. Polymerase chain reaction-based methods for the detection of human papillomavirus DNA. *IARC Sci.*, 1992 Publ.121-133.

18

Terry G, Ho L, Londesborough P, Cuzick J et al. Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol* 2001;65:155-62.

19

Day SP, Hudson A, Mast A et al. Analytical performance of the Investigational Use Only Cervista HPV HR test as determined by a multi-center study. *J Clin Virol* 2009;45:S63-S72.

20

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000 38:357-61.

21

Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37:2508-17.

22

Molden T, Kraus I, Skomedal H et al. PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J Virol Methods* 2007;142:204-12.

23

Dockter J, Schroder A, Eaton B et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J Clin Virol* 2009;45:S39-S47.

24

Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:748-84.

25

Tavassoéli FA, Devilee P. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs., vol. 4, 3. ed. Lyon; WHO/IARC, 2003.

26

McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology* 2007;39:97-111.

27

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.

## 10 Bilagsfortegnelse

- Bilag 1: Regionernes praksis**
- Bilag 2: Skabeloner for invitationsbrev og erindringsbreve**
- Bilag 3: Beregning af sensitivitet og specificitet**
- Bilag 4: Prøvetagningsteknikker**
- Bilag 5: Præpareringsteknikker**
- Bilag 6: Automatiseret screening (computerassisteret mikroskopi)**
- Bilag 7: Bethesda-klassifikation**
- Bilag 8: SNOMED-kodning**
- Bilag 9: Test for HPV**
- Bilag 10: Flowdiagrammer for opfølgning**
- Bilag 11: Svar til kvinden**
- Bilag 12: CIN-klassifikation**
- Bilag 13: Nationale kvalitetsindikatorer**
- Bilag 14: Procedurer ved audit af nydiagnosticeret livmoderhalskræft**
- Bilag 15: Uddybning af økonomiberegninger**
- Bilag 16: Ordliste og forkortelser**

## Bilag 1: Regionernes praksis

### Opfølgning på Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening mod livmoderhalskræft fra 2007. Regionernes praksis per 1. november 2010

Beskrivelsen af regionernes praksis tager udgangspunkt i data indsamlet af den landsdækkende styregruppe medio 2009 og med opdatering per 1. november 2010. Der henvises til de relevante bilag for nærmere beskrivelse af de i dette bilag nævnte metoder til præparering og diagnostik.

#### Antal celleprøver fra livmoderhalsen

For at kunne opretholde et højt diagnostisk niveau angives i Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007, at patologiafdelinger undersøger mindst 15.000 celleprøver årligt. Dette krav opfyldes af Region Hovedstaden og Region Syddanmark.

**Tabel 10.1.1 Antal celleprøver fra livmoderhalsen 2010**

<b>Undersøger</b>	<b>Antal celleprøver</b>
Herlev	39.979
Hillerød	40.242
Hvidovre	66.277
Patologipraksis (tidl. Københavns Amt)*	1.741
<b>I alt i Region Hovedstaden</b>	<b>148.239</b>
Holstebro	16.939
Randers	26.607
Skive	11.527
Århus	30.731
<b>I alt i Region Midtjylland**</b>	<b>85.804</b>
Hjørring	7.780
Aalborg	31.823
<b>I alt i Region Nordjylland***</b>	<b>39.603</b>
Næstved	14.971
Roskilde	16.732
Slagelse	16.114
<b>I alt i Region Sjælland</b>	<b>47.817</b>
Esbjerg	15.498
Odense	25.911
Sønderborg	16.206
Vejle	18.904
<b>I alt i Region Syddanmark</b>	<b>76.519</b>
<b>I alt</b>	<b>397.982</b>

\* Dækker formentlig selvbetalere, da prøverne blev flyttet til hospitalsregi i september 2009

\*\* Der er i Region Midtjylland lavet en samarbejdsaftale, som sikrer alle afdelinger et minimum på 15.000 celleprøver per afdeling

\*\*\* Der er i Region Nordjylland lavet en samarbejdsaftale omkring håndtering af celleprøver mellem Hjørring og Aalborg, som skal sikre et minimum på 15.000 celleprøver per afdeling

### **Undersøgelse af alle prøver på patologiafdelinger**

Alle prøver undersøges på patologiafdelinger. De prøver, som stadig undersøges hos privat praktiserende patologer i region Hovedstaden, kan dække over selvbeta- lere.

### **Regional styregruppe**

Alle fem regioner har etableret regionale styregrupper.

### **Audit af patientforløb ved nydiagnostiseret livmoderhalskræft**

Ingen regioner foretager dette systematisk. Der er gennemført et pilotprojekt i Re- gion Hovedstaden.

### **Alders- og screeningsinterval**

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger bør kvinder i aldersgruppen 23 til 50 år in- viteres hvert tredje år, mens kvinder over 50 år inviteres hvert femte år. Ophør med screening ved 65 år kan ske, hvis de seneste to celleprøver inden for de sidste 10 år har været negative. Alle Regioner følger anbefaling om screening til 65 år, mens ingen regioner udsender invitation til kvinder over 65 år.

### **Udarbejdelse af invitation og rykkerbreve (erindringsbreve) efter landsdæk- kende skabelon**

Alle regioner udarbejder invitationer og to erindringsbreve efter den anbefalede skabelon.

### **Udsendelse af info-pjece til førstegangsinviterede**

Alle regioner udsender Sundhedsstyrelsens informationspjece til kvinder, der invi- teres til screening for første gang.

### **Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes 1. og 2. rykkerbrev (erindringsbrev) efter hhv. tre og seks måneder**

Alle regioner udsender to rykkerbreve (erindringsbreve) som anbefalet af Sund- hedsstyrelsen.

### **Opportunistiske celleprøver**

Ingen regioner har indført tiltag for at nedsætte antallet af opportunistiske celleprø- ver.

### **Nedsættelse af antallet af uegnede celleprøver**

Region Sjælland udsender årligt information til de praktiserende læger om deres antal af uegnede smear. Flere regioner har indført eller har planer om at indføre væskebaseret teknik, således at antallet af uegnede prøver kan nedsættes (tabel 10.1.2).

**Tabel 10.1.2 Regionernes praksis vedr. anvendelse udstrygningsteknik (UST) eller væskebaseret teknik (VBT) per 1. november 2010**

	UST	VBT	Anvendt VBT teknik
<b>Region Hovedstaden</b>			
Herlev*	X		
Hillerød		X	SurePath
Hvidovre		X	SurePath
<b>Region Midtjylland</b>			
Holstebro		X	SurePath
Randers		X	SurePath
Skiv		X	SurePath
Århus		X	SurePath
<b>Region Nordjylland</b>			
Hjørring	X		
Aalborg	X		
<b>Region Sjælland</b>			
Næstved	X		
Roskilde	X		
Slagelse	X		
<b>Region Syddanmark</b>			
Esbjerg		X	SurePath
Odense		X	ThinPrep
Sønderborg		X	SurePath
Vejle		X	ThinPrep

\* Herlev er overgået til VBT (SurePath) 1. juni 2011

**Tabel 10.1.3 Regionernes praksis vedr. anvendelse af computerassisteret og/eller guidet mikroskopi per 1. november 2010**

	Computer-assisteret teknik anvendes ikke	Computer-assisteret teknik anvendes	Anvendt teknik
<b>Region Hovedstaden</b>			
Herlev		X	FokalPoint og SlideWizard
Hillerød		X	FokalPoint og SlideWizard
Hvidovre		X	FokalPoint og SlideWizard
<b>Region Midtjylland*</b>			
Holstebro		X	FokalPoint og SlideWizard
Randers		X	FokalPoint og SlideWizard
Skive		X	FokalPoint og SlideWizard
Århus		X	FokalPoint og SlideWizard
<b>Region Nordjylland</b>			
Hjørring	X		
Aalborg		X	FokalPoint og SlideWizard
<b>Region Sjælland</b>			
Næstved		X	FokalPoint og SlideWizard
Roskilde**	X		
Slagelse		X	FokalPoint og SlideWizard
<b>Region Syddanmark</b>			
Esbjerg	X		
Odense		X	ThinPrep Imaging System
Sønderborg	X		
Vejle	X		

\* Computerassisteret teknik (FokalPoint) fra hele regionen udføres i Randers

\*\* Det er planlagt at Roskilde skal kobles på systemet i Næstved



### **Landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogrammer for cyto-bioanalytikere og patologer**

Der er ikke etableret et landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogram. Dansk Cytologiforening har etableret et landsdækkende kursus for bioanalytikere og patologer. Flere regioner angiver at have egne uddannelsesprogrammer.

### **Monitorering af falsk negative og falsk positive celleprøver**

Alle regioner monitorerer antallet af falsk negative og falsk positive prøver. De falsk negative prøver monitoreres ved, at man ved fund af svære celleforandringer genbedømmer tidligere negative prøver taget indenfor de seneste fem år hos den samme kvinde. De falsk positive monitoreres ved, at man ved primært fund af HSIL, AIS eller karcinom, og når den efterfølgende histologiske eller cytologiske prøve er negativ, foretager en genbedømmelse af den primære prøve.

### **Klassifikationssystem**

Alle regioner anvender Bethesdaklassifikationen inkl. egnedskriterierne ved håndtering af prøver uden indhold af endocervikale celler.

### **Anvendelse af test for HPV som triage**

Ved udgangen af 2010 anvendes der i alle regioner test for HPV som triage ved ASCUS (tabel 10.1.4)

**Table 10.1.4 Use of supplementary HPV-test 1. november 2010**

	Ingen HPV	Test for HPV	Diagnoser hvor test for HPV anvendes	Anvendt HPV-test
<b>Region Hovedstaden</b>				
Herlev		X	ASCUS + LSIL. Første celleprøve efter kegleoperation	HPV-RNA proofer
Hillerød		X	ASCUS ved 30 år og derover. Første celleprøve efter kegleoperation	HPV-DNA Hybrid Capture 2
Hvidovre		X	ASCUS ved 30 år og derover	HPV-DNA Hybrid Capture 2
<b>Region Midtjylland*</b>				
Holstebro		X	ASCUS og LSIL 6 og 24 mdr. efter kegleoperation	HPV-RNA proofer Linear Array PCR DNA-test. HPV-RNA proofer, hvis HPV-DNA er positiv
Randers		X		
Skive		X		
Århus		X		
<b>Region Nordjylland**</b>				
Hjørring		X	ASCUS + LSIL	HPV-RNA proofer
Aalborg		X		
<b>Region Sjælland</b>				
Næstved		X	ASCUS + LSIL. Første celleprøve og 24 mdr. efter kegleoperation	HPV-RNA proofer
Roskilde		X	ASCUS + LSIL. Første celleprøve efter kegleoperation	HPV-RNA proofer
Slagelse		X	ASCUS + LSIL. Første celleprøve og 24 mdr. efter kegleoperation	HPV-RNA proofer
<b>Region Syddanmark</b>				
Esbjerg ***	X			
Odense		X	ASCUS 30 år og derover	Linear Array PCR DNA test
Sønderborg		X	ASCUS 30 år og derover ASCUS under 30 samt LSIL	Papillo Check  Aptima HPV-RNA assay

Vejle		X	ASCUS 30 år og der- over. ASCUS under 30 samt LSIL Første celleprøve efter kegleoperation	Linear Array PCR HPV-DNA test Aptima HPV-RNA assay
-------	--	---	--	---

\* Alle HPV-test udføres i Randers

\*\* Alle screeningsprøver med supplerende HPV-test undersøges i Aalborg

\*\*\* Esbjerg planlægger at indføre HPV-test i 2011

### **Planer om at indføre test for HPV som primær screeningsmetode**

Ingen regioner har planer om at indføre test for HPV som primær screeningsmetode.

### **Er der taget initiativer, der sikrer, at kvinden får svar fra den rekvirerende læge?**

Region Sjælland angiver, at man fortsat sender svaret direkte til kvinden.

### **Sendes der rykkerliste ved manglende opfølgning?**

Region Hovedstaden (med undtagelse af Herlev), Region Nordjylland, Region Sjælland og Region Syddanmark udsender rykkerlister til de rekvirerende læger. Region Midtjylland gør ikke.

Det forventes, at de enkelte patologi-afdelinger i løbet af 2011 bliver i stand til at udsende edifact-besked til de rekvirerende læger, når en anbefalet opfølgende prøve ikke er registreret i Patobanken til den forventede tid.

### **Indeholder patologisvaret diagnose og rekommandation for opfølgning i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger?**

Alle regioner angiver at patologisvaret indeholder diagnose og rekommandation for opfølgning i henhold til anbefalingerne.

### **Anvendelse af SNOMED-koder for diagnose, evt. supplerende HPV-resultat og rekommandationer for opfølgning som anbefalet**

Alle regioner anvender SNOMED-koder for diagnoser og resultat af test for HPV (hvis indført) og rekommandationer for opfølgning som anbefalet.

## Bilag 2: Skabeloner for invitationsbrev og erindringsbreve

### Invitationsbrev til førstegangsinviterede (23-årige) – forside

Navn  
Adresse  
Postnummer og by

Dato

#### Forebyg livmoderhalskræft

Kære ...

Du er fyldt 23 år og tilbydes derfor en undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen.

Celleforandringer er *ikke* kræft, men forandringerne kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet. Forstadier er heldigvis lette at behandle og helbrede.

Du kan ikke selv mærke, om du har celleforandringer. Derfor tilbyder man i Danmark alle kvinder mellem 23 og 65 år at blive undersøgt regelmæssigt.

Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen. Undersøgelsen foregår hos din praktiserende læge. Bestil tid hos lægen, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Det anbefales, at du også bliver undersøgt, selv om du er blevet vaccineret mod HPV.

Læs mere om undersøgelsen i den vedlagte pjece, som blandt andet besvarer følgende spørgsmål:

- Hvordan foregår undersøgelsen?
- Hvad er celleforandringer og forstadier til livmoderhalskræft?
- Hvordan behandles forstadier?
- Hvad er fordele og ulemper ved undersøgelsen?

På bagsiden af brevet kan du læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen.

Du kan også tale med lægen og læse mere på [www.xxxxxx.dk](http://www.xxxxxx.dk)

Med venlig hilsen

## Skabelon for invitationsbrev til førstegangsinviterede (23-årige) – bagside

### En række spørgsmål og svar

#### **Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?**

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har celleforandringer.

#### **Skal jeg undersøges, hvis jeg er gravid?**

Cellerne i livmoderhalsen ser anderledes ud under en graviditet. Hvis du er gravid, skal du vente med at blive undersøgt til et par måneder efter fødslen.

#### **Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?**

Nogle kvinder mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

#### **Behøver jeg at blive undersøgt, når jeg ikke er ældre, end jeg er?**

Ja. Livmoderhalskræft rammer både yngre og ældre kvinder. Halvdelen af de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 45 år.

#### **Hvordan får jeg svar på prøven?**

Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

#### **Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?**

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynækolog.

#### **Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?**

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de udvikler sig.

#### **Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?**

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

#### **Kan jeg være syg, selv om prøven er normal?**

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne ved screeningen, skal du altid gå til lægen. Det vigtigste symptom på livmoderhalskræft er blødning efter samleje.

#### **Hvad er HPV?**

HPV står for humant papillomvirus og er årsagen til livmoderhalskræft. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, som hver især har et nummer. Mindst 13 af dem kan give livmoderhalskræft. De mest almindelige er HPV 16 og 18, som tilsammen er skyld i 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark.

#### **Skal jeg undersøges, hvis jeg er vaccineret mod HPV?**

Ja, det er vigtigt at få taget en celleprøve, selv om man er vaccineret. Vaccinen dækker ikke alle de typer HPV-virus, som kan være årsag til livmoderhalskræft.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på [www.framelding.dk](http://www.framelding.dk) ved brug af Tast-selv-koden.

## Skabelon for invitationsbrev til 2. gangsinviterede og frem til 59 år – forside

Navn  
Adresse  
Postnummer og by

Dato

### Forebyg livmoderhalskræft

Kære ...

Du tilbydes hermed at blive undersøgt for celleforandringer på livmoderhalsen. Alle kvinder i Danmark mellem 23 og 65 får dette tilbud.

Celleforandringer er ikke kræft. Men de kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet.

Forstadier, der opdages tidligt, er lette at behandle og helbrede. Derfor gælder det om at opdage dem, før de eventuelt udvikler sig til kræft.

Alle kvinder kan få celleforandringer, men du kan ikke selv mærke dem. Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen. Undersøgelsen foregår hos din praktiserende læge. Ring til lægen og bestil tid, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Det anbefales, at du også bliver undersøgt, selv om du er blevet vaccineret mod HPV.

På bagsiden af brevet kan du læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen.

Du kan også tale med lægen og læse mere på [www.xxxxxx.dk](http://www.xxxxxx.dk)

Med venlig hilsen

## Skabelon for invitationsbrev til 2. gangsinviterede og frem til 59 år - bagside

### En række spørgsmål og svar

#### **Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?**

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har celleforandringer.

#### **Da jeg blev undersøgt sidst, var prøven var normal. Behøver jeg allerede blive undersøgt igen?**

Ja. Det gælder om at finde celleforandringerne, inden de bliver til kræft. Derfor er det vigtigt at blive undersøgt regelmæssigt – også selvom sidste prøve var normal.

#### **Skal jeg undersøges, hvis jeg er gravid?**

Cellerne i livmoderhalsen ser anderledes ud under en graviditet. Hvis du er gravid, skal du vente med at blive undersøgt til et par måneder efter fødslen.

#### **Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?**

Nogle kvinder mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

#### **Behøver jeg at blive undersøgt, når jeg ikke er ældre, end jeg er?**

Ja. Livmoderhalskræft rammer både yngre og ældre kvinder. Halvdelen af de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 45 år.

#### **Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?**

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynekolog.

#### **Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?**

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de udvikler sig.

#### **Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?**

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

#### **Kan jeg være syg, selv om prøven er normal?**

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne ved screeningen, skal du altid gå til lægen. Det vigtigste symptom på livmoderhalskræft er blødning efter samleje.

#### **Hvad er HPV?**

HPV står for humant papillomvirus og er årsagen til livmoderhalskræft. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, som hver især har et nummer. Mindst 13 af dem kan give livmoderhalskræft. De mest almindelige er HPV 16 og 18, som tilsammen er skyld i 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark.

**Skal jeg undersøges, hvis jeg er vaccineret mod HPV?**

Ja, det er vigtigt at få taget en celleprøve, selv om man er vaccineret. Vaccinen dækker ikke alle de typer HPV-virus, som kan være årsag til livmoderhalskræft.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på [www.framelding.dk](http://www.framelding.dk) ved brug af Tast-selv-koden.



## Skabelon for invitationsbrev til kvinder 60-64 år – forside

Navn  
Adresse  
Postnummer og by

Dato

### **Forebyg livmoderhalskræft**

Kære ...

Du tilbydes hermed at få foretaget en test for humant papillomvirus (HPV). HPV er årsag til celleforandringer, som kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet.

Alle kvinder i Danmark mellem 60 og 64 år får dette tilbud. Undersøgelsen foregår hos din praktiserende læge.

Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen, som bliver undersøgt for HPV. Hvis der bliver påvist HPV, vil celleprøven også blive undersøgt for celleforandringer.

Kontakt lægen og bestil tid, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

På bagsiden af brevet kan du læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen.

Du kan også tale med lægen og læse mere på [www.xxxxxx.dk](http://www.xxxxxx.dk)

Med venlig hilsen

## Skabelon for invitationsbrev til kvinder 60-64 år – bagside

### En række spørgsmål og svar

#### **Hvad er HPV?**

HPV står for humant papillomvirus og er årsagen til livmoderhalskræft. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, som hver især har et nummer. Mindst 13 af dem kan give livmoderhalskræft. De mest almindelige er HPV 16 og 18, som tilsammen er skyld i 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark.

#### **Hvad er en HPV-test?**

En HPV-test kan vise, om du har en infektion med HPV. Hvis man har en HPV-infektion er der risiko for, at man udvikler celleforandringer. Man tester ikke unge kvinder, da en eventuel HPV-infektion oftest vil være forbigående. Kvinder over 60 år, der har en negativ HPV-test, har med stor sandsynlighed ikke celleforandringer.

#### **Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?**

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har en HPV-infektion, som er årsag til celleforandringer.

#### **Da jeg blev undersøgt sidst, var prøven var normal. Behøver jeg allerede blive undersøgt igen?**

Ja. Det gælder om at finde celleforandringerne, inden de bliver til kræft. Derfor er det vigtigt at blive undersøgt regelmæssigt – også selvom sidste prøve var normal.

#### **Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?**

Nogle kvinder mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

#### **Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?**

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynekolog.

#### **Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?**

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de udvikler sig.

#### **Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?**

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

#### **Kan jeg være syg, selv om prøven er normal?**

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne ved screeningen, skal du altid gå til lægen. Det vigtigste symptom på livmoderhalskræft er blødning efter samleje.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på [www.framelding.dk](http://www.framelding.dk) ved brug af Tast-selv-koden.

## Skabelon for erindringsbrev til kvinder mellem 23 og 59 år - forside

Navn  
Adresse  
Postnummer og by

Dato

### **Undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen**

Kære ...

I Danmark bliver alle kvinder mellem 23 til 65 år tilbudt en undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen. Fra man er 23 til 49 år, får man tilbuddet hvert tredje år. Kvinder mellem 50 og 65 inviteres hvert femte år.

Du modtog tilbuddet for et stykke tid siden, men da du ikke har reageret, skriver vi til dig igen. Du har nemlig stadig mulighed for at blive undersøgt.

#### **Regelmæssig undersøgelse nedsætter din risiko for at få livmoderhalskræft**

Celleforandringer er ikke kræft. Men de kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet. Derfor er det vigtigt at finde og fjerne celleforandringerne, før de eventuelt udvikler sig til kræft.

Hvis du tager imod tilbuddet om at blive undersøgt regelmæssigt, kan du nedsætte din risiko for at få livmoderhalskræft.

Det anbefales, at du også bliver undersøgt, selv om du er blevet vaccineret mod HPV.

#### **Hvis du vil undersøges eller er i tvivl**

Bestil tid hos din praktiserende læge, hvis du gerne vil undersøges. Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Hvis du har spørgsmål eller er i tvivl, kan du på bagsiden af brevet læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen. Du kan også tale med lægen og læse mere på [www.xxxxxx.dk](http://www.xxxxxx.dk)

Venlig hilsen

## Skabelon for erindringsbrev til kvinder mellem 23 og 59 år – bagside

### En række spørgsmål og svar

#### **Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?**

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har celleforandringer.

#### **Da jeg blev undersøgt sidst, var prøven normal. Behøver jeg allerede blive undersøgt igen?**

Ja. Det gælder om at finde celleforandringerne, inden de bliver til kræft. Derfor er det vigtigt at blive undersøgt regelmæssigt – også selvom sidste prøve var normal.

#### **Skal jeg undersøges, hvis jeg er gravid?**

Cellerne i livmoderhalsen ser anderledes ud under en graviditet. Hvis du er gravid, skal du vente med at blive undersøgt til et par måneder efter fødslen.

#### **Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?**

Nogle kvinder mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

#### **Behøver jeg at blive undersøgt, når jeg ikke er ældre, end jeg er?**

Ja. Livmoderhalskræft rammer både yngre og ældre kvinder. Halvdelen af de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 45 år.

#### **Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?**

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynækolog.

#### **Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?**

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de udvikler sig.

#### **Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?**

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

#### **Kan jeg være syg, selv om prøven er normal?**

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne ved screening, skal du altid gå til lægen. Det vigtigste symptom på livmoderhalskræft er blødning efter samleje.

#### **Hvad er HPV?**

HPV står for humant papillomvirus og er årsagen til livmoderhalskræft. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, som hver især har et nummer. Mindst 13 af dem kan give livmoderhalskræft. De mest almindelige er HPV 16 og 18, som tilsammen er skyld i 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark.

#### **Skal jeg undersøges, hvis jeg er vaccineret mod HPV?**

Ja, det er vigtigt at få taget en celleprøve, selv om man er vaccineret. Vaccinen dækker ikke alle de typer HPV-virus, som er årsag til livmoderhalskræft.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på [www.framelding.dk](http://www.framelding.dk) ved brug af Tast-selv-koden.

## Skabelon for erindringsbrev til kvinder mellem 60 og 64 år - forside

Navn  
Adresse  
Postnummer og by

Dato

### Undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen

Kære ...

Du tilbydes hermed at få foretaget en test for humant papillomvirus (HPV). HPV er årsag til celleforandringer, som kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet.

Alle kvinder i Danmark mellem 60 og 64 år får dette tilbud. Undersøgelsen foregår hos din praktiserende læge.

Du modtog tilbuddet for et stykke tid siden, men da du ikke har reageret, skriver vi til dig igen. Du har nemlig stadig mulighed for at blive undersøgt.

#### HPV-test nedsætter din risiko for at få livmoderhalskræft

Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen, som bliver undersøgt for HPV.

Celleforandringer er ikke kræft. Men de kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet. Derfor er det vigtigt at finde og fjerne celleforandringerne, før de eventuelt udvikler sig til kræft.

Hvis du tager imod tilbuddet om at få foretaget en HPV-test, kan du nedsætte din risiko for at få livmoderhalskræft.

#### Hvis du vil undersøges eller er i tvivl

Bestil tid hos din læge, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Hvis du har spørgsmål eller er i tvivl, kan du på bagsiden af brevet læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen. Du kan også tale med lægen og læse mere på [www.xxxxxx.dk](http://www.xxxxxx.dk)

Venlig hilsen

## Skabelon for erindringsbrev til kvinder mellem 60 og 64 år – bagside

### En række spørgsmål og svar

#### **Hvad er HPV?**

HPV står for humant papillomvirus og er årsagen til livmoderhalskræft. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, som hver især har et nummer. Mindst 13 af dem kan give livmoderhalskræft. De mest almindelige er HPV 16 og 18, som tilsammen er skyld i 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark.

#### **Hvad er en HPV-test?**

En HPV-test kan vise, om du har en infektion med HPV (human papillomavirus). Hvis man har en HPV-infektion er der risiko for, at man udvikler celleforandringer. Man tester ikke unge kvinder, da en eventuel HPV-infektion oftest vil være forbigående. Kvinder over 60 år, der har en negativ HPV-test, har med stor sandsynlighed ikke celleforandringer.

#### **Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?**

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har celleforandringer.

#### **Da jeg blev undersøgt sidst, var celleprøven var normal. Behøver jeg allerede blive undersøgt igen?**

Ja. Det gælder om at finde celleforandringerne, inden de bliver til kræft. Derfor er det vigtigt at blive undersøgt regelmæssigt – også selvom sidste celleprøve var normal.

#### **Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?**

Nogle kvinder mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

#### **Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?**

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynekolog.

#### **Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?**

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de eventuelt udvikler sig.

#### **Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?**

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

#### **Kan jeg være syg, selv om celleprøven er normal?**

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne ved screening, skal du altid gå til lægen. Det vigtigste symptom på livmoderhalskræft er blødning efter samleje.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på [www.framelding.dk](http://www.framelding.dk) ved brug af Tast-selv-koden.

## Bilag 3: Beregning af sensitivitet og specificitet

Når man skal vurdere den kliniske effektivitet af en test, så gøres det ofte ved at bestemme testens diagnostiske sensitivitet og specificitet eller testens positive prædiktive værdi og negative prædiktive værdi:

Den diagnostiske sensitivitet udregnes som antallet af sandt positive testresultater divideret med det totale antal syge (summen af sandt positive testresultater og falsk negative testresultater): Sensitivitet:  $a/a+c$ .

Den diagnostiske specificitet udregnes som antallet af sandt negative testresultater divideret med det totale antal raske (summen af sandt negative testresultater og falsk positive testresultater): Specificitet:  $d/b+d$ .

Den positive prædiktive værdi udregnes som antallet af sandt positive testresultater divideret med det totale antal positive test (summen af sandt positive testresultater og falsk positive testresultater): PPV:  $a/a+b$ .

Den negative prædiktive værdi udregnes som antallet af sandt negative testresultater divideret med det totale antal negative test (summen af sandt negative testresultater og falsk negative testresultater): NPV:  $d/c+d$ .

**Tabel 10.3.1. Tabel for sammenhæng mellem testresultater og sygdom**

Testresultat	Status for sygdom		
	Syg	Rask	
Positivt	Sandt positive (a)	Falsk positive (b)	Totalt positive test (a+b)
Negativt	Falsk negative (c)	Sandt negative (d)	Totalt negative test (c+d)
	Totalt syge (a+c)	Totalt raske (b+d)	Samlet antal

Som indikatorer for diagnostisk kvalitet har man i screeningen for livmoderhalskræft valgt at anvende den diagnostiske sensitivitet og specificitet for den valgte test (cytologitest eller test for HPV), da disse to parametre siger mest om screenings værdi.

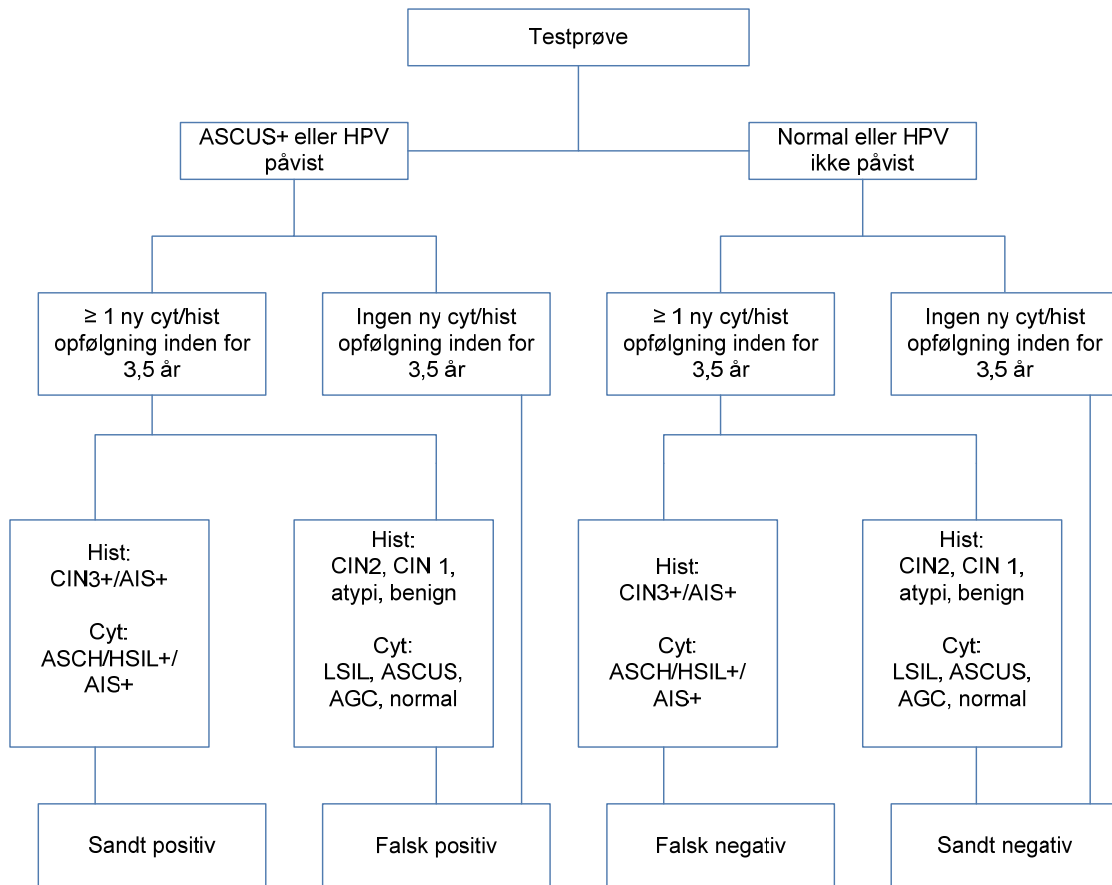
Sensitiviteten og specificitet kan ikke måles direkte, fordi man ikke i screeningsprogrammet genundersøger kvinder med negative celleprøver, hvorfor negative testresultater ikke kan opsplittes i de sandt negative og de falsk negative.

For alligevel at kunne udregne et mål for sensitiviteten kan der gøres følgende tilnærmelser: 1) Der foretages beregninger for både histologisk og cytologisk opfølgning inden for de efterfølgende 3½ år (det vil sige at den næste screeningsprøve også kan være en opfølgende prøve) og 2) hvis der ikke er en opfølgende celle- eller vævsprøve inden for 3,5 år betragtes opfølgningen på samme måde som en normal opfølgende prøve.

Den udløsende celleprøve regnes for positiv, hvis der stilles diagnosen ASCUS+, men den udløsende test for HPV regnes for positiv, hvis højrisiko HPV er påvist. Den opfølgende vævsprøve regnes for positiv, hvis der stilles diagnosen karcinom, CIN 3 eller adenocarcinoma in situ. Den opfølgende celleprøve regnes for positiv,

hvis der stilles diagnosen ASCH, HSIL+ eller AIS+. Negative vævs- og celleprøver er prøver, som ikke har positive diagnoser (se flowdiagram i fig. 10.3.1). Uegnede prøver indgår ikke i beregningerne.

**Fig 10.3.1 Flowdiagram, der viser beregningen af sandt og falsk positive og negative prøver**





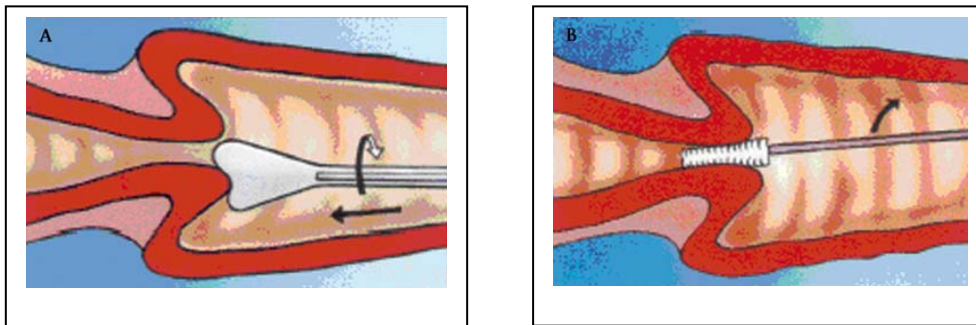
## Bilag 4: Prøvetagningsteknikker

Prøvetagningen kan foretages med plastikspatel og cytobørste eller med kombibørste (1). Inden prøvetagning fra livmoderhalsen anbefales forsigtig aftørring af portio for at fjerne evt. slimprop, udflåd og debris. Resultatet påvirkes ikke af sparsom brug af vandig eksplorationscreme, forudsat at berøring af portio undgås.

### Prøvetagning med plastikspatel og cytobørste

Prøvetagningen udføres med spatel (A) fra ectocervix og cytobørste (B) fra endocervix for at sikre, at cellematerialet stammer fra transformationszonen. Spatlen drejes 360° rundt samtidig med, at den trykkes fast mod portio for at sikre god kontakt. Lad materialet forblive på spatlen, indtil cytobørsten har været anvendt. Cytobørsten indføres i orificium externum, således at de nederste børstehår stadig er synlige, hvorefter børsten roteres 360°, således at hele transformationszonen er repræsenteret (figur 10.4.1).

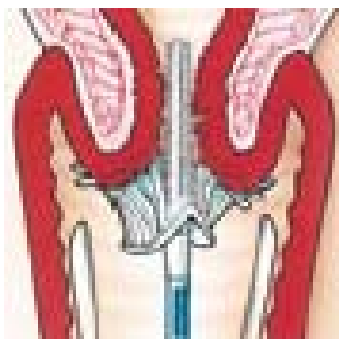
**Figur 10.4.1** Prøvetagning med plastikspatel og cytobørste



### Prøvetagning med kombibørste

Prøvetagning med kombibørste kan erstatte spatel og cytobørste. Spidsen af børsten indføres i orificium externum, og børsten roteres med et let tryk to fulde omgange med uret (figur 10.4.2).

**Figur 10.4.2** Prøvetagning med kombibørste



## Bilag 5: Præpareringsteknikker

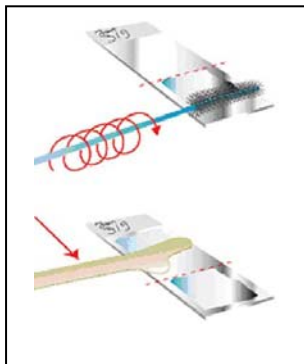
Til præparering af materiale fra livmoderhalsen findes flere teknikker – den konventionelle udstrygningsteknik (UST) samt to væskebaserede teknikker (VBT) Thinprep-teknik/ Hologic og SurePath-teknik/Becton Dickinson (BD). Arbejdsgruppen anbefaler væskebaseret teknik, men udstrygningsteknikken er også beskrevet, da ikke alle regioner er overgået til væskebaseret teknik.

### Udstrygningsteknik

Materialet fra cytobørste og spatel udrulles og udstryges med en blød bevægelse i et tyndt lag på hver sin halvdel af prøveglasset (figur 10.5.1). Af hensyn til automatisk aflæsning af celleprøven er det vigtigt, at de to udstrygninger er sammenhængende. Præparatet fikseres straks i løbet af få sekunder, da cellerne ellers vil udtørre. Tørre cellerne ud, er prøven vanskelig at bedømme, hvilket i nogle tilfælde vil medføre, at prøven bliver uegnet til mikroskopi. Ved fiksering med spraybaseret fiksativ holdes glasset i ca. 20 cm's afstand fra sprayflasken.

Hvis kombibørsten anvendes udstryges materiale på lignende måde i et tyndt lag. Det er også her af afgørende betydning, at fikseringen sker straks i løbet af få sekunder.

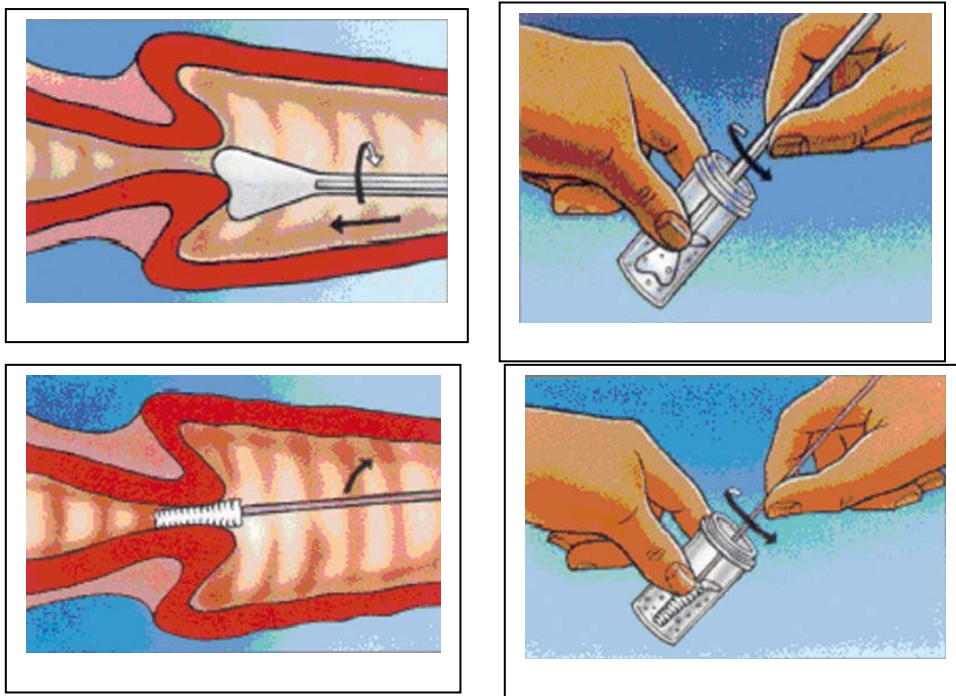
**Figur 10.5.1 Udstrygningsteknik**



### Væskebaseret teknik

Ved Thinprep/ Hologic-teknikken tages celleprøven med plastikspatel og cytobørste. Der udstryges ikke på glas, men cellematerialet ”afrystes” i beholder med metanolbaseret fikseringsvæske (figur 10.5.2).

**Figur 10.5.2 Væskebaseret Thinprep/ Hologic teknik**



Ved SurePath (BD)/ PrepStain teknikken tages celleprøven med en kombibørste. Der udstryges ikke på glas, men børstehovedet anbringes straks i beholderen med ethanolbaseret fikseringsvæske. Børstehovedet adskilles fra håndtaget ved at trykke tommelfingeren mod ryggen af børsten (figur 10.5.3).

**Figur 10.5.3 Væskebaseret SurePath-teknik(BD)**



## **Fordele og ulemper ved forskellige præpareringsteknikker**

Fordele og ulemper ved præpareringsmetoderne UST og VBT (BD/SurePath og Hologic/ThinPrep) i forhold til teknologi og økonomi (2,3) er gennemgået nedenfor.

### **Udstrygningsteknik**

Fordele

- Billige utensilier
- Guidet mikroskopi er FDA godkendt til besvarelse (uden manuel mikroskopi) af 25 % af alle prøver taget i screeningsprogrammet. I de resterende 75 % markeres 15 punkter (se bilag 6)

Ulemper

- Varierende prøve kvalitet
- Intet restmateriale, dog kan restmateriale fra plastikspatel og cytobørste fremsendes i beholder. Kræver ekstra nummerering
- Tidskrævende (dyr) manuel mikroskopi

### **Væskebaseret teknik fra SurePath/BD**

Fordele

- Optimal prøve kvalitet
- Restmateriale kan anvendes til andre undersøgelser som fx test for HPV
- Guidet mikroskopi er FDA godkendt til mikroskopi af alle prøver, idet der markeres 10 punkter (se bilag 6)
- Hurtig (billig) mikroskopi
- Få uegnede (4)

Ulemper

- Dyr utensilier
- Manuel tidskrævende præparation med to gange centrifugering inden automatiseret præparation og fævning
- Metoden er ikke godkendt til automatisk mikroskopi, hvor prøver besvares uden manuel mikroskopi

### **Væskebaseret teknik fra ThinPrep/Hologic**

Fordele

- Optimal prøve kvalitet
- Kræver ikke yderligere håndtering i laboratoriet som fx centrifugering inden automatiseret præparation og farvning eller før test for HPV
- Restmateriale kan anvendes til andre undersøgelser som fx test for HPV
- Guidet mikroskopi FDA godkendt til mikroskopi af alle prøver, idet der markeres 22 punkter (se bilag 6)
- Hurtig (billig) mikroskopi
- Relativt få uegnede

Ulemper

- Dyr utensilier.
- Metoden er ikke godkendt til automatisk mikroskopi, hvor prøver besvares uden manuel mikroskopi

## Bilag 6: Automatiseret screening (computerassisteret mikroskopi)

FocalPoint GS Imaging System (BD Diagnostics) og ThinPrep Imaging System (Hologic) er de to teknikker for computerassisteret og guidet mikroskopi, der anvendes i Danmark. Begge systemer virker ved at scanne præparaterne og automatisk markere udvalgte synsfelter, som lagres i en database ved hjælp af x- og y-koordinater. Et mikroskop evt. som et satellit-review-mikroskop placeret i et andet laboratorium forbundet til databasen fører automatisk cytobioanalytikeren gennem de synsfelter, som repræsenterer prøvens mest afvigende celleforandringer. Alle celleprøver med mistanke om abnorme celler mikroskoperes fuldt ud.

### **FocalPoint GS Imaging System**

FocalPoint GS Imaging System er FDA godkendt til at scanne celleprøver både ved UST og VBT. For UST er systemet FDA godkendt i 1998 (5) til rutine prøver (ikke kontrolprøver) hvor højst 25 pct. af celleprøverne kan besvares/arkiveres automatisk, dvs direkte som normale uden manuel mikroskopi. De resterende prøver markeres med 15 synsfelter, som præsenteres i prioriteret rækkefølge. Findes der afvigende celler i præparatet skal mindst én være vist ved mindst ét af synsfelterne.

Systemet er i 2008 blevet FDA godkendt til VBT. Alle prøver såvel rutineprøver som kontrolprøver får markeret 10 punkter. Findes der afvigende celler i præparatet skal mindst én være vist ved mindst ét af synsfelterne. Ingen prøver besvares automatisk uden forudgående guidet mikroskopi.

### **ThinPrep Imaging System**

ThinPrep Imaging System er FDA godkendt i 2003 til at scanne VBT celleprøver. I hver celleprøve markeres 22 felter. Findes der afvigende celler i præparatet skal mindst én være vist ved mindst ét af synsfelterne. Ingen prøver besvares automatisk uden forudgående guidet mikroskopi.

## Bilag 7: Bethesda-klassifikation

Bethesda-klassifikationen er et internationalt anerkendt klassifikationssystem til celleprøver fra livmoderhalsen fra 1991, revideret i 2001 (6,7) 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 (8,9).

### 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 (10,11,12,13). Betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver set i relation til påvisning af forandringer i endocervikalt cylinderepitel er uafklaret (14).

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 væskebaseret cytologi (VBT)
- Mindst 25 pct. af pladeepitelcellerne skal kunne vurderes og må ikke være dækket af fx blod, leukocytter 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 kernecytoplasmratio og kernestrukturforandringer med hyperkromasi.

### **SCC (Squamous cell carcinoma)**

Diagnosen SCC, på dansk planocellulært karcinom (en invasiv epitelial neoplasi), 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 makronukleoler.

### **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 kerneforstørrelse, 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 endometriet.

**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 subclassificeres.



## Bilag 8: SNOMED-kodning

Celleprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter Bethesda-klassifikationen 2001 og vævsprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter CIN-klassifikationen (WHO).

Nedenfor ses en oversigt over obligatoriske topografi- (T), morfologi- (M), procedure- (P), funktions- (F) og moderator- (Æ)-koder.

**Tabel 10.8.1 T-koder**

Kode	Kodetekst
T8X210	Cytologi, vagina
T8X310	Cytologi, cervix
T8X320 <sup>1</sup>	Cytologi, endocervix

<sup>1</sup> Koden anvendes fx i de tilfælde, hvor cervixcytologi erstatter skrab fra cervix

**Tabel 10.8.2 M-koder for normale celler<sup>2</sup>**

Kode	Kodetekst
M00120	Normale celler
M00121	Normale celler, ingen endocervikale eller metaplastiske celler
M00122	Normale celler, 50-75 pct. af epitelcellerne kan ikke vurderes

<sup>2</sup>Der kan tilføjes supplerende koder

**Tabel 10.8.3 M-koder for abnorme celler<sup>3</sup>**

Kode	Kodetekst
M67010	ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
M67014	ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
M67016	LSIL - let grad af pladeepitelforandring
M67017	HSIL - svær grad af pladeepitelforandring
M67020	AGC - atypiske cylinderepitelceller
M80013 <sup>4</sup>	Maligne tumorceller
M80103 <sup>4</sup>	Karcinom
M80703	Planocellulært karcinom
M81402	Adenokarcinom in situ
M81403 <sup>4</sup>	Adenokarcinom

<sup>3</sup> Der kan tilføjes supplerende koder

<sup>4</sup>Tilføj om muligt en af koderne ÆF4720 Primært udgangspunkt i cervix eller ÆF4730 Primært udgangspunkt i corpus uteri

**Tabel 10.8.4 M-koder for uegnet materiale**

Kode	Kodetekst
M09010 <sup>5</sup>	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
M0901H	uegnet test for high risk humant papillomvirus

<sup>5</sup> Det anbefales altid at supplere med en kode for årsag til uegnethed, se supplerende koder

**Tabel 10.8..5 Supplerende koder**

<b>Gruppe</b>	<b>Kode og kodetekst</b>
<b>Materialet gået tabt</b>	M09070: intet materiale identificeret M09100: intet materiale modtaget M09140: glasset knust ved modtagelsen M09150: materialet gået tabt under præparationen
<b>For lidt materiale</b>	M09000: for lidt materiale til diagnostisk vurdering M09018: materiale med for få pladeepitelceller M09019: materialet med for få endocervikale celler
<b>Inflammation/ autolyse/blødning</b>	M09015: blodigt materiale M09017: materiale med kraftig bakterieflora M40000: inflammation M54310: autolyse M69780: inflammationsbetinget celleforandring
<b>Teknisk dårligt</b>	M09016: materiale af teknisk dårlig kvalitet M30610: eksplorationscreme
<b>Benigne/reaktive forandringer</b>	M01111: uspecifik reaktiv forandring M02561: abnorm forekomst af normale celler (fx endometrieceller) M11600: stråleforandring M11610: kemoterapiforandring M58000: atrofi M72600: hyperkeratose M74030: parakeratose
<b>Andet</b>	ÆYYY70: utilstrækkelige kliniske oplysninger

**Tabel 10.8.6 Æ-koder for opfølgning og framelding**

<b>Kode</b>	<b>Kodetekst</b>
<b>ÆAA001</b>	Cytologisk kontrol om 3 måneder tilrådes
<b>ÆAA004</b>	Cytologisk kontrol om 6 måneder tilrådes
<b>ÆAA011</b>	Inviteres til screening om 3 år
<b>ÆAA018</b>	Cytologisk kontrol om 1 år tilrådes
<b>ÆAA030</b>	Frameldes screening for livmoderhalskræft <sup>6</sup>
<b>ÆAA0X1</b>	Cytologisk kontrol om 3 måneder efter lokal østrogenbehandling tilrådes
<b>ÆAA0X5</b>	Inviteres til screening om 5 år
<b>ÆAAX15</b>	Gynækologisk specialundersøgelse inden for 3 måneder tilrådes
<b>ÆAA0Y0</b>	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 3 måneder tilrådes
<b>ÆAA0Y2</b>	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 6 måneder tilrådes
<b>ÆAA0Y3</b>	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 12 måneder tilrådes

<sup>6</sup>Koden anvendes ved alle former for framelding, som fx total hysterektomi af benigne årsager eller anden type af kræft end livmoderhalskræft (eller forstadier). Koden tilføjes det histologipræparat, som udløser frameldingen. Ved resektion af collum uteri skal kvinden ikke frameldes screeningen, idet der er mulighed for tilbagebleven transformationszone højt i endocervikalkanalen

**Tabel 10.8.7 M-koder hvis der kun er foretaget en test for HPV**

Kode	Kodetekst
M09360	Mikroskopi ikke indiceret

**Tabel 10.8.8 P-koder for cytologisk teknik**

Kode	Kodetekst
P31100	Cytologisk screening, bioanalytiker
P31111	Udstrygningsteknik
P31112	Cytologisk screening, automatiseret
P31113	Cytologisk screening, guided punktscreening
P31115	Væskebaseret teknik
P31210	Cytologisk præparation efter centrifugering
P31230	Cytologisk præparation med filtermetode

**Tabel 10.8.9 P- og F-koder for HPV teknik<sup>7</sup>**

Kode	Kodetekst
P33520	DNA analyse
P33750	Hybrid capture 2 test for humant papillom virus
P33760	In situ hybridisering
P33B30	Polymerase kædereaktion (PCR) analyse
P33B35	Polymerase kædereaktion, RNA analyse (RNA-PCR)
P33B36	Polymerase kædereaktion, DNA analyse (DNA-PCR)
FY5005	High risk humant papillomvirus ikke påvist
FY5006	High risk humant papillomvirus påvist

<sup>7</sup>Det anbefales, at påviste høj-risiko HPV type(r) kodes

**Tabel 10.8.10 Æ-koder for højrisiko HPV typer<sup>8</sup>**

Kode	Kodetekst
Æ33416	Humant papillomvirus type 16
Æ33418	Humant papillomvirus type 18
Æ33431	Humant papillomvirus type 31
Æ33433	Humant papillomvirus type 33
Æ33435	Humant papillomvirus type 35
Æ33439	Humant papillomvirus type 39
Æ33445	Humant papillomvirus type 45
Æ33451	Humant papillomvirus type 51
Æ33452	Humant papillomvirus type 52
Æ33456	Humant papillomvirus type 56
Æ33458	Humant papillomvirus type 58
Æ33459	Humant papillomvirus type 59
Æ33466	Humant papillomvirus type 66
Æ33468	Humant papillomvirus type 68

<sup>8</sup>Det anbefales altid at kode påviste højrisiko HPV typer

Efter genbedømmelse af celleprøver i forbindelse med sikring af diagnostisk kvalitet tilføjes nedenstående P-kode og én af Æ-koderne som supplement til prøvens oprindelige koder. Genbedømmelsesdiagnosen kodes ikke. Ved genbedømmelse af celle- og vævsprøver i forbindelse med audit ved nydiagnosticeret kræft tilføjes P-kode for audit på den histologiske prøve med kræftdiagnosen.

**Tabel 10.8.11 P- og Æ-koder ved genbedømmelse af celleprøver**

Koder	Kodetekst
P30700	Revision af præparat fra egen patologisk-anatomisk afd.
ÆD2031	Diagnose opretholdt
ÆD2032	Diagnose ændret
P30760	Audit

**Histologikoder**

Vævsprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter CIN klassifikationen (cervikal intraepitelial neoplas).

Nedenfor ses en oversigt over obligatoriske topografi- (T) og morfologikoder (M).

**Tabel 10.8.12 T-koder hvis transformationszonen er repræsenteret**

Koder	Kodetekst
T83010	Cervix uteri slimhinde
T83110	Portioslimhinde
T83700	Kollumstump
T83701	Konus
T83000	Cervix uteri
T82000	Uterus

**Tabel 10.8.13 T-koder hvis transformationszonen ikke er repræsenteret trods dybere skæring**

Koder	Kodetekst
T83100	Portio vaginalis uteri (exocervix) <sup>9</sup>
T83120	Exocervix slimhinde <sup>10</sup>
T83320	Endocervikal slimhinde
T83300	Endocervix

<sup>9</sup> Anvendes ved resektion af exocervix

<sup>10</sup> Anvendes ved biopsi af exocervix

**Tabel 10.8.14 M-koder til forstadier til livmoderhalskræft**

Koder	Kodetekst
M74AK9	CIN I
M74BK9	CIN II
M807A2	CIN III
M81402	Adenokarcinom in situ

**Tabel 10.8.15 M-koder til HPVforandringer**

Koder	Kodetekst
M76700	Kondylom
M76701	Fladt kondylom
M76720	Akuminat kondylom

**Tabel 10.8.16 M-koder til livmoderhalskræft<sup>11, 12</sup>**

<b>Koder</b>	<b>Kodetekst</b>
<b>M80513</b>	Verrukøst planocellulært karcinom
<b>M80523</b>	Papillært planocellulært karcinom
<b>M80703</b>	Planocellulært karcinom
<b>M80763</b>	Mikroinvasivt planocellulært karcinom
<b>M81403</b>	Adenokarcinom
<b>M81433</b>	Superficielt voksende adenokarcinom
<b>M83103</b>	Clear cell adenokarcinom
<b>M83803</b>	Endometrioidt adenokarcinom
<b>M84413</b>	Serøst adenokarcinom
<b>M84803</b>	Mucinøst adenokarcinom
<b>M85603</b>	Adenoskvamøst karcinom

<sup>11</sup>Udvalgte diagnoser. Den komplette liste kan ses på [www.patobank.dk/snomed](http://www.patobank.dk/snomed)

<sup>12</sup>Tilføj om muligt en af koderne: ÆF4720 Primært udgangspunkt i cervix eller ÆF4730 Primært udgangspunkt i corpus uteri (tabel 10.8.17).

**Tabel 10.8.17 Supplerende Æ-koder ved livmoderhalskræft**

<b>Koder</b>	<b>Kodetekst</b>
<b>ÆF4720</b>	Primært udgangspunkt i cervix uteri
<b>ÆF4730</b>	Primært udgangspunkt i corpus uteri

**Tabel 10.8.18 M-koder for forhold vedrørende resektionsrande**

<b>Koder</b>	<b>Kodetekst</b>
<b>M09400</b>	Frie resektionsrande
<b>M09401</b>	Resektionsrande ikke frie
<b>M09402</b>	Resektionsrand kan ikke vurderes
<b>M09413</b>	Endocervikale rand fri
<b>M09414</b>	Endocervikale rand ikke fri
<b>M09415</b>	Endocervikale rand kan ikke vurderes
<b>M09416</b>	Vaginale resektionsrand fri
<b>M09417</b>	Vaginale resektionsrand ikke fri
<b>M09418</b>	Vaginale resektionsrand kan ikke vurderes

## Bilag 9: Test for HPV

### **Test til påvisning af HPV**

Der er udviklet mange forskellige metoder til påvisning af HPV-DNA og HPV-RNA. De store randomiserede undersøgelser er hovedsageligt gennemført med to test udviklet til påvisning af HPV-DNA fra 13 til 14 højrisiko typer. Den ene HC2 testen (15) er godkendt af FDA, den anden test er en PCR reaktion, der er baseret på amplifikation af DNA med generelle primere oftest Gp5+/Gp6+ (16) eller MY09/11 (17). Ingen af disse test identificerer den/de aktuelle HPV typer.

Udover de to omtalte metoder findes der en række andre metoder til påvisning af HPV nucleinsyre samt flere detektionsmetoder til typning af HPV. I de Europæiske retningslinjer, 2. udgave fra 2008 findes en detaljeret gennemgang af disse metoder med henvisning til fordele og ulemper for de individuelle tests. En oversigt ses nedenfor med en kort gennemgang af principperne i de forskellige tilgængelige metoder. Dertil kommer yderligere to FDA godkendte HPV-test Cervista<sup>TM</sup> og Cobas 4800.

### **HPV-DNA baserede tests, der kan bruges uden typebestemmelse.**

#### ***Hybrid capture 2 (HC2)***

Denne metode er baseret på påvisning af HPV-DNA ved hybridisering af en generel RNA probe til det i patientprøven forekomne HPV-DNA, en test der er kommercielt tilgængelig (Digene Corp., Gaithersburg, Maryland, USA). Hybriden påvises ved binding af DNA/RNA hybrid specifikke antistoffer koblet til et enzym, hvilket tillader en let og kvantitativ detektion af HPV-DNA, uden at dette først er amplificeret. Metoden tillader påvisning af 13 højrisiko HPV typer: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 og 68 (18). Der findes en alternativ detektionsblanding, der tillader påvisning af lavrisiko typerne HPV6, 11, 42, 43 og 44. Metoden er godkendt til screening for livmoderhalskræft i kombination med cytologi (uden at der ved HPV screening typebestemmes).

#### ***Cervista<sup>TM</sup> HPV HR***

Denne metode er godkendt af FDA i marts 2009 og er baseret på Invader teknologi (Hologic<sup>TM</sup>, Madison, USA) (19). Detektionen er baseret på en signal amplifikationsmetode, hvor ”invader” oligonucleotid og en probe oligonucleotid begge hybridiserer til DNA target. Et enzym kan kløve proben. Den frigivne 5’ ende af proben binder til et FRET system, der afgiver en målelig fluorescens. Metoden kan påvise de samme 13 typer som HC2 plus HPV66. Metoden er også udviklet til at typebestemme HPV16 og 18. Metoden er udviklet til anvendelse på ”ThinPrep<sup>R</sup>” prøver.

#### ***PCR amplifikation med generelle primere Gp5+/Gp6+***

Metoden er udviklet til påvisning af HPV-DNA amplificeret fra L1 genet (150 bp stort fragment) og den har en høj sensitivitet og specificitet for påvisning af ”high grade CIN” (CIN3) (16). Ved anvendelse af digoxigenin mærket PCR probe og enzymkoblet streptavidin er assayet velegnet til anvendelse på et stort prøvemateriale. Testen kan påvise højrisiko typerne HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 samt lavrisiko typerne HPV6, 11, 40, 42, 43 og 44 (uden at prøven nødvendigvis typebestemmes).

#### ***PCR amplifikation med generelle primere My09/011***

Metoden er baseret på samme princip som den beskrevet ovenfor, men primerne amplificerer et større fragment af L1 genet (450 bp). Detektionsmetoden er baseret

på anvendelsen af biotynlerede primere. Den tillader identifikation af højrisiko typerne HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68 (ME180), MM4 (W13B), MM7 (P291), og MM9 (P238A) og af lavrisiko typerne HPV 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66, og MM8 (P155) (20) (uden at prøven nødvendigvis typebestemmes).

#### ***PCR amplifikation med SPF10 primere***

Metoden anvender et primersæt, der amplificerer et 65 bp fragment i L1 genet fra et stort antal HPV typer (21). Anvendelse til typning se nedenfor.

#### ***Amplicolor HPV-PCR amplifikation***

Metoden amplificerer et 170 bp fragment fra L1 genet og tillader påvisning af de samme 13 HPV typer, som påvises med HC2 testen. Den er kommercielt tilgængelig (Roche Molecular Diagnostics).

#### **HPV-DNA baserede screenings tests der bruges med efterfølgende typebestemmelse**

##### ***Inno-Lipa testen.***

Inno-Lipa testen (Innogenetics, Gent, Belgien) er baseret på SPF10 PCR amplifikation efterfulgt af en hybridisering af det amplificerede DNA til typespecifikke, membranbundne HPV prober (21). Metoden tillader identifikation af 25 HPV typer: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 og 74.

##### ***Linear array HPV genotypning***

Linear array HPV genotypning er en lignende test, som også er kommercielt tilgængelig (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA), men baseret på PCR amplifikation med My09/11 (17, 20). Denne test tillader identifikation af 31 HPV typer: HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89, IS39 og CP108.

##### ***Cobas HPV Test genotypning***

Cobas HPV Test er en screeningstest baseret på amplifikation af DNA med en PCR reaktion efterfulgt af nuclein syre hybridisering, der tillader identifikation af 14 højrisiko HPV typer i en analyse. Testen identificerer specielt typerne HPV16 and HPV18 men tillader også identifikation af typerne HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Testen er kommercielt tilgængelig (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).

##### ***PapilloCheck<sup>R</sup> HPV screening og Clinical Arrays HPV<sup>R</sup>***

Der er to metoder på markedet, der anvender arrays til typebestemmelse: PapilloCheck<sup>R</sup> HPV screening (Greiner-Bio-One, Frickenhausen, Tyskland) og Clinical Arrays HPV<sup>R</sup> (Genomica, Coslada-Madrid, Spanien).

PapilloCheck<sup>R</sup> HPV screening er baseret på amplifikation af HPV-DNA med primere i E1 genet og efterfølgende hybridisering til microchips indeholdende oligonukleotid prober. Metoden tillader identifikation af 24 HPV typer: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 og 82.

Clinical Arrays HPV<sup>R</sup> testen er baseret på amplifikation af et 450 bp fragment af L1 genet og kan udover de ovenfor nævnte 24 typer også identificere HPV62, 71, 83, 84, 85 og 89.

##### ***Luminex multiplex assay***

Metoden er baseret på amplifikation af HPV-DNA med Gp5+/6+ eller My09/11 primere og efterfølgende detektion med oligonucleotid prober bundet til polystyren kugler.

Alle array-baserede test er velegnede til *high throughput* analyser.

### **HPV-RNA baserede tests**

#### ***NASBA***

Metoden er en kommerciel test (PreTect HPV-Proof, NorChipA/S, Kokkastua, Norge) baseret på RT-PCR, hvor mRNA transcriberes til cDNA, som efterfølgende amplificeres. Metoden er udviklet til at påvise transkripter fra E6 og E7 generne, som efter integration i kromosomalt DNA forbliver aktive. Metoden kan kun anvendes til at påvise aktiv infektion, ikke persisterende infektion før integration og ikke en hvilende, inaktiv infektion. Testen er i øjeblikket kun udviklet til brug for infektion med HPV16, 18, 31, 33 og 45 (22).

#### ***Aptima<sup>R</sup>HPV testen***

Aptima<sup>R</sup>HPV assay er baseret på ”capture” af HPV type specifikt mRNA fra samples indsamlet til liquid based cytology. mRNA kopieres til cDNA som transcriberes til multiple kopier af mRNA som identificeres ved chemiluninescence (23). Metoden er kommercielt til rådighed (Gen-Probe, Inc., Molecular Light Technology, Cardiff, Wales) og tillader påvisning af RNA fra 14 high-risk HPV typer: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68.

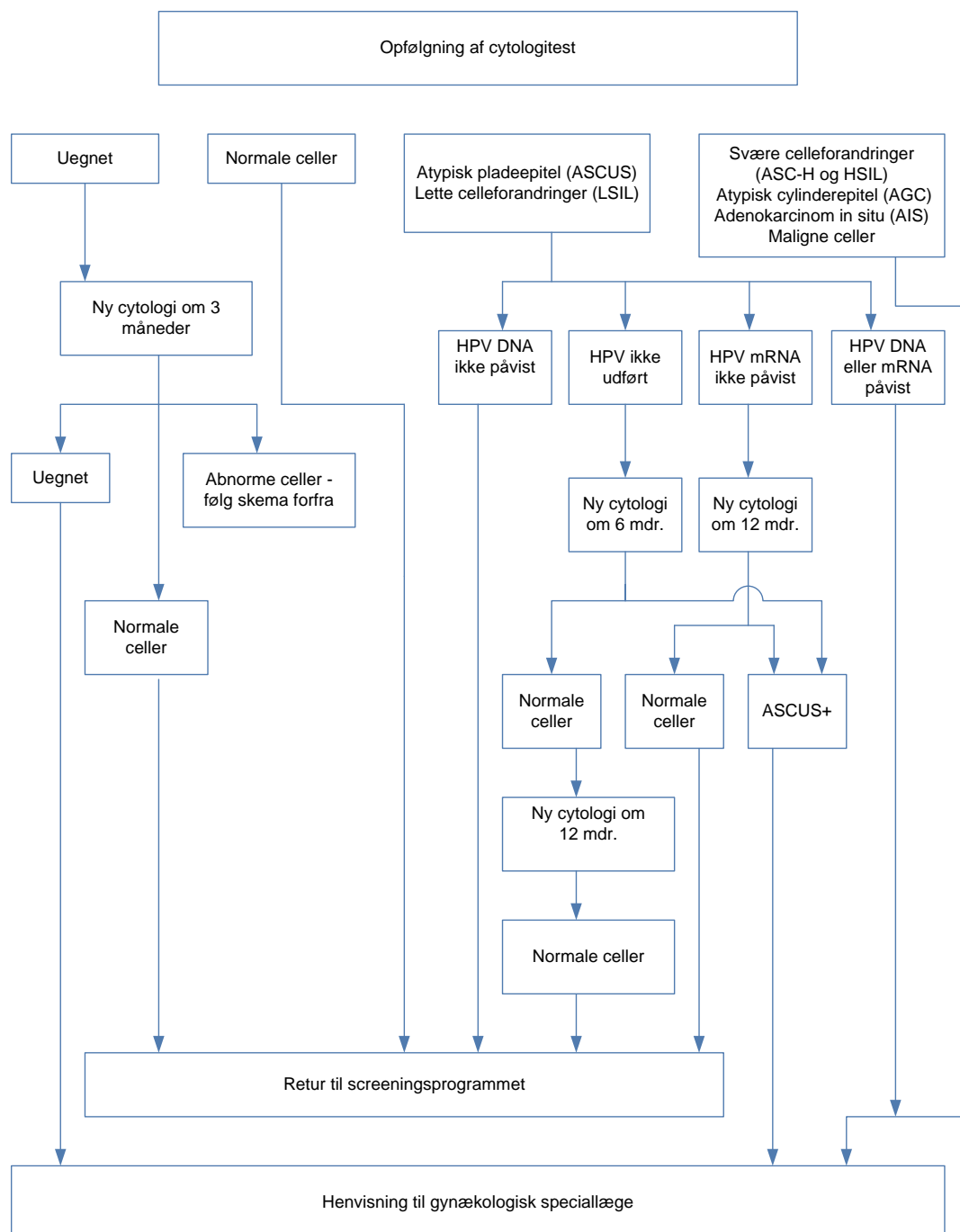


## Bilag 10: Flowdiagrammer for opfølgning

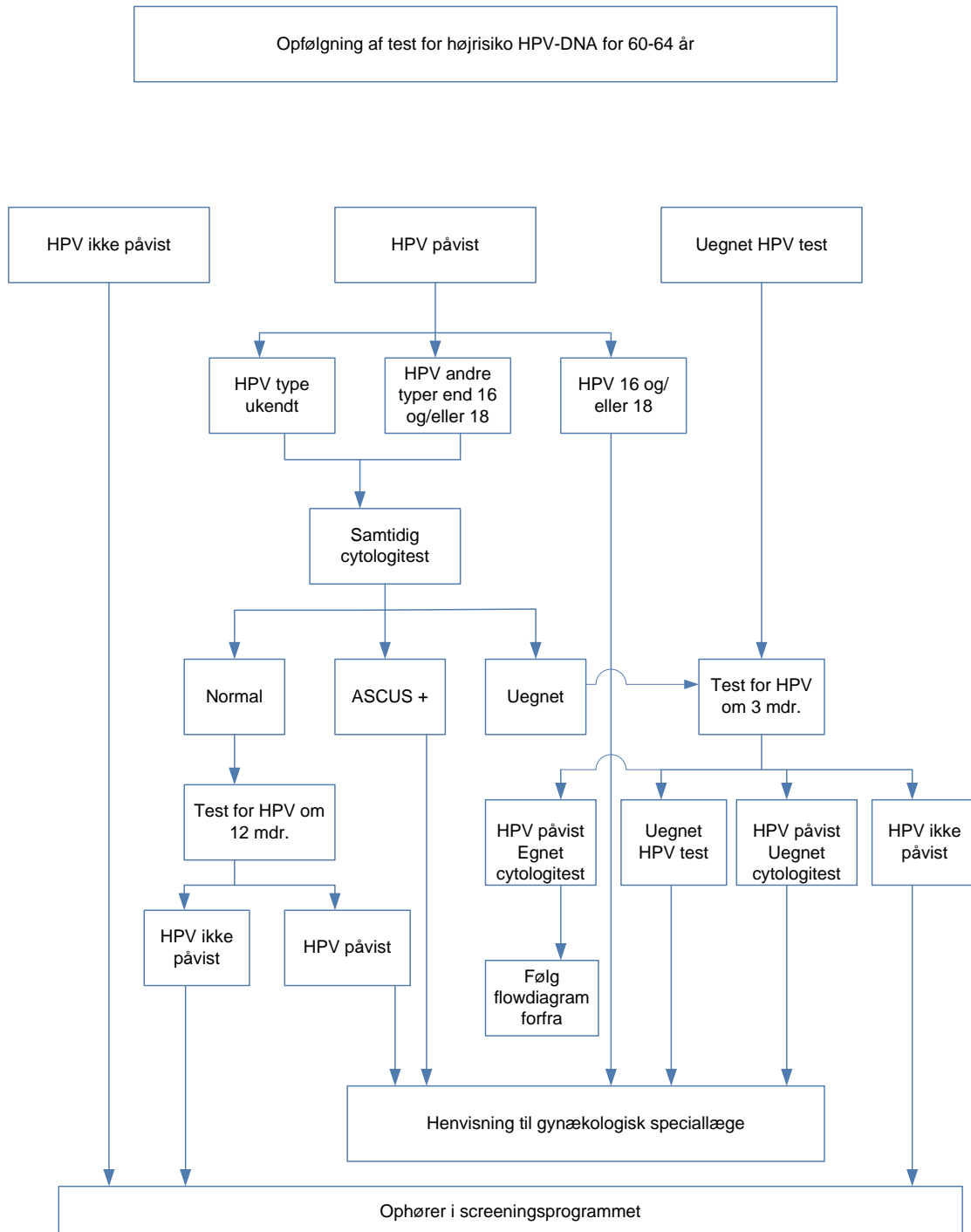
**Figur 10.10.1** Flowdiagram for opfølgning af cytologitest anvendt som primær screeningsmetode

**Anvendelsesområdet for test for HPV afhænger af den valgte HPV test.**

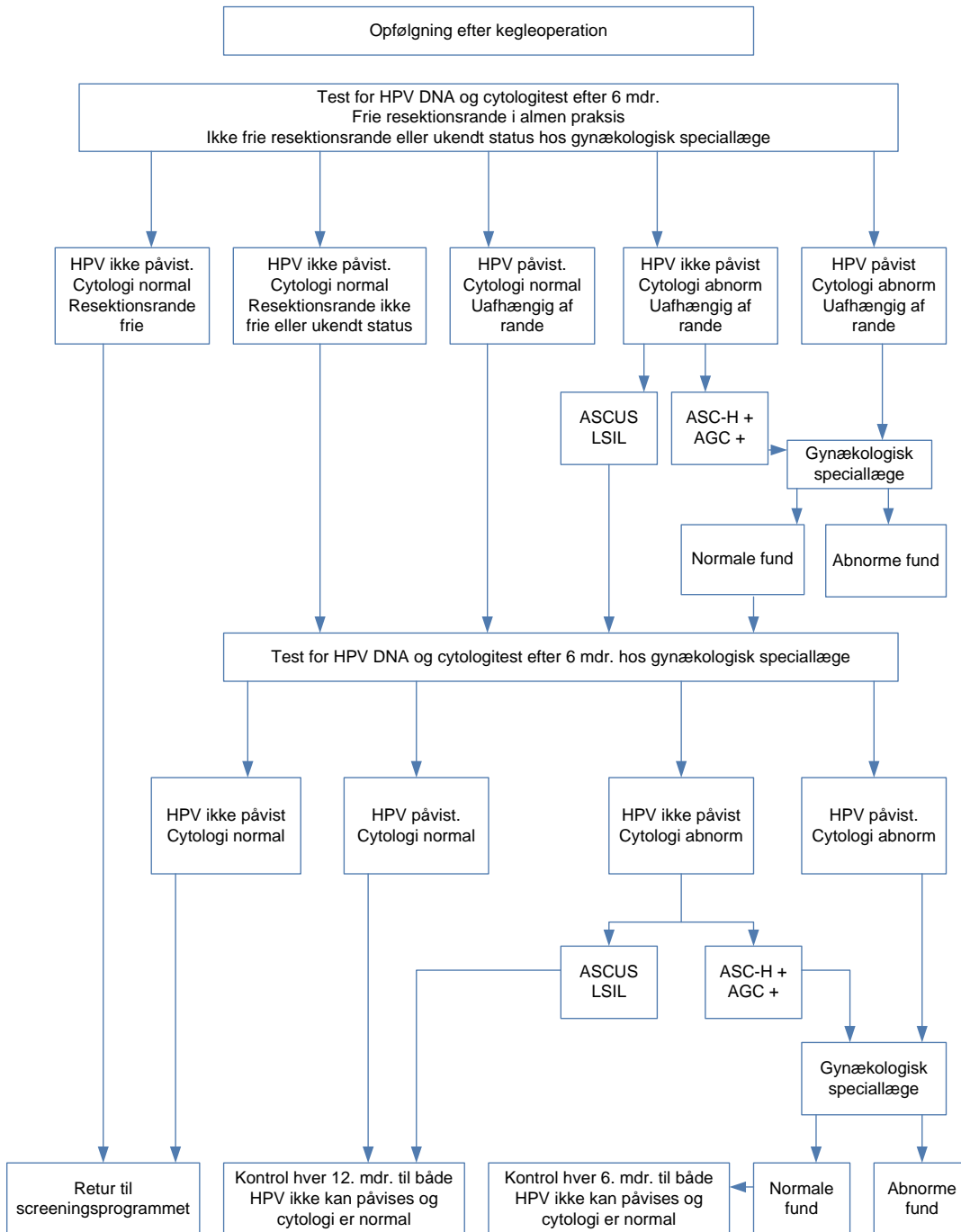
HPV-DNA test anbefales til ASCUS hos kvinder over eller lig med 30 år. HPV mRNA test anbefales til ASCUS og LSIL hos alle kvinder uanset alder.



**Figur 10.10.2 Flowdiagram for opfølgning for kvinder (60-64 år) på test for HPV-DNA anvendt som primær screeningsmetode**



**Figur 10.10.3 Flowdiagram for opfølgning efter kegleoperation**



## Bilag 11: Svar til kvinden

### A: Udsendes efter følgende kriterier:

- Celleprøve fra livmoderhalsen taget inden for 12 måneder fra udsendelse af en invitation.
- Prøven har vist normal cytologitest eller HPV ikke påvist.

Afsender

Navn  
Adresse  
Postnr.

Dato

(CPR-nr)

### Screening for livmoderhalskræft

Du fik taget en prøve fra livmoderhalsen hos din læge den xx.xx.xxxx.

#### **Prøven er normal.**

Om nogle år bliver du inviteret til en ny undersøgelse. Kvinder mellem 23 og 49 år tilbydes undersøgelsen hvert tredje år og kvinder over 50 år hvert femte år.

Hvis du er 60 år eller derover stopper screeningsprogrammet for dit vedkommende med denne prøve, og du vil ikke blive inviteret mere.

Hvis du får symptomer fra underlivet, bør du altid kontakte din læge – også selv om du lige er blevet undersøgt.

Læs mere om screening for livmoderhalskræft og HPV-test på [www.xxxxxxx.dk](http://www.xxxxxxx.dk)

Med venlig hilsen

**B: Udsendes efter følgende kriterier:**

- Celleprøve fra livmoderhalsen taget uden invitation inden for de sidste 12 måneder
- Prøven har vist normal cytologitest eller HPV ikke påvist.

Afsender

Navn  
Adresse  
Postnr.

Dato

(CPR-nr)

Du fik taget en prøve fra livmoderhalsen hos din læge den xx.xx.xxxx.

**Prøven er normal.**

Din læge har også fået at vide, at prøven er normal.

**Kontakt din læge for at høre om du skal undersøges yderligere.**

Hvis der ikke er behov for yderligere undersøgelser, vil du om nogle år få en ny invitation til screening for livmoderhalskræft. Kvinder mellem 23 og 49 år tilbydes undersøgelsen hvert tredje år. Kvinder mellem 50 og 64 år undersøges hvert femte år.

Hvis du får symptomer fra underlivet, bør du altid kontakte din læge – også selv om du lige er blevet undersøgt.

Læs mere om screening for livmoderhalskræft og HPV-test på [www.xxxxxxx.dk](http://www.xxxxxxx.dk)

Med venlig hilsen

**C: Udsendes efter følgende kriterier:**

- Celleprøve fra livmoderhalsen, alle.
- Uegnet cytologitest eller test for HPV

sender	Af-
Navn	
Adresse	
Postnr.	
	Dato
	(CPR-nr)
<b>Screening for livmoderhalskræft</b>	
Du fik taget en prøve fra livmoderhalsen hos din læge den xx.xx.xxxx.	
<b>Prøven er uegnet til bedømmelse.</b>	
Du behøver ikke at blive bekymret. Det sker af og til, at prøven ikke er god nok. Det kan skyldes, at der har været for få celler i prøven.	
Derfor bør du få taget en ny prøve om tre måneder. Der skal gå tre måneder, fordi slimhinden i livmoderhalsen er påvirket af, at du lige har fået taget en prøve.	
Din læge har også fået at vide, at prøven var uegnet. Tal med din læge, hvis der er noget, du er i tvivl om.	
Husk at bestille tid til en ny prøve. Det er bedst at få taget prøven, når du ikke har menstruation.	
Læs mere om screening for livmoderhalskræft og HPV-test på <a href="http://www.xxxxxxxx.dk">www.xxxxxxxx.dk</a>	
Med venlig hilsen	

**D: Udsendes efter følgende kriterier:**

- Celleprøve fra livmoderhalsen, alle.
- Prøven har vist abnorm cytologitest eller HPV er påvist.

sender	Af-
Navn	
Adresse	
Postnr.	Dato
	(CPR-nr)
<b>Screening for livmoderhalskræft</b>	
Du fik taget en prøve fra livmoderhalsen hos din læge den xx.xx.xxxx.	
<b>Prøven er ikke normal.</b>	
Cellerne i livmoderhalsen kan være forandrede af flere årsager.	
Din læge har også fået at vide, at prøven ikke er normal. Kontakt din læge, så I kan tale om det videre forløb.	
Læs mere om screening for livmoderhalskræft og HPV-test på <a href="http://www.xxxxxx.dk">www.xxxxxx.dk</a>	
Med venlig hilsen	

## Bilag 12: CIN-klassifikation

CIN klassifikationen anvendes til vævsprøver fra pladeepitel i livmoderhalsen ved diagnostik af forstadier til livmoderhalskræft. CIN terminologien blev introduceret i 1967 af Richart (24), og er siden velbeskrevet og veldokumenteret (25). 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 (26, 27).



## Bilag 13: Nationale kvalitetsindikatorer

Nr.	Indikator-område	Indikatorbeskrivelse	Standard	Datakilde	Databasens rapporteringsniveau
1	Kapacitet (struktur-mål)	1A. Andelen af kvinder, som venter på invitation, ud af alle kvinder i alderen 23-64 år.	< 5%	Patologidatabankens Indkaldemodul	Nationalt Regionalt Indkaldested
		1B. Antal årlige smearundersøgelser pr. patologiafdeling.	>15.000	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologiafdeling
2	Deltagelse og invitations-procedure (procesmål)	2A. Andelen af kvinder, der får taget celleprøve fra livmoderhalsen inden for 90 dage efter første invitation ud af alle kvinder, der inviteres til screening.	> 50%	Patologidatabankens Indkaldemodul	Nationalt Regionalt Kommune
		2B. Andelen af kvinder, der får taget celleprøve fra livmoderhalsen inden for 90 dage efter første geninvitation ud af alle kvinder, der geninviteres første gang. Første geninvitation udsendes 90 dage efter 1. invitation.	> 40%		
		2C. Andelen af kvinder, der får taget celleprøve fra livmoderhalsen inden for 90 dage efter anden geninvitation ud af alle kvinder, der geninviteres anden gang. Anden geninvitation udsendes 180 dage efter 1. invitation.	> 20%		
		2D. Andelen af kvinder, der får taget celleprøve fra livmoderhalsen inden for 270 dage efter invitation til screening ud af alle kvinder, der inviteres til screening.	> 75%		

3	Prøvekvalitet (procesmål)	Andelen af uegnede celleprøver ud af alle celleprøver.	< 1,5%	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologi-afdeling
4	Diagnostisk kvalitet (procesmål)	4A. Celleprøvens sensitivitet for CIN3 eller værre.  4B. Celleprøvens specificitet for CIN3 eller værre.	> 60%  > 95%	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologi-afdeling
5	Svartid (procesmål)	Andelen af celleprøver, hvor undersøgelsesresultatet afsendes $\leq 10$ hverdage efter modtagelsesdagen ud af alle celleprøver.	> 95%	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologi-afdeling
6	HPV-test (procesmål)	Andelen af kvinder >30 år, hvor celleprøven viser ASCUS, som har fået foretaget supplerende HPV-test ud af alle kvinder >30 år, hvor celleprøven viser ASCUS.	> 90%	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologi-afdeling
7	Dækningsgrad (effekt mål)	Andelen af undersøgte kvinder ud af alle kvinder i alderen 23-64 år.	> 85%	Patologidatabankens Indkaldemodul	Nationalt Regionalt Kommune
8	Opfølgning (effekt mål)	Andelen af abnorme eller uegnede celleprøver, som ikke er fulgt op jf. patologisvarets anbefalinger for opfølgning, ud af alle abnorme eller uegnede celleprøver.	< 2%	Patologidatabankens Cyresmodul	Nationalt Regionalt Patologi-afdeling
9	Antal tilfælde af livmoderhalskræft (effekt mål)	9A. Antal nydiagnosticerede tilfælde per år.  9B. Incidensraten af livmoderhalskræft over de seneste 5 år.	< 350  < 13,9	Cancerregistret	Nationalt  Nationalt Regionalt

## Bilag 14: Procedurer ved audit af nydiagnosticeret livmoderhalskræft

Patientens navn og cpr. nr. \_\_\_\_\_

Dato for kræftdiagnosen \_\_\_\_\_

Patolog \_\_\_\_\_ Hospital \_\_\_\_\_

Konklusion af audit anføres i nedenstående skema (der må *kun* sættes ét kryds)

<b>Primær cytologiscreening</b>		<b>Sæt kun ét kryds</b>
<b>Ikke deltaget i screening</b>		
1	Ikke deltaget i screening 3½ år (23-49 år) eller 5½ år (50-64 år) før kræftdiagnosen	
<b>Deltaget i screening</b>		
2	Deltaget regelmæssigt i screening uden abnorme fund	
3	Falsk negativ cytologi 3½ år (23-49 år) eller 5½ år (50-64 år) før kræftdiagnosen	
4	Falsk negativ histologi 3½ år (23-49 år) eller 5½ år (50-64 år) før kræftdiagnosen	
5	Manglende opfølgning af abnorm eller uegnet cytologi	
6	Manglende opfølgning af abnorm eller uegnet histologi	
<b>Andet</b>		
7	Andet – anfør årsag	
<b>Kommentarer:</b>		

Efter indførsel af primær HPV screening anvendes også nedenstående skema

**Konklusion af audit anføres i nedenstående skema (der må *kun* sættes ét kryds)**

<b>Primær HPV screening</b>		<b>Sæt kun ét kryds</b>
<b>Ikke deltaget i screening</b>		
1	Ikke deltaget 5½ år (60-64 år) før kræftdiagnosen	
<b>Deltaget i screening</b>		
2	Manglende opfølgning når HPV er påvist	
3	HPV ikke påvist de seneste 5½ år	
<b>Andet</b>		
4	Andet – anfør årsag	
<b>Kommentarer:</b>		

**Audit registreret i DGCD dato** \_\_\_\_\_

**Følgende celleprøver er indgået i audit**

Rekvissionsnr: \_\_\_\_\_

Konklusion af mikroskopi:

\_\_\_\_\_

Rekvissionsnr: \_\_\_\_\_

Konklusion af mikroskopi:

\_\_\_\_\_

**Følgende vævsprøver er indgået i audit**

Rekvissionsnr: \_\_\_\_\_

Konklusion af mikroskopi:

\_\_\_\_\_

Rekvissionsnr: \_\_\_\_\_

Konklusion af mikroskopi:

---

**Hospitalsjournalen er gennemgået ved gynækologisk afdeling eller på konference**

Ja       Nej       Hvis nej angiv årsag

Konklusion af gennemgang af hospitalsjournal:

---

**Praksisjournalen er gennemgået (fx ved telefonisk henvendelse til egen læge)**

Ja       Nej       Hvis nej angiv årsag

Konklusion af gennemgang af praksisjournal:

---

**Vejledning til skema vedr. audit af nydiagnosticeret livmoderhalskræft**

Formålet med audit er at sikre den diagnostiske kvalitet af hele patientforløbet og derved nedsætte forekomsten af livmoderhalskræft. Audit skal gennemføres for alle nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft.

I audit indgår gennemgang af patientjournalen samt en ikke blindet genbedømmelse af kvindens celle- og vævsprøver fra livmoderhalsen med normale diagnoser 5½ år tilbage.

**Fremgangsmåde**

Den patolog, som nydiagnosticerer livmoderhalskræft, er ansvarlig for, at der foretages audit ved at:

- Gennemgå patientjournalen evt. sammen med ansvarlig fra den gynækologiske afdeling for at registrere det kliniske forløb fx symptomer, objektive fund og relevante undersøgelser
- Anmode om genbedømmelse af præparater fra patologipraksis og evt. anden patologiafdeling
- Registrere resultatet af genbedømmelser og konklusion af audit på et nationalt skema
- Indrapportere konklusionen (på det nationale skema og senere formentlig via DGCD)
- Indsende skemaet til den Regionale styregruppe for livmoderhalskræft
- Supplere beskrivelsen på den rekvisition, hvor livmoderhalskræftdiagnosen primært er stillet med resultatet af gennemgang af patientjournal og genbedømmelse af prøver fra livmoderhalsen 3½ år tilbage for kvinder 23-49 år og 5½ år tilbage for kvinder 50-64 år. Beskrivelsen skal indeholde rekvisitionsnumre på de celle- og vævsprøver, hvor der er foretaget genbedømmelse og resultatet af genbedømmelsen
- Resultatet af audit sendes udelukkende til den læge, som har sendt prøven, hvor på kræftdiagnosen er stillet. Koden P30760 audit tilføjes denne rekvisition.

### **Celleprøver fra livmoderhalsen**

Alle celleprøver genbedømmes så vidt muligt af den oprindelige diagnosestiller og en patolog med særlig viden om gynækologisk patologi uafhængigt af hinanden, idet der ikke må være personsammenfald. Hvis der ikke er enighed om genbedømmelsen skal en tredje person (cytobioanalytikerunderviser, fagansvarlig cytobioanalytiker eller patolog med særlig viden om gynækologisk patologi) genbedømme præparatet uafhængigt af de to første. Hvis der herefter ikke er sammenfald mellem to af de tre genbedømmelser, så foretages konsensus mellem de tre personer, som har foretaget genbedømmelserne.

### **Vævsprøver fra livmoderhalsen**

Genbedømmelse foretages så vidt muligt af den oprindelige diagnosestiller og anden patolog med særlig viden om gynækologisk patologi uafhængigt af hinanden, idet der ikke må være sammenfald. Hvis der ikke er enighed om genbedømmelsen, skal en tredje patolog med særlig viden om gynækologisk patologi genbedømme præparatet uafhængigt af de to første. Hvis der herefter ikke er sammenfald mellem to af de tre genbedømmelser, så foretages konsensus mellem de tre patologer, som har foretaget genbedømmelserne.

Resultatet af de enkelte genbedømmelser sendes ikke til de respektive rekvirerende læger.

### **SNOMED kodning ved audit**

Den, der stiller kræftdiagnosen, er ansvarlig for at notere i patologisystemet for hvert materiale:

- P30700 revision af præparat fra egen afdeling ÆD2031 diagnosen opretholdt
- P30700 revision af præparat fra egen afdeling ÆD2032 diagnosen ændret
- P30760 audit

Hvis det drejer sig om præparater udefra, udarbejdes en revisionsbeskrivelse efter sædvanlige principper.

## Bilag 15: Uddybning af økonomiberegninger

De tre tabeller uddyber kapitel 7's beregninger af omkostninger for forløb før (A, B og C) og nu (X og Y) ved opfølgning efter kegleoperation

**Tabel 10.15.1 Fordelingen af undersøgelselementer mellem de forskellige forløb samt andelen, der dækkes af hhv. hospital og almen praksis**

Forløb	Antal konsultationer, hos egen læge inkl. svar	Antal konsultationer, speciallæge minus kolposkopi	Antal kolposkoper	Andel, hospital	Andel praksis	Antal celleprøver	Antal test for HPV	Andel til forløb hos egen læge
A	3					3		
B-prak.	5	2	2			8		0,85
B-hosp.	5	2	2			8		0,85
B Total				0,70	0,30			
C-prak.		1	2			3		
C-hosp.		1	2			3		
C Total				0,70	0,30			
X-prak.	1					1	1	
Y-prak.			2			2	2	
Y-hosp.			2			2	2	
Y Total				0,70	0,30			

**Tabel 10.15.2 Enhedspriser for de elementer, der indgår i opfølgningsprogrammet**

Enhed	Enhedspris (kr.)
Konsultation hos egen læge	162,33
Svar	29,41
Konsultation hos egen læge inkl. svar	191,74
Konsultation speciallæge, hospital	2.405,00
Konsultation speciallæge, praksis	479,05
Kolposkopi, hospital, inkl. konsultation	3.092,00
Kolposkopi, praksis	631,01
Pris smear	127,94
Pris HPV	143,57

**Tabel 10.15.3 Pris for opfølgingsforløb på baggrund af de enhedspriser, der fremgår af tabel 10.15.2**

Forløb	I alt syge-sik-ring, Almen praksis	I alt sygesikringen, Speciallægepraksis	I alt gynækologisk afdeling	I alt patologi-afdeling	I alt
A	575			384	<b>959</b>
B-prak.	815	3.178		1.056	5.049
B-hosp.	815		10.482	1.056	12.353
B Total	815	953	7.338	1.056	<b>10.161</b>
C-prak.		2.699		384	3.083
C-hosp.			8.205	384	8.589
C Total		810	5.744	384	<b>6.937</b>
X-prak.	192			272	463
Y-prak.		2.220		543	2.763
Y-hosp.			5.928	543	6.471
Y Total		666	4.150	543	<b>5.359</b>

\*hospitalsydelser er fratrukket økonomi til celleprøver



## Bilag 16: Ordliste og forkortelser

### Ordliste

**Adenokarcinom** – Kræft udgået fra cylinderepitel

**Adenocarcinoma in situ** – Forstadie til adenokarcinom

**Amplificere** – Forstærke. Fx forekomst af store mængder af et gen eller genafsnit, enten som følge af genetisk fejl som led i en sygdomsproces, eller eksperimentelt fremstillet fx ved hjælp af polymerasekædereaktion

**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 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

**Design** – Plan for et videnskabeligt studie

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

**Dysplasi** – Forstadier til kræft

**Dækglas/film** – Tyndt glas eller plastfilm, som lægges over celleprøven på objekt-glasset efter farvning for at beskytte prøvematerialet

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

**E6/E7** – Virale onkoproteiner, der findes i cellerne i forbindelse med persisterende infektion med onkogen HPV-typer og forårsager kromosomal instabilitet med betydning for malign transformation

**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

**Fiksering** – Metode til at bevare celle- eller vævsstrukturer

**Fikseringsvæske** – Væske til bevaring af celler eller væv

**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

**Immunfarvning** – Molekylærbiologisk metode, som ved en antigen/antistofreaktion karakteriserer de pågældende celler eller væv

**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

**In situ hybridisering** – En genteknologisk metode som anvendes i laboratoriet til detektion af gener eller genafsnit i intakte celler

**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

**Kinaseinhibitor** – Stof, der hæmmer aktiveringen af et enzym

**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

**Kromosomal instabilitet** – Skade på genomet

**L1-genet** – Koder for viruscapsidprotein

**Leukocytter** – Hvide blodlegemer

**Messenger Ribonucleinsyre (mRNA)** – 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** – Prøve besvaret som normal

**Negativ prædiktiv værdi** – Ofte forkortet NPV. Angiver sandsynligheden for, at en person med en negativ test er rask

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

**Objektglas** – Tynd glasplade anvendt som underlag for mikroskopipræparater

**Onkogen** – Gen, hvis produkt kan transformere celler til cancerceller

**Onkogen HPV** – En type humant papillomvirus, der kan medføre udvikling af livmoderhalskræft

**Opportunistisk screening** – Celleprøver taget uden for det organiserede screeningsprogram

**P16-protein** – Et tumorsuppressorprotein, der spiller en vigtig rolle i udviklingen af en række kræftsygdomme

**Patologidatabanken (Patobanken)** – Landsdækkende databank, der indeholder alle patologidata inkl. diagnoser

**Persisterende** – Kronisk, vedvarende

**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** – Prøve besvaret som abnorm

**Positiv prædiktiv værdi** – Ofte forkortet PPV. Angiver sandsynligheden for, at en person med en positiv test er syg

**Recidiv** – Tilbagefald

**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

**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

**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

## **Forkortelser**

**AGC** – Atypical Glandular Cells (atypiske cylinderepitelceller)

**AIS** – Adenocarcinoma in Situ (adenokarcinom in situ)

**ASCH** – Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL (atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL)

**ASCUS** – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning)

**CIN** – Cervical Intraepithelial Neoplasia

**CIS** – Carcinoma in situ

**DGCG** – Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe

**DPAS** – Dansk Patologi Selskab

**DKLS** – Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening

**DSOG** – Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

**DNA** – Desoxyribonucleinsyre

**E6/E7** - Virale onkoproteiner

**ECTP-CCS** – European Community Training Project Cervical Cancer Screening

**FDA** – Food and Drug Administration (USA)

**IAC** – International Academy of Cytology

**ISH** – In Situ Hybridisering

**HPV** – Humant papillomvirus

**HSIL** – High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (svær grad af pladeepitelforandring)

**IARC** – International Agency for Research on Cancer

**LSIL** – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (let grad af pladeepitelforandring)

**mRNA** - messenger Ribonucleinsyre

**P16** – Tumorsuppressorprotein

**Patobanken** – Dansk Patologidatabank

**RNA** – Ribonucleinsyre

**PCR** – Polymerase kædereaktion

**QUATE** – Quality Assurance Training and Education

**SNOMED** – Systematized Nomenclature of Medicine

**UST** – Udstrygningsteknik

**VBT** – Væskebaseret teknik

**WHO** – World Health Organization