

## **Baggrundsnotat**

### **Sundhedsstyrelsens informationsmateriale om livmoderhalskræftscreening**

#### **Baggrund**

Sundhedsstyrelsen reviderede i 2018 de nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening. I den forbindelse anbefalede Sundhedsstyrelsen, at screening baseret på test for HPV (humant papillom-virus) blev udbredt til en større gruppe, end hvad der hidtil har været tilfældet. Sundhedsstyrelsen anbefalede, at den HPV-baserede screening blev implementeret på en måde, som gav mulighed for sammenligning med den hidtil anvendte metode, i en dansk kontekst. På den baggrund ændres det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft per 1. januar 2021. Fremover vil halvdelen af kvinder i alderen 30-59 blive tilbudt screening baseret på HPV-test. Den anden halvdel vil, uændret fra tidligere, blive tilbudt screening baseret på undersøgelse for celleforandringer ved mikroskopi.

På grund af de imødesete ændringer i screeningsprogrammet har Sundhedsstyrelsen udarbejdet en opdateret patientrettet informationspjece og spørgsmål og svar (FAQ, **Frequently Asked Questions**).

I dette notat kan du læse mere om de tal og den viden, der ligger bag oplysningerne i informationsmaterialet.

#### **Evidensgrundlag**

Veludførte lodtrækningsundersøgelser (randomiserede kliniske forsøg) udgør det bedste grundlag for at vurdere effekten af et givet tiltag, herunder screening. Når effekten skal vurderes, har det yderligere betydning om forsøgspersonerne, der har indgået i studierne, er sammenlignelige med målgruppen for det program, der indføres i praksis. Således ville det ideelle evidensgrundlag vedrørende effekterne af livmoderhalskræftscreening være lodtrækningsundersøgelser udført blandt kvinder i Danmark, i den relevante aldersgruppe. Sådanne undersøgelser foreligger ikke. Der foreligger en systematisk oversigtsartikel, hvor effekten af livmoderhalskræftscreening er estimeret primært på baggrund af udenlandske

observationelle studier (kohorte- og case control-studier)<sup>1</sup>. Observationelle studier er i denne sammenhæng undersøgelser, der opgør, om personer har deltaget i screening og om de har fået livmoderhalskræft, med uden at der er tale om et forsøg, hvor forskerne har indflydelse på, hvilke personer der screenes. Oversigtsartiklen medtager også en lodtrækningsundersøgelse, som dog er udført i Indien, og undersøger effekten af kun én screeningsundersøgelse. Dette er markant forskelligt fra det danske screeningsprogram, hvor der tilbydes gentagne undersøgelser. Som grundlag for informationsmaterialet er der derfor også søgt efter andre typer af videnskabelige studier end lodtrækningsforsøg. Evidensgrundlaget som er anvendt som baggrund for de oplysninger, der er præsenteret i informationsmaterialet, er følgende: data fra danske sundhedsregistre, danske observationelle studier, en systematisk oversigtsartikel på baggrund af udenlandske, primært observationelle studier og monitoreringsdata fra det danske screeningsprogram. For yderligere information omkring disse kilder og deres begrænsninger, henvises til appendiks 1. De inkluderede videnskabelige studier er fundet ved tre litteratursøgninger, foretaget primo juli 2020. For mere information om søgestrategien, henvises til appendiks 2.

### *Begrænsninger i evidensgrundlaget*

Tilgængeligheden af studier og data på området medfører, at der er visse begrænsninger for, hvilke estimater der kan udregnes og gengives i pjecen. Det er således ikke muligt at angive estimater for, hvor stor en andel af deltagende kvinder der vil opleve de forskellige mulige udfald af screeningen. Dvs. at det ikke er muligt at angive hvor mange kvinder der vil opleve hhv. et normalt prøvesvar, en prøve med fund, der bør undersøges eller kontrolleres yderligere, og en prøve med fund der efterfølgende afkræftes. Der foreligger heller ikke tal for, hvor stor en andel af den screenede befolkningsgruppe, som går videre til at få taget vævsprøver fra livmoderhalsen. Det kan heller ikke opgøres hvilken andel specifikt af den screenede del af befolkningen, der efterfølgende får foretaget en kegleoperation. De nævnte begrænsninger gælder både resultat af deltagelse i den enkelte screenings-runde og deltagelse i det samlede screeningsprogram. Det er heller ikke muligt præcist at sætte tal på risikoen for at få foretaget en unødigt kegleoperation (overbehandling) ved deltagelse i hele screeningsprogrammet. Der foreligger ingen estimater af risikoen for overbehandling i den enkelte screeningsrunde. Det er heller ikke muligt at angive mål for den gavnlige effekt af screeningen specifikt i enkelte aldersgrupper. Forekomsten af intervalcancere (kræfttilfælde der diagnosticeres mellem to screeningstilbud) kan kun vanskeligt estimeres. Risikoen for at få kræft trods deltagelse i screeningen kan derfor heller ikke angives. Begrænsningerne gør, at det ikke er muligt at gengive relevante estimater i samme omfang, som det er gjort i Sundhedsstyrelsens informationspjecer om screening for henholdsvis bryst- og tarmkræft.

---

<sup>1</sup> Peirson, L.; Fitzpatrick-Lewis, D.; Ciliska, D.; Warren, R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013; 2:35

## Forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark

Informationspjeccen angiver både antal årlige tilfælde af livmoderhalskræft og antal årlige dødsfald som følge af livmoderhalskræft i Danmark.

Disse tal er baseret på data fra de to danske nationale sundhedsregistre: cancerregisteret<sup>2</sup> og dødsårsagsregisteret<sup>3</sup>. Det er vigtigt at bemærke, at disse tal afspejler forekomsten og dødeligheden af livmoderhalskræft i en situation, hvor der er et veletableret screeningsprogram. Tallene er dermed ikke udtryk for den naturlige risiko for livmoderhalskræft, som kvinder har uden screening, men for en reduceret risiko, som følge af, at en del af populationen deltager i screening.

Nedenfor præsenteres datagrundlaget for hvert enkelt tal om forekomst og dødelighed i informationsmaterialet.

### *Antal årlige tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark: 365*

Antal årlige tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark er estimeret som et gennemsnit af det årlige antal nye tilfælde i årene 2014-2018, rapporteret i årsrapporten for 2019 fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. Gennemsnitsberegningen er herefter afrundet til 365 tilfælde årligt, se tabel 1 nedenfor. Tallet dækker sygdomstilfælde i alle aldersgrupper.

Tabel 1. Nye tilfælde af livmoderhalskræft, 2014-2018

Årstal	2014	2015	2016	2017	2018
Antal nye tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark om året, kvinder	418	361	340	370	332

Kilde: Årsrapport fra 2019 fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft.

### *Antal årlige dødsfald som følge af livmoderhalskræft i Danmark: 100.*

Antal årlige dødsfald af livmoderhalskræft i Danmark er estimeret som et gennemsnit af det årlige antal kvinder angivet som døde af livmoderhalskræft i perioden 2014-2018 i Dødsårsagsregisteret. Gennemsnitsberegningen er herefter afrundet til 100 tilfælde årligt, se tabel 2 nedenfor. Tallet dækker dødsfald i alle aldersgrupper.

<sup>2</sup> <https://www.esundhed.dk/Registre/Cancerregisteret>

<sup>3</sup> <https://www.esundhed.dk/Registre/Doedsaarsagsregisteret>

Tabel 2. Antal dødsfald som af livmoderhalskræft, 2014-2018

Årstal	2014	2015	2016	2017	2018
Antal dødsfald som følge af livmoderhalskræft i Danmark om året, kvinder	101	97	115	91	77

Kilde: Dødsårsagsregistret, Sundhedsdatastyrelsen.

## Screeningprogrammets effekt på forekomst af livmoderhalskræft

Der findes ikke undersøgelser, der nøjagtigt og direkte kan estimere hverken de gavnlige eller skadelige effekter, for den enkelte kvinde, af at deltage i det danske screeningsprogram. Der foreligger således ikke estimater af gevinsten ved deltagelse, i form af mindsket risiko for kræft eller øget overlevelse, baseret på lodtrækningsundersøgelser gennemført under sammenlignelige vilkår.

### *Effekt på forekomsten af livmoderhalskræft*

Screeningens effekt på forekomsten af livmoderhalskræft i den samlede danske population kan anslås ved at sammenligne forekomsten før og efter screeningen blev indført. Den forekomst af livmoderhalskræft, som ses i Danmark i dag, er blandt andet en følge af screeningsprogrammet. Andre forhold af betydning for forekomsten af livmoderhalskræft kan dog også have ændret sig i perioden fra før screeningen blev indført til i dag. Sammenligningen kan derfor kun med forbehold tages som udtryk for effekten af screening.

### *Antal tilfælde i Danmark per år*

I femårsperioden 2014-2018 (inkl.) blev der diagnosticeret gennemsnitligt 365 nye tilfælde af livmoderhalskræft per år<sup>4</sup>. Før screeningen blev indført, hvilket skete gradvist fra 1960'erne og frem, var der mere end 900 tilfælde om året<sup>5</sup>.

To forskellige studier har undersøgt udviklingen i forekomsten af livmoderhalskræft i Danmark efter screening blev indført. Begge studier angiver antal tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder, frem for i hele Danmark. Det ene studie fandt, at den årlige forekomst siden 1960'erne faldt fra 34 tilfælde per 100.000 kvinder per år til 11 pr 100.000 kvinder per år i 2011, mens det andet fandt et fald fra 27 til 7 (i 2002) per 100.000 kvinder per år<sup>6,7</sup>. Dette kan omregnes til et relativt fald (relativ risikoreduktion) på hhv. 68%

<sup>4</sup> <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/registre-og-services/om-de-nationale-sundhedsregistre/sygedomme-laegemidler-og-behandlinger/cancerregisteret>

<sup>5</sup> <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN.htm>

<sup>6</sup> Kyndi, M.; Frederiksen, K.; Kjaer, S. K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2006; 85(1): 106-111

<sup>7</sup> Lyng, E.; Rygaard, C.; Baillet, M. V.; Dugue, P.; Sander, B. B.; Bonde, J.; Rebolj, M. Cervical cancer screening at crossroads. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 2014; 122(8): 667-673

og 74%. Forskellene i tallene mellem studierne skyldes, at der er lidt forskel på opgørelsesmetoder og –perioder. Resultaterne vurderes dog at være i samme størrelsesorden.

### *Livstidsrisiko*

Risikoen for livmoderhalskræft kan også udtrykkes som den andel af kvinder, der får sygdommen *i løbet af deres liv*, dvs. livstidsrisikoen for livmoderhalskræft. Ifølge Nordcan (database med kræftstatistik for de nordiske lande) er denne andel faldet fra ca. 3,5% af danske kvinder før screeningen blev indført, til nu under 1%. Dette svarer til et relativt fald i livstidsrisikoen på 71%. Som mål for screeningens effekt i den samlede population, er dette estimat af samme størrelsesorden som estimerne fra de to førnævnte danske studier, som så på faldet i antal tilfælde per år.

### *Andre faktorer end screening kan have betydning*

Faldet i forekomst af livmoderhalskræft kan kun med forbehold tages som udtryk for effekten af screening, da andre faktorer af betydning for forekomsten kan have ændret sig i samme periode. Fald i forekomsten af livmoderhalskræft, i takt med indførelsen af screening, er dog også set i andre lande, fx i Sverige<sup>8</sup>. Faldet er ikke set i lande, der ikke screener, hvilket bestyrker, at faldet skyldes screening, og ikke er en naturlig udvikling over tid.

### *Effekt opgjort for den samlede befolkning versus for den enkelte deltager*

Den opgjorte livstidsrisiko for livmoderhalskræft på 1% gælder den samlede population af kvinder i Danmark, og ikke specifikt de kvinder, som deltager i screeningen gennem deres liv. Screening blev ikke indført ensartet på tværs af de daværende amter, og heller fra starten til alle af de aldersgrupper, som i dag er inkluderet i programmet. Dertil kommer, at nogle kvinder fravælger at deltage i screeningen. En effekt af livmoderhalskræftscreening på forekomst af livmoderhalskræft vil kun vise sig i den del af befolkningen, som faktisk er blevet screenet. For så vidt at der er en gavnlig effekt af screeningen, er det derfor rimeligt at antage, at når livstidsrisikoen for livmoderhalskræft er faldet til 1% i den samlede population af kvinder (screenede og ikke-screenede), så er livstidsrisikoen faldet til under 1% i den delmængde, der er blevet screenet. Gevinsten ved at deltage kan derfor være større end den estimerede relative reduktion i livstidsrisiko på 71%, som man når frem til ved at sammenligne forekomsten i hele den kvindelige befolkning før og efter screeningens indførelse.

---

<sup>8</sup> Gunnell, A.; Ylitalo, N.; Sandin, S.; Sparén, P.; Adami, H.-O.; Ripatti, S. A longitudinal Swedish study on screening for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: Evidence of effectiveness and overtreatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(12): 2641-2648

### *Effekten kan være underestimeret ved sammenligning af før og efter*

Når effekten af screeningen estimeres ved at sammenligne tal for forekomsten af livmoderhalskræft før indførelsen og i dag, hviler det på den antagelse, at forekomsten af livmoderhalskræft i dag ville have været som i 1960'erne, hvis screening ikke var blevet indført. På baggrund af matematisk modellering har et studie fra 2014 dog estimeret, at kræftforekomsten ikke ville have været konstant, men snarere stigende siden 1960'erne. Studiet modellerede udviklingen blandt kvinder i alderen 30-74 år, baseret på data for antallet af tilfælde af livmoderhalskræft observeret i forskellige aldersgrupper gennem en årrække. I aldersspændet 30-74 år var der i 1960'erne 71 tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder per år. Studiet estimerede, at der uden screening ville have været en stigning til 102 tilfælde om året per 100.000 kvinder i alderen 30-74 år i 2006-2010. Reelt var der 19 tilfælde per 100.000 pr år blandt 30-74-årige kvinder i 2006-10<sup>9</sup>, svarende til en relativ risikoreduktion på 81%. Fremskrivning på baggrund af matematisk modellering er dog forbundet med stor usikkerhed.

Antagelsen om, at forekomsten af livmoderhalskræft ville have været større i dag end i 1960'erne, hvis vi ikke havde haft et screeningsprogram, kan bestyrkes ved at se på den sandsynlige udvikling i forekomsten af HPV-infektion. Vi ved ikke hvor hyppigt HPV-infektion på livmoderhalsen forekom i 1960'erne eller tidligere. Testning for HPV var på det tidspunkt endnu ikke teknisk mulig. Det vurderes dog sandsynligt, at forekomsten af HPV-infektion er øget siden 1960'erne, som følge af ændrede seksualvaner. En ældre undersøgelse fra Sverige fandt tegn til en stigning i forekomst af HPV-infektion mellem 1969 og 1983, men ikke yderligere stigning mellem 1983 og 1989<sup>10</sup>. En undersøgelse fra Finland fandt en stigning mellem 1983 og 1997<sup>11</sup>. En formodet øget hyppighed af HPV-infektion i de senere årtier, sammenlignet med i 1950'erne og 1960'erne, kan betyde, at vi uden screeningen ville se flere tilfælde af livmoderhalskræft i dag, end man gjorde før screeningen blev indført. På sigt forventes forekomsten af livmoderhalskræft at falde som følge af vaccination mod HPV.

### *Effekt af screening for den enkelte kvinde*

De nævnte estimater for effekten af screeningen er befolkningsbaserede og udtryk for et gennemsnit for en befolkning, hvor nogle kvinder er screenet gentagne gange gennem livet, andre er screenet færre gange, og nogle helt har fravalgt screening eller er ikke blevet tilbudt screening. For en kvinde, der skal tage beslutning om deltagelse i screening, vil det mest relevante være et estimat for, hvilken risikoreduktion hun selv kan opnå, både sammenlagt ved deltagelse i hele screenings-programmet og ved til- eller fravalg af den konkrete

---

<sup>9</sup> Vaccarella, S.; Franceschi, S.; Engholm, G.; Lönnberg, S.; Khan, S.; Bray, F. 50 Years of Screening in the Nordic Countries: Quantifying the Effects on Cervical Cancer Incidence. *British Journal of Cancer*. 2014; 111(5): 965-969

<sup>10</sup> Geijersstam, V.; Wang, Z.; Lewensohn-Fuchs, I.; Eklund, C.; Schiller, J.; Forsgren, M.; Dillner, J. Trends in seroprevalence of human papillomavirus type 16 among pregnant women in Stockholm, Sweden, during 1969-1989. *International Journal of Cancer*. 1998; 76: 341-344

<sup>11</sup> Laukkanen P.; Koskela P.; Pukkala E.; Dillner J.; Läärä, E.; Knekt, P.; Lehtinen, M. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *Journal of General Virology*. 2003; 84: 2105-2109

screeningsundersøgelse, hun inviteres til. Der foreligger, som anført, ikke lodtrækningsstudier, som direkte har undersøgt dette, under omstændigheder som ligner de danske.

Sammenligning af forekomsten af livmoderhalskræft hos henholdsvis kvinder, der har deltaget, og kvinder der ikke har deltaget, uden at der er tale om en lodtrækningsundersøgelse, er forbundet med betydelige fortolkningsvanskeligheder. Et sådant observationelt studiedesign giver generelt mindre pålidelige resultater end lodtrækningsundersøgelser. Gruppen der vælger at deltage, og gruppen der ikke deltager, kan være usammenlignelige vedrørende en række forhold af betydning for forekomsten af livmoderhalskræft. En opgørelse fra 2014 viste, at en uforholdsmæssig stor del af livmoderhalskræfttilfælde i Danmark (45%) opstod blandt kvinder, der ikke var screenet indenfor de foregående otte år<sup>12</sup>. Lignende tal blev fundet i en opgørelse fra 2008<sup>13</sup>. Men en simpel sammenligning af forekomsten af livmoderhalskræft blandt deltagere og ikke-deltagere vil ikke give et pålideligt estimat af effekten af screeningen. Det er vist, at de kvinder som ikke deltager i screening, adskiller sig fra dem, der deltager, og at de førstnævnte generelt har højere risiko for sygdom og død af andre årsager<sup>14</sup>. Sammenligningen må derfor forventes at overestimere effekten af programmet.

En systematisk oversigtsartikel har estimeret effekten af screening for livmoderhalskræft primært på baggrund af udenlandske observationelle studier (kohorte- og case control-studier)<sup>15</sup>. Der blev dog også inkluderet en lodtrækningsundersøgelse gennemført i Indien. I den indiske undersøgelse blev der kun tilbudt screening én gang, og relevansen i forhold til effekten af det danske screeningsprogram er derfor begrænset. Forfatterne til den systematiske oversigtsartikel tager mange forbehold for evidensens kvalitet, som vurderes at være lav vedrørende effekten på forekomst af livmoderhalskræft. Den estimerede relative reduktion i årlig risiko for livmoderhalskræft på 65% i den systematiske oversigtsartikel er i samme størrelsesorden som estimererne fra de danske studier af forekomst af livmoderhalskræft før og efter indførelse af screening nævnt ovenfor<sup>16,17</sup>.

Der foreligger ikke data til at estimere den reduktion i risiko for livmoderhalskræft, som den enkelte kvinde kan forvente at opnå, ved at deltage i den konkrete screeningsundersøgelse, hun inviteres til, fx første tilbudte screeningsundersøgelse ved 23-års alderen eller femte tilbudte screening i programmet. Dette vil afhænge af kvindens alder, om hun er HPV-

---

<sup>12</sup> Dugué, P.A.; Lynge, E.; Bjerregaard, B.; Rebolj, M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. *Preventive Medicine*. 2012; 54(3-4): 266-269

<sup>13</sup> Ingemann-Hansen, O.; Lidang, M.; Niemann, I.; Dinesen, J.; Baandrup, U.; Svanholm, H.; Petersen, L. K. Screening history of women with cervical cancer: a 6-year study in Aarhus, Denmark. *British Journal of Cancer*. 2008; 98: 1292-1294

<sup>14</sup> Dugue, P. A.; Lynge, E.; Rebolj, M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(11): 2674-2682

<sup>15</sup> Peirson, L.; Fitzpatrick-Lewis, D.; Ciliska, D.; Warren, R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013; 2:35

<sup>16</sup> Kyndi, M.; Frederiksen, K.; Kjaer, S. K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2006; 85(1): 106-111

<sup>17</sup> Lynge, E.; Rygaard, C.; Baillet, M. V.; Dugue, P.; Sander, B. B.; Bonde, J.; Rebolj, M. Cervical cancer screening at crossroads. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 2014; 122(8): 667-673

vaccineret, om hun tidligere er screenet, og om hun screenes senere i livet<sup>18</sup>. Gevinsten ved at deltage i nogle, men ikke alle, af de tilbudte screeninger for livmoderhalskræft, kan heller ikke kvantificeres ud fra de eksisterende data. Risikoen for livmoderhalskræft må dog antages at være mindre hvis man deltager gentagne gange, end hvis man slet ikke deltager<sup>19</sup>.

## Screeningens effekt på risikoen for at dø af livmoderhalskræft

Den aldersstandardiserede dødelighed af livmoderhalskræft faldt fra 11 per 100.000 kvinder per år før screening til 3 per 100.000 per år i 2002<sup>20</sup>, svarende til en reduktion på ca. 73%. Tal fra Nordcan viser, at livstidsrisikoen for at dø af livmoderhalskræft er faldet fra ca. 1,5% før screening til ca. 0,3%, svarende til 80% reduktion. Dette skyldes formentlig en kombination af forebyggede kræfttilfælde som følge af screeningsprogrammet, diagnostik af nogle kræfttilfælde i tidlige stadier, fordi de opdages ved screeningsundersøgelse<sup>21</sup>, og bedre behandlingsmuligheder for sygdommen uafhængigt af screening. Et dansk studie fra 1989 fandt at det på daværende tidspunkt kunne estimeres, at risikoen for at dø af livmoderhalskræft på befolkningsplan var reduceret med 33% som følge af screeningsprogrammet<sup>22</sup>, dvs. noget lavere end de ovenfor beregnede hhv. 73% og 80%, formentlig fordi screeningen ikke forklarer hele ændringen i risiko. Et andet dansk studie fandt, at manglende deltagelse i screening var forbundet med en risiko for død af livmoderhalskræft øget med en faktor 7 inden for 17 år. Studiet fandt dog også, at de samme kvinder havde forøget risiko for at dø af andre årsager, og noget af den forhøjede risiko for at dø af livmoderhalskræft må derfor formodes at skyldes andre faktorer end manglende screening<sup>23</sup>. Generelt er observationelle studier af risikoen for død af livmoderhalskræft med og uden screening forbundet med samme fortolkningsvanskeligheder, som nævnt ovenfor i forbindelse med studier af forekomst af sygdommen.

Ud fra danske tal er det ikke muligt at estimere, hvor stor en del af faldet i risikoen for at dø af livmoderhalskræft, som kan tilskrives screeningsprogrammet, eller hvad livmoderhalskræftdødeligheden ville have været i dag uden et screeningstilbud.

Resultaterne fra udenlandske undersøgelser kan vanskeligt overføres til danske forhold, da der kan være stor forskel ikke bare på screeningsprogrammerne, men også på befolkningens

---

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> jf. WHO's anbefaling af mindst én screeningsundersøgelse i løbet af en kvindes liv selv under omstændigheder, hvor yderligere screening ikke er gennemførlig

<sup>20</sup> Kyndi, M.; Frederiksen, K.; Kjaer, S. K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2006; 85(1): 106-111

<sup>21</sup> Andrae, B.; Andersson, T.M.; Lambert, P.C.; Kemetli, L.; Silfverdal, L.; Strander, B.; Ryd, W.; Dillner, J.; Törnberg, S.; Sparén, P. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e900

<sup>22</sup> Lynge, E.; Madsen, M.; Engholm, G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Research*. 1989; 49(8): 2157-2160

<sup>23</sup> Dugue, P. A.; Lynge, E.; Rebolj, M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(11): 2674-2682



sundhedstilstand og risiko for at få eller dø af såvel livmoderhalskræft, som af andre sygdomme. Resultater fra udenlandske studier kan derfor kun overføres til danske forhold med forsigtighed. En japansk observationel undersøgelse, hvor forfatterne så på, om de enkelte kvinder reelt var screenet, fandt at risikoen for at dø af livmoderhalskræft var 70% lavere for kvinder, der blev screenet<sup>24</sup>, mens et engelsk observationelt studie (case control-studie) estimerede, at det engelske screeningsprogram forebygger 70% af de dødsfald, der ville have været, hvis der ikke var screening, og at op til 83% kunne forebygges, hvis alle kvinder deltog i screeningsprogrammet<sup>25</sup>. Disse to studier estimerer således, at dødeligheden reduceres mere end de 33%, som det danske studie fra 1989 kom frem til. Den ovenfor nævnte systematiske oversigt identificerede kun ét studie, som estimerede effekten af screening på dødelighed af livmoderhalskræft<sup>26</sup>. Studiet var det nævnte indiske lodtrækningsforsøg, hvor kvinderne kun blev tilbudt screening én gang, og hvorfra resultater vanskeligt kan overføres til danske forhold. Studiet fandt, at risikoen for at dø af livmoderhalskræft blev nedsat med 35% i gruppen af kvinder, som blev tilbudt screening<sup>28</sup>. Det er ikke på det foreliggende grundlag muligt at estimere, hvor stor effekten af livmoderhalskræftscreening er, under nutidige danske forhold.

Kvinder kan på baggrund af den eksisterende viden dog informeres om, at de kan forvente at deres risiko for at dø af livmoderhalskræft nedsættes som følge af deltagelse i programmet. Et estimat for hvor meget risikoen nedsættes, er dog vanskeligt at angive.

## **Hvor mange gange skal kvinder undersøges og gen-undersøges i programmet?**

I det hidtidige program, frem til januar 2021, hvor kvinder er blevet inviteret til screening hvert tredje år fra de er 23 til 49 år og derefter hvert femte år indtil 64 års alder, er en kvinde blevet tilbudt i alt 12 screeningsundersøgelser, hvis alle undersøgelserne har været uden celleforandringer og er blevet gennemført med de anbefalede intervaller. For de kvinder, som fremover tilbydes HPV-baseret screening fra 30-59 år vil der blive tale om tilbud om i alt 10 screeningsundersøgelser. For de øvrige kvinder vil der uændret være tale om i alt 12 invitationer. Hvis der er et positivt fund på screeningsprøven, dvs. noget, der skal undersøges nærmere, vil det medføre et eller flere ekstra besøg. Det samme vil gøre sig gældende, hvis en prøve er uegnet og skal tages om. Tal fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) viser, at 91,4% af *prøver* er normale. Og et dansk studie

---

<sup>24</sup> Aklimunnessa, K.; Mori, M.; Khan, M. M. H.; Sakauchi, F.; Kubo, T.; Fujino, Y.; Suzuki, S.; Tokudome, S.; Tamakoshi, A. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2006; 36(8): 511-518

<sup>25</sup> Landy, R.; Pesola, F.; Castañón, A.; Sasieni, P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *British Journal of Cancer*. 2016; 115: 1140-1146

<sup>26</sup> Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013 May 24;2:35.

fandt, at 10,7% af egnede prøver var positive<sup>27</sup>. Desværre har det ikke været muligt at opnå tal for, hvilken andel af *screenede kvinder*, der har normale prøver, hverken per screeningsundersøgelse eller over et livsforløb med deltagelse i hele programmet.

#### *Tolkning i forhold til ulemper ved at deltage i screeningsprogrammet*

Kvinder kan informeres om, at de fra 23 til 64-årsalderen vil blive tilbudt i alt 10 eller 12 screeningsundersøgelser, afhængigt af, om de fra 30-59 år tilbydes henholdsvis HPV-baseret eller celle-baseret screening. Hver screening indebærer en gynækologisk undersøgelse med prøvetagning. Hvis der findes unormale forhold i én eller flere af screeningsprøverne, vil det indebære yderligere undersøgelse eller kontrol.

### **Hvor mange kvinder gennemgår udvidet livmoderhalsundersøgelse (kolposkopi) eller kegleoperation?**

Ved screeningsprøver med unormale fund, eller ved uegnet prøvemateriale, er der behov for yderligere undersøgelse, som ofte kan gennemføres ved en fornyet gynækologisk undersøgelse med prøvetagning, som ved den indledende screeningsprøve. I en del tilfælde er det nødvendigt at foretage kikkertundersøgelse af livmoderhalsen (kolposkopi) og tage vævsprøver. Ved fund af svære celleforandringer tilbydes kegleoperation (keglesnit). Der findes ikke tal for antallet af kvinder, der får taget vævsprøver fra livmoderhalsen, men 17% af danske kvinder vil på et tidspunkt i livet få tilbudt en kegleoperation for at fjerne svære celleforandringer<sup>28</sup>. For at vurdere det samlede forhold mellem gavnlige og skadelige virkninger af screeningsprogrammet, er det her relevant at sammenholde antallet af kvinder, som gennemgår en kegleoperation, med det antal, der som følge af screeningen undgår at få livmoderhalskræft. Som tidligere anført foreligger der ikke lodtrækningsundersøgelser, som har undersøgt gavnlige og skadelige effekter af livmoderhalskræftscreening, under omstændigheder som ligner de danske. Som mål for screeningens effekt er faldet i forekomst af livmoderhalskræft før og efter indførelsen forbundet med fortolkningsvanskeligheder, som beskrevet tidligere. Tages faldet i livstidsrisiko fra 3,5% til ca. 0,5% (jf. ovenfor), som udtryk for screeningens effekt, med de forbehold der tidligere er beskrevet, svarer det til at ca. 5,6 kvinder gennemgår en kegleoperation for hvert forebygget kræfttilfælde. En anden dansk undersøgelse fandt, at mellem 6 og 8 kvinder får behandling for celleforandringer i form af kegleoperation, for hvert kræfttilfælde, som forebygges som følge af screeningen<sup>29</sup>.

---

<sup>27</sup> Lyng, E.; Andersen, B.; Christensen, J.; Ejersbo, D.; Jochumsen, K.; Johansen, T.; Kristensen, J.K.; Larsen, L.G.; Mehnert, F.; Mikkelsen, E.; Nielsen, K.; Rygaard, C.; Serizawa, R.; Waldstrøm, M. Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation. *Acta Oncologica*. 2018; 57(3): 354-361

<sup>28</sup> Barken, S.; Rebolj, M.; Andersen, E.S.; Lyng, E. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia treatment in a well-screened population. *International Journal of Cancer*. 2012; 130(10): 2438-2444

<sup>29</sup> Lyng, E.; Rygaard, C.; Baillet, M. V.; Dugue, P.; Sander, B. B.; Bonde, J.; Rebolj, M. Cervical cancer screening at crossroads. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 2014; 122(8): 667-673

### *Tolkning i forhold til skadevirkninger ved at deltage i screeningsprogrammet*

Da man hos den enkelte kvinde ikke kan afgøre om svære celleforandringer vil udvikle sig til kræft, eller gå i ro af sig selv, tilbyder man altid behandling. 17% af danske kvinder bliver opereret for svære celleforandringer på et tidspunkt i livet. Da estimatet er baseret på hele den danske kvindelige befolkning, og ikke specifikt på gruppen der deltager i screening, vil livstidsrisikoen for at få foretaget keglesnit, hvis man deltager i screeningen, være større end 17%. Der er således usikkerhed om det præcise antal af kvinder, der får en kegleoperation, for hver kvinde, der undgår livmoderhalskræft. De foreliggende data sandsynliggør dog, at der vil være ca. seks til otte kvinder, der får fjernet celleforandringer vha. en kegleoperation, for hver kvinde, der undgår livmoderhalskræft som følge af deltagelse i screening.

### **Falsk negative svar og intervalcancer**

Ved et falsk negativt svar forstås, at der ikke blev fundet celleforandringer i prøven, selvom der reelt er celleforandringer til stede på livmoderhalsen. Det kan skyldes, at kun normale celler kom med, ved opsamling af prøven. Muligheden for falsk negative svar er én af årsagerne til, at man bliver tilbudt gentagne screeningsundersøgelser. Udviklingen af celleforandringer og eventuelt efterfølgende kræft, tager år, og eksisterende celleforandringer kan derfor med stor sandsynlighed opdages ved den næste prøve. Det kan dog ske, at der når at blive diagnosticeret kræft inden den næste planlagte screeningsprøve. Dette kaldes intervalcancer, og kan enten skyldes at den foregående celleprøve var falsk negativ eller at der har været tale om en særligt hurtigt udviklet kræftform. Derfor er det vigtigt, at kvinder informeres om at søge læge ved symptomer fra underlivet, selvom der måtte have været en normal screeningsprøve.

Hypigheden af intervalcancer kendes ikke præcist, men der findes enkelte studier, som kan danne baggrund for et estimat. I en opgørelse over tre år (2012-14) i Region Syddanmark blev der fundet 77 intervalcancere, svarende til ca. 26 pr år<sup>30</sup>. Nævneren er ikke opgivet i studiet, men af årsrapport fra DKLS for 2011 fremgår, at der i det år blev screenet 41.416 kvinder i Region Syddanmark. På den baggrund kan det estimeres, at der er 6 intervalcancere pr år pr 10.000 kvinder, der screenes (26/41416). En opgørelse fra Region Hovedstaden<sup>31</sup> viste, at der i 2008-2009 fandtes 13 kræfttilfælde, hvor kvinden havde et normalt screeningsresultat inden. Af årsrapport fra DKLS for 2009 fremgår, at 122.509 kvinder fik taget en celleprøve fra livmoderhalsen i Region Hovedstaden i 2009. Det svarer til en frekvens af intervalcancere på 0,5 intervalcancere per år per 10.000 screenede kvinder (13/2/122.500). Det er således en faktor 10 lavere end det nævnte estimat for Region Syddanmark. En ældre opgørelse, fra det

---

<sup>30</sup> Bchtawi, A. K.; Saritas, S.; Schledermann, D.; Christensen, R. P.; Jochumsen, K. Screening history and FIGO-stages among Danish women with cervical cancer in 2012-2014: a register-based study. *Scientific Reports*. 2019; 9: 20390

<sup>31</sup> Kirschner, B.; Poll, S.; Rygaard, C.; Wahlin, A.; Junge, J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecologic Oncology*. 2011; 120(1): 68-72

daværende Maribo Amt, fandt intervalcancer hos 4,3 per 10.000 screenede kvinder indenfor tre år efter en normal screeningsundersøgelse<sup>32</sup>

Der er således betydelig usikkerhed om disse estimater, men det må antages, at risikoen for intervalcancer er væsentligt lavere end risikoen for at få livmoderhalskræft, hvis man ikke følger screeningsprogrammet.

---

<sup>32</sup> Lyng, E.; Poll, P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo County, Denmark. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124(3): 345-52

## Referencer

Aklimunnessa, K.; Mori, M.; Khan, M. M. H.; Sakauchi, F.; Kubo, T.; Fujino, Y.; Suzuki, S.; Tokudome, S.; Tamakoshi, A. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2006; 36(8): 511-518

Andrae, B.; Andersson, T.M.; Lambert, P.C.; Kemetli, L.; Silfverdal, L.; Strander, B.; Ryd, W.; Dillner, J.; Törnberg, S.; Sparén, P. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e900

Barken, S.; Rebolj, M.; Andersen, E.S.; Lynge, E. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia treatment in a well-screened population. *International Journal of Cancer*. 2012; 130(10): 2438-2444

Bchtawi, A. K.; Saritas, S.; Schledermann, D.; Christensen, R. P.; Jochumsen, K. Screening history and FIGO-stages among Danish women with cervical cancer in 2012-2014: a register-based study. *Scientific Reports*. 2019; 9: 20390

Dugue, P.A.; Lynge, E.; Bjerregaard, B.; Rebolj, M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. *Preventive Medicine*. 2012; 54(3-4): 266-269

Dugue, P. A.; Lynge, E.; Rebolj, M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(11): 2674-2682

eSundhed.dk. Cancerregistret. <https://www.esundhed.dk/Registre/Cancerregisteret>

eSundhed.dk. Dødsårsagsregistret. <https://www.esundhed.dk/Registre/Doedsaarsagsregisteret>

Geijersstam, V.; Wang, Z.; Lewensohn-Fuchs, I.; Eklund, C.; Schiller, J.; Forsgren, M.; Dillner, J. Trends in seroprevalence of human papillomavirus type 16 among pregnant women in Stockholm, Sweden, during 1969-1989. *International Journal of Cancer*. 1998; 76: 341-344

Gunnell, A.; Ylitalo, N.; Sandin, S.; Sparén, P.; Adami, H.-O.; Ripatti, S. A longitudinal Swedish study on screening for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: Evidence of effectiveness and overtreatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(12): 2641-2648

Hammer, A.; Soegaard, V.; Maimburg, R.D.; Blaakaer, J. Cervical cancer screening history prior to a diagnosis of cervical cancer in Danish women aged 60 years and older - A national cohort study. *Cancer Medicine*. 2019; 8(1): 418-427

Ingemann-Hansen, O.; Lidang, M.; Niemann, I.; Dinesen, J.; Baandrup, U.; Svanholm, H.; Petersen, L. K. Screening history of women with cervical cancer: a 6-year study in Aarhus, Denmark. *British Journal of Cancer*. 2008; 98: 1292-1294

- Kirschner, B.; Poll, S.; Rygaard, C.; Wahlin, A.; Junge, J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecologic Oncology*. 2011; 120(1): 68-72
- Kyndi, M.; Frederiksen, K.; Kjaer, S. K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2006; 85(1): 106-111
- Landy, R.; Pesola, F.; Castañón, A.; Sasieni, P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *British Journal of Cancer*. 2016; 115: 1140-1146
- Laukkanen P.; Koskela P.; Pukkala E.; Dillner J.; Läärä, E.; Knekt, P.; Lehtinen, M. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *Journal of General Virology*. 2003; 84: 2105-2109
- Lynge, E.; Andersen, B.; Christensen, J.; Ejersbo, D.; Jochumsen, K.; Johansen, T.; Kristensen, J.K.; Larsen, L.G.; Mehnert, F.; Mikkelsen, E.; Nielsen, K.; Rygaard, C.; Serizawa, R.; Waldstrøm, M. Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation. *Acta Oncologica*. 2018; 57(3): 354-361
- Lynge, E.; Madsen, M.; Engholm, G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Research*. 1989; 49(8): 2157-2160
- Lynge, E.; Poll, P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo County, Denmark. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124(3): 345-52
- Lynge, E.; Rygaard, C.; Baillet, M. V.; Dugue, P.; Sander, B. B.; Bonde, J.; Rebolj, M. Cervical cancer screening at crossroads. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 2014; 122(8): 667-673
- Lynge, E.; Lönnberg, S.; Törnberg, S. Cervical cancer incidence in elderly women-biology or screening history? *European Journal of Cancer*. 2017; 74: 82-88
- NORDCAN. Kræftstatistik for de nordiske lande. <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN.htm>
- Peirson, L.; Fitzpatrick-Lewis, D.; Ciliska, D.; Warren, R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013; 2:35
- 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
- Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisteret. <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/registre-og-services/om-de-nationale-sundhedsregistre/sygedomme-laegemidler-og-behandling/cancerregisteret>
- Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft. 2018. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/Screening-for-livmoderhalskr%C3%A6ft---anbefalinger-maj-2018.ashx?la=da&hash=65F7E23E37E78D27B8D8683722B7C2DE0697A879>

Vaccarella, S.; Franceschi, S.; Engholm, G.; Lönnberg, S.; Khan, S.; Bray, F. 50 Years of Screening in the Nordic Countries: Quantifying the Effects on Cervical Cancer Incidence. *British Journal Cancer*. 2014; 111(5): 965-969

## Appendiks 1

### *Danske sundhedsregistre*

Fordelen ved at bruge data fra danske sundhedsregistre er, at de omhandler den danske befolkning og kan beskrive, hvad forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft har været i tidens løb. Registerne er af høj kvalitet og dækker hele befolkningen. Imidlertid er tallene gennemsnitstal for befolkningen, og selvom det kan angives hvad tallene var før og efter screening blev indført i Danmark, kan de ikke sikkert sige, hvad effekten af screening har været. Dels fordi, der ikke er en nutidig, ikke-screenet kontrolgruppe at sammenligne med, men der sammenlignes over tid, hvor andre faktorer end screeningsprogrammet kan have ændret sig. Dels fordi sammenhængen mellem om man er screenet og om man får kræft ikke kan opgøres på individniveau på baggrund af befolkningsgennemsnit.

### *Observationelle danske studier (studier hvor eksposition er defineret på individ-niveau, men ikke i et lodtræknings-design)*

Kohorte- og case control-studier giver ikke evidens af lige så høj kvalitet som lodtrækningsundersøgelser, fordi det er sværere at undgå systematiske skævheder eller fejlkilder i de undersøgte grupper (risiko for bias). Kvinder der vælger at deltage i screeningsprogrammet vil f.eks. have mindre risiko for kræft, uafhængigt af screeningen, end de kvinder der ikke deltager. Hvis der ikke tages højde for dette, kan effekten screeningsprogrammet fremstå højere end den egentlig er.

### *Studier fra udlandet*

For lodtrækningsforsøg gennemført i udlandet kan der være problemer med overførbare til den danske befolkning, således at selv veludførte udenlandske undersøgelser ikke uden en række forbehold kan overføres til danske forhold. Det skyldes, at screeningsprogrammet kan være markant anderledes, med f.eks. et enkelt besøg i stedet for de 10-12 i det danske program. For observationelle studier kan der være forbehold for både overførbare og evidensens kvalitet, jf ovenfor.

### *Data fra det danske screeningsprogram*

Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) udgiver årsrapporter, hvori udvalgte indikatorer for programmet opgøres og afrapporteres på nationalt og regionalt niveau.



## Appendiks 2

### *Søgestrategi*

Data fra de danske sundhedsregistre er udtrukket dels fra Sundhedsdatastyrelsens hjemmeside, esundhed.dk, dels fra den nordiske cancerdatabase Nordcan, i form af nutidige og historiske tal for forekomst (incidens) og dødelighed (mortalitet) af livmoderhalskræft. Derudover er årsrapporter fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) gennemgået, uden dog at finde relevante indikatorer til at belyse de emner, der indgår i informationsmaterialet. Endvidere blev der søgt i Pubmed efter forskningslitteratur.

Den 3. juli 2020 blev der foretaget tre litteratursøgninger. I den første søgning blev der søgt efter studier, der gennemgik effektiviteten af screeningsprogrammer for livmoderhalskræft. Der blev primært søgt efter kohortestudier. Der blev fundet i alt 356 studier, som blev screenet af én reviewer. Seks studier blev inkluderet. To kohortestudier sammenlignede incidensen for livmoderhalskræft før og efter screening blev indført i Danmark og Sverige (Gunnell 2007, Vaccarella 2014). En japansk kohortestudie estimerede effekten af screeningsdeltagelse på individets risiko for livmoderhalskræft (Aklimunnessa 2006). Et systematisk review estimerede effekten primært på baggrund af udenlandske kohortestudier (Peirson 2013), men inkluderede også en indisk lodtrækningsundersøgelse, som kun tilbød screening én gang og hvis relevans i forhold til effekten af det danske screeningsprogram derfor er begrænset. Dertil blev et nyere britisk case-kontrol studie (Sasieni 2009) og et svensk studie, der rapporterede risiko for intervalcancer (Andrae 1999) inkluderet.

Den anden søgning var en opdateret søgning for lodtrækningsstudier fra 2017 (efter de nyeste screeningsanbefalinger fra Sundhedsstyrelsen) til 2020. Den resulterede i 243 studier. Ingen relevante studier blev inkluderet.

I tredje søgning blev der søgt efter alle danske studier, der havde undersøgt screening for livmoderhalskræft, hvilket resulterede i 198 studier. Yderligere tre kohortestudier rapporterede på ”før og efter”-incidensrater (Kyndi 2006, Lyng 2014, Lyng 1989). Et studie opgjorde risiko for dødsfald på individniveau (Dugue 2014) og et studie opgjorde livstidsrisikoen for kegleoperation (Barken 2012). Fem studier rapporterede forekomsten af intervalcancer (Bchtawi 2019, Dugue 2012, Kirschner 2011, Lyng 1986, Ingemann-Hansen 2008).