

# Samlet informasjon vedrørende «HPV-primærscreening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi»

---

Dette dokumentet inneholder følgende:

- Flytskjema for utvidet genotyping (februar 2024)
- Alternativt flytskjema for laboratorier som ikke har utvidet genotyping (februar 2024)
- Supplerende informasjon til rapporten “HPV-primærscreening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi” (desember 2023)
- Rapport “HPV-primærscreening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi (september 2023)

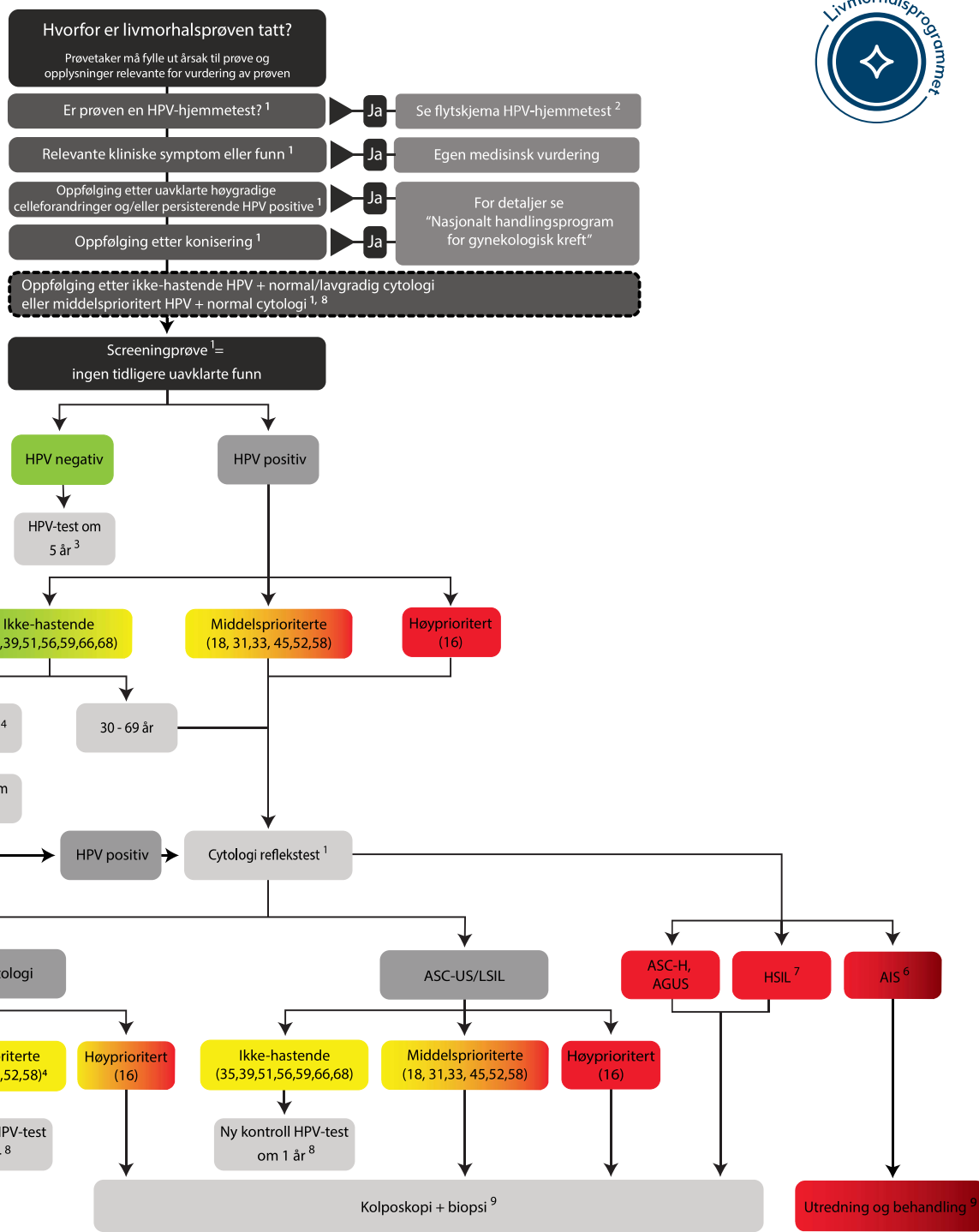


# Flytskjema

For vurdering av væskebaserte livmorhalsprøver for laboratorier som utfører utvidet genotyping

Versjon 1

Laboratorier som ikke utfører utvidet genotyping følger eget flytskjema:  
<https://www.kreftregisteret.no/flytskjema-retningslinjer>



**Figurforklaring**

Risiko for alvorlige celleforandringer (CIN2+)

Testresultat  
 Anbefaling  
 Oppfølging etter kontrollprøve

Lav  
 Middels  
 Høy

For nærmere informasjon om krav for HPV-tester som kan benyttes i Livmorhalsprogrammet se: <https://www.kreftregisteret.no/krav-hpv-tester>

- Fotnoter**
- Ved uegnet prøve (primær, refleks eller oppfølgingsprøve) ny prøve innen 3 måneder.
  - Flytskjema for HPV hjemmetest: <https://www.kreftregisteret.no/flytskjema-retningslinjer>
  - Kvinnen går tilbake til livmorhalscreening, med påminnelse når det er på tide å ta ny prøve.
  - 25-29 år; skal ikke utføre refleks cytologi ved positiv HPV ikke-hastende genotyper.
  - Cytologiprøven skal analyseres av 2 screenere, dersom normal cytologi. For HPV 18 og/eller 45, anbefales ny prøve dersom ikke plateepitel og sylinderepitel er representert (M00110).
  - Bruk standardfrase for AIS: <https://www.kreftregisteret.no/kvalitetsmanual>
  - Eventuelt konisering ved HSIL. Se handlingsprogram for gynekologisk kreft.
  - Dersom resultat på kontrollprøven er:
    - Positiv HPV-test, gjør refleks cytologi. Henvises til kolposkopi og biopsi
    - Negativ HPV-test, kvinnen går tilbake til livmorhalscreening hvert 5. år
  - Se handlingsprogram for gynekologisk kreft: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>

**Begrepsforklaring**

Cytologi-prøveresultater	ASCUS (irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning) LSIL (lavgradig skvamos intraepitel lesjon)
Ikke-hastende	Proveresultater med HPV-genotyper; 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68
Middelsprioriterte	Proveresultater med HPV-genotyper; 18, 31, 33, 45, 52, 58
Høyprioritert	Proveresultat med HPV-genotype; 16
	ASC-H (Irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke oppfyller kriteriene til diagnosen HSIL) HSIL (Høygradig skvamos intraepitel lesjon) AGUS (Irregulært sylindrer/kjerteepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans) AIS (Adenokarsinoma in situ) Ca (alle typer cancer)

# Flytskjema

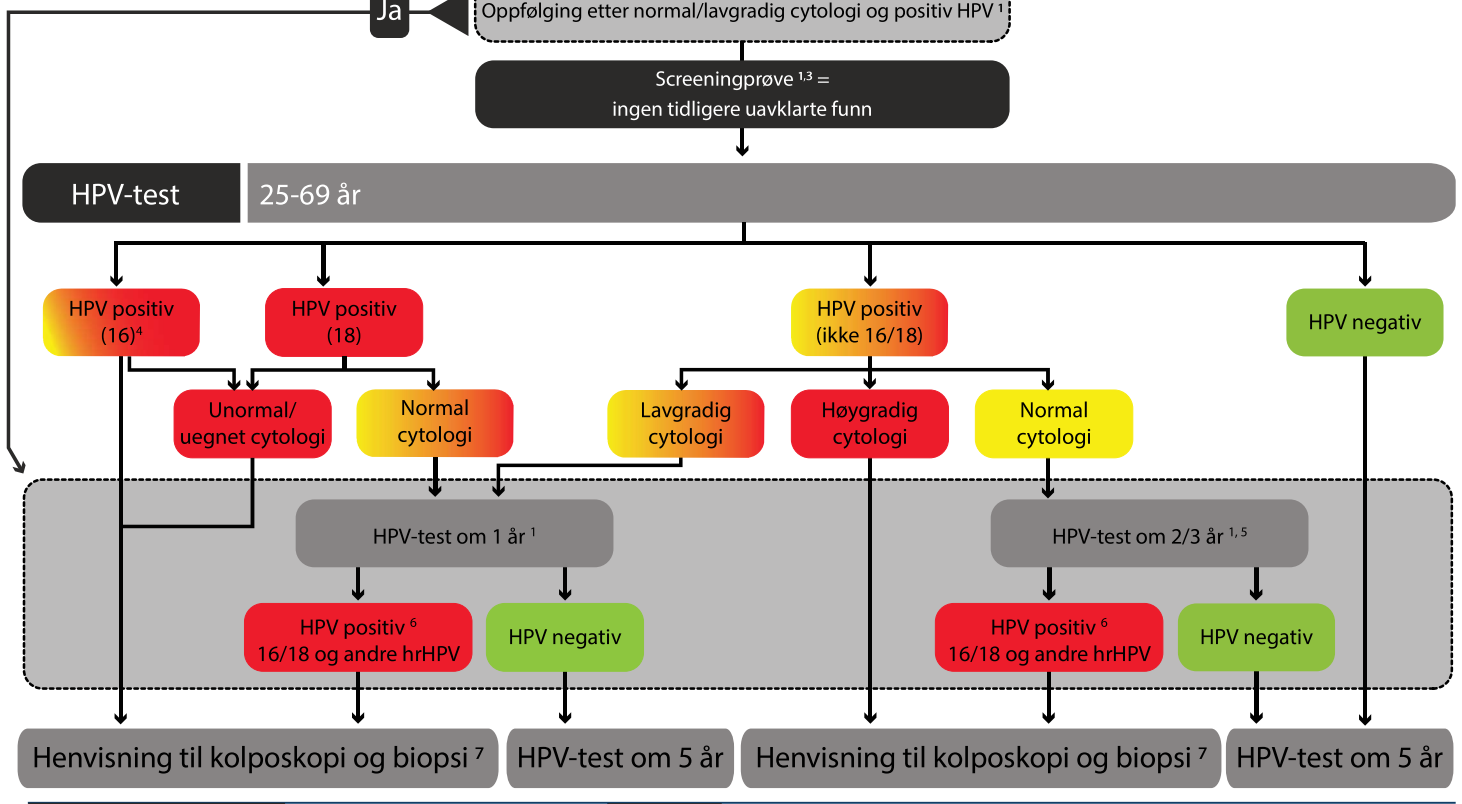
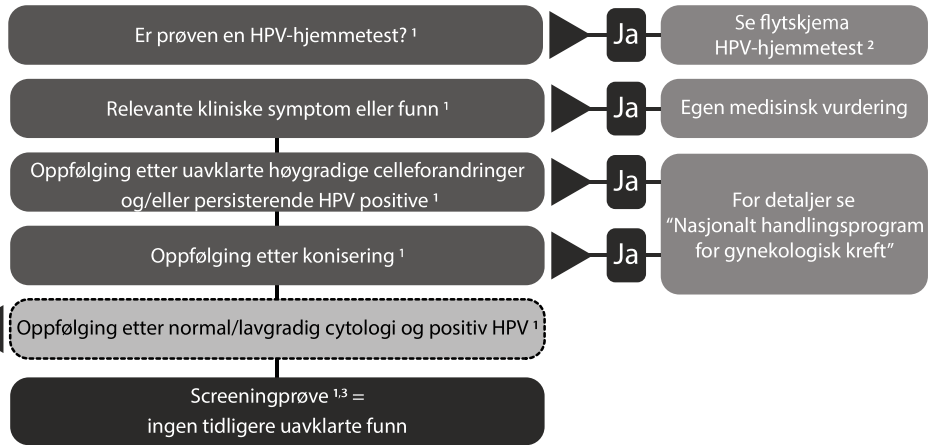
For vurdering av væskebaserte livmorhalsprøver for laboratorier som **ikke** utfører utvidet genotyping

Versjon 1

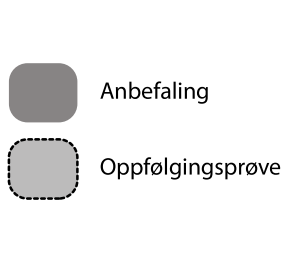
Laboratorier som utfører utvidet genotyping følger eget flytskjema:  
<https://www.kreftregisteret.no/flytskjema-retningslinjer>

## Hvorfor er livmorhalsprøven tatt?

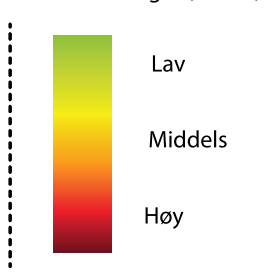
Prøvetaker må fylle ut årsak til prøve og opplysninger relevante for vurdering av prøven



### Figur- og begrepsforklaring



### Risiko for alvorlige celleforandringer (CIN2+)



### Fotnoter

1. Ved uegnet prøve (primær, refleks eller oppfølgingsprøve) ny prøve innen 3 måneder.
2. Flytskjema for HPV <https://www.kreftregisteret.no/flytskjema-retningslinjer>
3. For kvinner over 34 år uten livmorhalsprøve de siste ti årene, anbefales det å gjøre cytologi og HPV-test av livmorhalsprøven.
4. Skal utføres cytologi. Uansett cytologisvar henvises kvinnen til kolposkopi og biopsi
5. Ny HPV-test anbefales etter 36 måneder (25-29 år) eller 24 måneder (30-69 år) ved HPV-positiv (ikke 16/18) og normal cytologi.
6. Dersom resultat på kontrollprøven er:
  - Positiv HPV-test, gjør refleks cytologi. Henvises til kolposkopi og biopsi
  - Negativ HPV-test, kvinnen går tilbake til livmorhalscreening hvert 5. år
7. Se handlingsprogram for gynekologisk kreft: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>

Lavgradig cytologi	ASCUS (irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning) LSIL (lavgradig skvamøs intraepitel lesjon)
Høygradig cytologi	ASC-H (Irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke oppfyller kriteriene til diagnosen HSIL) HSIL (Høygradig skvamøs intraepitel lesjon) AGUS (Irregulært sylinderepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans) ACIS (Adenokarsinoma in situ) Ca (alle typer cancer)
Unormal cytologi	Lavgradig eller høygradig cytologi
hrHPV	Høyrisiko humant papillomavirus
16/18	Genotype HPV16 og/eller HPV18

## Supplerende informasjon til rapporten «HPV-screening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi»

Desember 2023

### Bakgrunn

Sak 17/23 «HPV-primærscreening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi» ble lagt frem for Styringsgruppen for kreftscreeningprogrammene 19.oktober 2023. Saken omhandler innføring av ny oppfølgingsalgoritme til alle kvinner som tester positivt for HPV når de deltar i Livmorhalsprogrammet. Oppfølgingsalgoritmen som foreslås, benytter subspesifisering av HPV-genotyper, såkalt utvidet genotyping sammen med kvinnens alder, for å risikostatifisere kvinnene bedre, og dermed gi muligheter for mer persontilpasset oppfølging av kvinner som deltar i screeningprogrammet. Tabell 1 viser de ulike HPV genotypene og deres onkogene potensiale. Målet med innføringen er å forebygge flere krefttilfeller samt å effektivisere ressursbruken.

*Tabell 1: Inndeling av HPV genotyper etter genotypenes onkogene-potensiale og forekomst i livmorhalskreft. Se rapporten «HPV-screening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi» for detaljer.*

	Høyprioritert	Middelsprioritert	Ikke-hastende
Genotype	HPV 16	HPV 18,31,33,45,52,58	HPV 35,39,51,56,59,66,68

### Status

På møtet 19.oktober 2023 ønsket Styringsgruppen (SG) ytterligere informasjon vedrørende ressursbruk og kostnader ved innføring av tiltaket for de ulike regionale helseforetakene. Videre har en arbeidsgruppe nedsatt av direktoratet (Algoritmegruppen) i løpet av høsten 2023 fått tilgang til informasjon om norske tall vedrørende prevalens av genotyper i forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft blant kvinner yngre enn 35 år. På bakgrunn av denne informasjonen har det blitt gjort noen få justeringer i screeningalgoritmen i forhold til forslaget som ble skissert på møte med SG i oktober 2023.

Dette notatet oppsummerer:

- 1) Revidert screeningalgoritme med utvidet genotyping
- 2) Mulige alternativer for innføring av utvidet genotyping i HFene inkludert grove estimat over assosierte kostnader
- 3) Estimat over endringer i antall livmorhalsprøver og henvisninger til utredning hos gynekolog for kolposkopi og biopsi forslaget vil medføre

## 1. Revidert screeningalgoritme med utvidet genotyping

Det er gjort noen små endringer i revidert screeningalgoritme i forhold til algoritmen presentert i rapporten «HPV-screening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi» i oktober 2023.

Revidert algoritme er vedlagt i vedlegg 1. Endringene i den reviderte algoritmen er:

- 1) Ny screeningprøve for kvinner i alderen 25-29 år positive for ikke-hastende HPV genotype anbefales etter 3 år isteden for 5 år.
- 2) Fotnoter er oppdatert med små endringer

Anbefalinger ved innføring av revidert algoritme med utvidet genotyping er oppsummert under. Endringer i forhold til dagens algoritme er kommentert i **grønt** (algoritme 1 i vedlegg1). Både screeningprøve og oppfølgingsprøve er en væskebasert livmorhalsprøve som i utgangspunktet skal tas hos fastlegen. Primæranalysemetode er for både screeningprøver og oppfølgingsprøver HPV-test, men ved positiv HPV-test utføres en cytologisk vurdering av cellene i de fleste tilfellene.

For kvinner i alderen 25-29 år:

- Positive for ikke-hastende HPV genotyper, gjøres det **ikke** en cytologisk vurdering av prøven. Kvinnen anbefales ny screeningprøve om 3 år. Ved neste screeningprøve (etter 3 år) skal prøver positive for ikke-hastende HPV genotyper bli vurdert cytologisk selv om kvinnen er 29 år eller yngre. **I nåværende algoritme gjøres det cytologisk vurdering av alle prøver.**
- Positive for middels- og høyprioriterte HPV-genotyper gjøres det en cytologisk vurdering av prøven og videre oppfølging eller utredning baseres på genotype og cytologifunn, (Se under «Alle kvinner, 25-69 år»).

For kvinner i alderen 30-69 år:

- Positive for HPV, uavhengig av genotype, gjøres en cytologisk vurdering av cellene. Videre oppfølging eller utredning baseres på genotype og cytologifunn:
  - o Positive for ikke-hastende genotyper og normal cytologi anbefales ny oppfølgingsprøve etter 3 år. **I nåværende algoritme anbefales ny oppfølgingsprøve etter 2 år.**
  - o Positive for ikke-hastende HPV genotyper og lette celleforandringer (ASCUS/LSIL) anbefales oppfølgingsprøve etter 1 år.

Alle kvinner, 25-69 år:

- Positive for middelsprioriterte HPV-infeksjoner og normal cytologi, anbefales oppfølgingsprøve om 1 år. **I nåværende algoritme anbefales ny oppfølgingsprøve etter 2 år, med unntak for kvinner som er positive for HPV18 som anbefales oppfølging etter 1 år.**
- Positive for middelsprioriterte HPV-infeksjoner og lette celleforandringer (ASCUS/LSIL), anbefales henvisning til gynekolog med en gang. **I nåværende algoritme anbefales ny oppfølgingsprøve etter 1 år, med unntak for kvinner som er positive for HPV18 som anbefales oppfølging med en gang.**
- Positive for HPV16, anbefales henvisning til gynekolog med en gang. Denne endringen foreslås for hele landet, og anbefales uavhengig av tilgang til utvidet genotype analyser. **I nåværende algoritme anbefales ny oppfølgingsprøve etter 1 år for HPV16-positve kvinner med normal cytologi.**

## 2. Mulige alternativer for innføring av utvidet genotyping

Innføring av en screeningalgoritme med utvidet genotyping gir en utfordring da kun tre av ni HPV-laboratorier har, per i dag, maskinparken som gjør det mulig å tilby utvidet genotyping fra den primære analysen. Disse tre laboratoriene er alle lokalisert i Helse Sør Øst, og inkluderer Akershus universitetssykehus, Oslo universitetssykehus og Sykehuset Østfold Kalnes.

De resterende seks screeninglaboratoriene som analyserer livmorhalsprøver, benytter i dag HPV-plattformer som ikke angir genotyper utover HPV16 og -18.

Dette vil si at Helse Vest (HV), Helse Midt (HM) og Helse Nord (HN) ikke kan tilby utvidet genotyping uten at det enten:

- 1) kjøpes inn en HPV-plattform med mulighet for utvidet genotyping
- 2) ved at HPV-positive livmorhalsprøver sendes til ett laboratorium som tilbyr utvidet genotyping
- 3) ved at det utføres «stand-alone» genotyping i en tilleggsanalyse av HPV-positive screeningprøver

De tre ulike alternativene er kort oppsummert under.

### 2.1 Innkjøp av plattform med mulighet for utvidet genotyping på hvert av de 6 laboratoriene

Kostnader for dette ligger mellom 2,5 og 12 millioner avhengig av plattform og produsent (se tabell 2 for detaljer). Denne løsningen krever ikke en tilleggsanalyse da utvidet genotype resultat er inkludert i primært screeningresultat, dvs sparte kostnader for reagenser og arbeidskraft.

Tabell 2: HPV-plattformer med utvidet genotyping som oppfyller kravene for HPV-tester som kan benyttes i primær HPV-screening. Fargene på genotype tall er inndelt etter høyprioritet, middels prioritert og ikke hastende som i tabell 1

HPV-plattform	Genotyper identifisert	Kapasitet	Listepris
Abbot Alinity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enkeltvis: 16, 18, 45</li> <li>• Gruppe A: 31, 33, 52, 58</li> <li>• Gruppe B: 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68</li> </ul>	270-300 prøver på en arbeidsdag	3.5 millioner
BC Cor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enkeltvis: 16, 18, 45, 31, 51, 52</li> <li>• Gruppert: 35, 39, 68</li> <li>• Gruppert: 56, 59, 66</li> <li>• Gruppert: 33, 58</li> </ul>	270-330 prøver på en arbeidsdag	10-12 millioner
BC Viper	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enkeltvis: 16, 18, 45, 31, 51, 52</li> <li>• Gruppert: 35, 39, 68</li> <li>• Gruppert: 56, 59, 66</li> <li>• Gruppert: 33, 58</li> </ul>	90-120 prøver på en arbeidsdag	2,5-3 millioner (ex preanalytisk del)

### 2.2 Innkjøp av EN plattform med mulighet for utvidet genotyping for bruk ved seks laboratorier

Denne løsningen vil innebære at de 6 laboratoriene i HV, HM og HN må enes om hvem som skal kjøpe inn aktuell plattform, hvor den skal plasseres, og om det er mulighet for at ett laboratorium kan påta seg ansvaret for å analysere alle prøvene som trenger utvidet genotyping. En slik løsning vil kreve at de aktuelle HFene enes om anskaffelse, logistikk og forsendelse av HPV-positive prøver.

I et slikt scenario må det påregnes kostnader til forsendelse av prøver, samt bruk av gjestetakst for de laboratoriene som analyserer prøver på vegne av andre. Å sende feks 50 prøver for analyse fra et laboratorium til et annet har en kostnad på rundt 300 NOK. Vanlig praksis er at avgivende laboratorium betaler 2 eller 4 ganger takst/PATP1 for kompensasjon for kostnader til analyserende laboratorium avhengig om det er innenfor eller utenfor RHFet. Tabell 3 gir en oversikt over estimert

antall screeningprøver, antall HPV-positive og antall prøver positive for andre genotyper en 16/18 i 2024 for de ulike laboratoriene og RHFene.

Tabell 3: Oversikt over estimert antall screeningprøver med tilhørende HPV-positivitet i 2024 og antall prøver som må sendes hver uke per laboratorium og per RHF. Da laboratoriene i Helse Sør-Øst har HPV-plattformer som utfører utvidet-genotyping, er det ikke estimert at de må sende prøver.

Lab/RHF	# HPV-tester	# HPV-positive	# ikke-16/18 positive	Forsendelse per uke (48 uker/år)
OUS	80 000	8 000	6 400	
Kalnes	68 000	6 800	5 440	
Ahus	62 000	6 200	4 960	
Helse Sør-Øst	210 000	21 000	16 800	
HUS	37 000	3 700	2 960	62
SUS	27 000	2 700	2 160	45
Helse Vest	64 000	6 400	5 120	107
St.Olav	27 000	2 700	2 160	45
Ålesund	14 000	1 400	1 120	23
Helse Midt	41 000	4 100	3 280	68
UNN	26 000	2 600	2 080	43
Nordland	13 000	1 300	1 040	22
Helse Nord	39 000	3 900	3 120	65
Hele Norge	354 000	35 400	28 320	240

### 2.3 Tilleggsanalyse for HPV-positive prøver, ikke HPV16/18, i eget laboratorium

Denne løsningen innebærer at laboratoriene anskaffer seg, eller benytter allerede etablerte analyser for utvidet genotyping som en tilleggsanalyse for HPV-positive prøver, ikke HPV16/18. Eksempler på mulige tilleggsanalyser er angitt i tabell 4, men andre tester kan også være aktuelle å benytte. Tabell 5 viser at to laboratorier (St. Olavs og SUS) allerede har en metode etablert på laboratoriet som kan utføre utvidet genotyping.

Tabell 4: Eksempler på HPV-tester med utvidet genotyping. Listen er ikke uttømmende, og krav for HPV-test som kan benyttes for tilleggsanalyser for HPV-positive primærprøver er ikke avklart enda.

HPV-plattform	Genotyper identifisert	Kapasitet	Listepris	Kostnad per prøve
Seegene AnyPlex/AllPlex	Høyrisiko: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 Lavrisko: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70	270-300 prøver på en arbeidsdag	0.2 millioner (pris er ikke bekreftet)	Reagenser 260 NOK per prøve DNA isolering ca 100 NOK Arbeidskraft på lab er ikke tatt med
BD Viper	Enkeltvis: 16, 18, 45, 31, 51, 52 Gruppert: 35, 39, 68 Gruppert: 56, 59, 66 Gruppert: 33, 58	90-120 prøver på en arbeidsdag	2,5-3 millioner (ex preanalytisk del)	Reagenser 110 NOK per prøve Arbeidskraft på lab er ikke tatt med



Tabell 5: Oversikt over mulige HPV-tester for tilleggsanalyser av HPV-positive primærprøver tilgjengelig ved aktuelle laboratorier

Laboratorium	Mulige HPV-test for tilleggsanalyser med utvidet genotyping
UNN	Har ikke mulighet for utvidet genotyping pt
Nordland	Mulig at molekylær enhet ved laboratoriet kan utføre analyse, må avklares
St.Olav	Seegene Allplex HPV28 Detection
Ålesund	Har ikke mulighet for utvidet genotyping pt
HUS	Ikke mottatt svar
SUS	INNO-LiPA HPV Genotyping KIT

#### 2.4 Modifisert versjon av dagens algoritme

Et fjerde alternativ er at i en overgangsperiode kan laboratoriene benytte en modifisert versjon av den nåværende algoritmen der HPV 16-positive kvinner henvises direkte til utredning hos gynekolog for kolposkopi og biopsi uavhengig av cytologisvar. Dette vil føre til en økning på rundt 2300 biopsier hvert år. Lengden på overgangsperioden kan da diskuteres/tilpasses.

### 3. Estimat over endringer i antall livmorhalsprøver og henvisning til gynekolog

Estimat viser at en algoritme som tar hensyn til utvidet HPV genotyping, samt kvinnens alder, vil:

- redusere antall cytologier da det ikke gjøres cytologi på prøver positive for ikke-hastende HPV-typer fra kvinner i alderen 25-29 år
- redusere antall oppfølgingsprøver og medføre tidligere diagnostisering av kvinner med behandlingstrengende forstadier, da flere kvinner henvises til gynekolog med en gang
- generere tilsvarende antall henvisninger til utredning hos gynekolog for kolposkopi og biopsi basert på resultat fra screeningprøven og eventuelle oppfølgingsprøver, som i dag. Antall kvinner som må følges opp av gynekolog pga persisterende HPV-infeksjon uten behandlingstrengende funn på biopsi vil reduseres.

#### 3.1 Redusert antall cytologier

Estimat indikerer at det hvert år vil bli i overkant av 5000 færre cytologier som følge av utvidet genotyping. Dette da det ikke gjøres cytologi på prøver positive for ikke-hastende HPV-typer fra kvinner i alderen 25-29 år.

#### 3.2 Redusert antall oppfølgingsprøver

Et overslag på antall oppfølgingsprøver viser at en algortime med utvidet genotyping vil generere rundt 12000 færre oppfølgingprøver enn nåværende algortime. Dette skyldes at kvinner positive for middelsprioriterte HPV-infeksjoner og lette celleforandringer (ASCUS/LSIL), samt alle HPV16-positive kvinner, henvises til gynekolog med en gang. Videre anbefales kvinner positive for ikke-hastende genotyper i alderen 25-29 år ikke en oppfølgingsprøve, men en screeningprøve etter tre



år. Det er en viktig forskjell, da kvinner med HPV-positive oppfølgingsprøver alltid henvises direkte til gynekolog for videre utredning.

### 3.3 Antall henvisninger til utredning hos gynekolog for kolposkopi og biopsi

#### 3.3.1 Tilsvarende antall henvisninger til gynekolog basert på resultat av screening og oppfølgingsprøver

Det er gjort et estimat over antall henvisninger til gynekolog for kolposkopi og biopsi basert på resultat fra screeningprøven og eventuelle oppfølgingsprøver. Tabell 6 viser en økning på 200 biopsier per år, noe som tolkes som tilsvarende antall henvisninger til gynekolog mht store usikkerheter i modellen.

Tabell 6: Estimert per år over antall henvisninger til gynekolog med nåværende og ny algoritme basert på 2022 tall med en vaksinert alderskohort (25-åringene).

	Estimat per år over antall henvisninger til gynekolog		
	Nåværende algoritme uten utvidet genotyping	Algoritme med utvidet genotyping	Differanse
25-29 år	7300	5700	-1600
30-69 år	13800	15600	1800
Totalt	21100	21300	200

#### 3.3.2 Estimert antall biopsier hvert år generert av screeningprøver og oppfølgingsprøver ved overgang til utvidet genotyping

Tabell 7 viser en oversikt over estimert antall henvisninger til gynekolog generert hvert år av screeningprøver og oppfølgingsprøver ved overgang til utvidet genotyping. I 2024 og 2025 forventes det en topp i antall henvisninger til gynekolog, da mange kvinner som ble anbefalt oppfølgingsprøve etter 1 eller 2 år basert på nåværende algoritme, vil ta oppfølgingsprøver disse årene. Alle med HPV-positive oppfølgingsprøver vil henvises til gynekolog for oppfølging. I 2026 forventes et bunnpunkt i antall henvisninger da oppfølging etter nåværende algoritme er gjennomført med unntak av de som skal ha 3 års kontroll. Fra 2027 er alle kvinner som er i et oppfølgingsløp over på algoritme med utvidet genotyping, og en stor andel av kvinner mellom 25-29 år er HPV-vaksinert. Det er ikke gjort et estimat over antall henvisninger etter 2027, men det forventes at antall henvisninger vil gradvis reduseres pga:

- 1) økende andel kvinner har gjennomgått en runde med HPV-screening, og tall fra den norske piloten viser at det er en kraftig reduksjon i andel som henvises til gynekolog i runde to av HPV-screening
- 2) en økende andel kvinner i alderen 30-69 år vil være HPV-vaksinert i barnevaksinasjonsprogrammet.

Tabell 7: Estimert antall henvisninger til gynekolog generert hvert år av screeningprøver og oppfølgingsprøver ved overgang til utvidet genotyping. I estimatet er det tatt med at en økende andel av kvinnene er HPV-vaksinert i barnevaksinasjonsprogrammet.

	Antall henvisning til gynekolog
2024*	24400
2025*	22100
2026	18900
2027	19200

\* I 2024 og 2025 forventes det en topp i antall henvisninger til gynekolog, da mange kvinner som ble anbefalt oppfølgingsprøve etter 1 eller 2 år basert på nåværende algoritme, vil ta oppfølgingsprøver disse årene.

### 3.3.3. Reduksjon i antall kvinner som henvises til gynekolog pga persisterende HPV-infeksjon uten funn av behandlingstrengende forstadier

Det estimeres at antall kvinner som henvises til gynekolog pga persisterende HPV-infeksjon uten behandlingstrengende funn på biopsi vil reduseres. Reduksjon i antall biopsier knyttes i stor grad til at i algoritme med utvidet genotyping vil unge kvinner (25-29 år) positive for ikke-hastende genotyper ikke henvises til gynekolog. Risiko for behandlingstrengende forstadier er lav (under 5% i løpet av 7 år, Demarco et al, 2020) hos denne gruppen, og de vil i stor grad være persisterende HPV-positive, og blir fulgt opp av gynekolog årlig inntil HPV negativ prøve.

I aldersgruppen 30-69 år vil algoritmen med utvidet genotyping henvise flere kvinner til biopsi. Disse kvinnene vil i stor grad ha funn på prøvene sine og behandles (estimert til gjennomsnittlig 45% basert på tall fra Livmorhalsprogrammet), og det er dermed færre kvinner som trenger årlige kontroller hos gynekolog pga persisterende HPV-infeksjon. Tabell 8 viser et estimat over antall kvinner som følges opp hvert år i en 5 årsperiode i aldersgruppen 30-69 år ved innføring av utvidet genotyping og antall kvinner i aldersgruppen 25-29 år som «slipper» oppfølging. Det første året vil det være 200 flere biopsier som vist i tabell 6, men etter 5 år med algoritmen vil screeningpopulasjonen som screenet seg i år 1, generert 1700 færre biopsier.

Tabell 8: Estimert over antall henvisning til gynekolog ved innføring av algoritmen med utvidet genotyping. Tabellen viser antall biopsier som genereres av HPV-positive screeningprøver i år 1. Estimatene tar ikke hensyn til en økende andel HPV-vaksinerte kvinner.

	Estimat over antall henvisninger til gynekolog som genereres blant kvinner 30-69 år	Estimat over antall henvisninger til gynekolog som «avverges» blant kvinner 25-29 år	Differanse
År 1	1800	-1600	200
År 2	800	-1350	-550
År 3	650	-1200	-550
År 4	550	-1000	-450
År 5	550	-1000	-450
Totalt	4450	-6150	-1700





# HPV-primærscreening med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi

*Utarbeidet av: Algoritmegruppen i  
Livmorhalsprogrammet*

*Dato utarbeidet: 04.09.2023*



## OPPSUMMERING

- I regi av Helsedirektoratet er det nedsatt en arbeidsgruppe (Algoritmegruppen) som har fått i oppdrag å fortløpende evaluere og foreslå tilpasninger i screeningalgoritmer til Livmorhalsprogrammet.
- Algoritmegruppen har tidligere vurdert at en forbedret kreftforebyggende effekt oppveier ulempene ved å innføre HPV-screening til yngre kvinne (25-33 år). Implementeringen av HPV-screening ble innført til alle kvinner i Livmorhalsprogrammet fra 1.juli 2023.
- I denne rapporten er det gjort en vurdering av nytten av subspesifisering av HPV-genotyper, såkalt utvidet genotyping, hos HPV-positive kvinner i alderen 25-69 år med henblikk på å effektivisere ressursbruken i programmet og forebygge flere krefttilfeller.
- Tilgjengelighet av kommersielle HPV-tester med utvidet genotyping til bruk i primærscreening gir mulighet til å øke fokuset på kvinner som er positive for de HPV-typer som oftest er assosiert med livmorhalskreft utover HPV 16 og 18. Andre genotyper kan da følges opp og utredes mindre aggressivt enn i dagens algoritme.
- Algoritmegruppen anbefaler utvidet genotyping av HPV-positive kvinner i alle aldersgrupper i screeningsprogrammet. Oppfølging og utredning baseres på det onkogene potensialet hos de ulike HPV-genotypene, samt til dels cytologifunn og alder.
- De 14 ulike høyrisiko HPV-genotyper som påvises i de primærscreeningstestene som inngår i Livmorhalsprogrammet, anbefales å deles inn i høyprioritert (HPV16), middelsprioriterte (HPV 18, 31, 33, 45, 52, 58) og ikke-hastende (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) HPV-genotyper utfra deres onkogene potensiale og forekomst.
- Algoritmegruppen foreslår følgende:
  - Kvinner 25-29 år med ikke-hastende HPV- genotyper utredes ikke videre med cytologi på grunn av svært lav risiko for kreft. Utfra beregninger man må screene ca 200 000 HPV-positive kvinner med ikke-hastende typer under 30 år for å forebygge ett krefttilfelle. I tillegg er det beregnet at man må kolposkoper 17 000 av disse kvinnene for å forebygge ett krefttilfelle. Kvinnene anbefales derfor ny HPV-test om 5 år.
  - Kvinner 30-69 år med positiv HPV-test skal utredes med cytologisk undersøkelse uavhengig av HPV-genotype. Videre oppfølging eller utredning baseres på genotype og cytologifunn.
    - Tidspunkt for ny prøve ved normal cytologi endres til 1 år for de middelsprioriterte typene eller 3 år for de ikke-hastende typene.
    - Tidspunkt for ny prøve ved lette celle forandringer (ASCUS/LSIL) skal vente 1 år for de med ikke-hastende HPV typene.
  - Alle kvinner med middelsprioriterte HPV-infeksjoner og lette, uspesifikke celleforandringer, skal henvises direkte til kolposkopi/biopsi.
  - Alle kvinner som er positive for HPV16, skal henvises til kolposkopi/ biopsi. Denne endringen vil gjelde for hele landet, uavhengig av tilgang til utvidet genotype test.
- Foreslått algoritme estimerer en reduksjon på 3 prosent poeng i antall kolposkopier blant 25-29 åringer.
- Foreslått algoritme estimerer ingen økning i antall kolposkopier blant 30-69 åringer.
- Forslått algoritme estimerer en reduksjon i cytologier på 5%.
- Basert på preliminære data som inkluderer utvidet genotyping fra screeninglaboratoriene i Helse Sør-Øst, samt resultater fra HPV-screening fra hele Norge, er det estimert at mellom 350-750

kvinner med CIN3 og mer alvorlige lesjoner, diagnostiseres tidligere som et resultat av å implementere utvidet genotyping.

- Laboratorier som ennå ikke har mulighet for å utføre utvidet genotyping utenom HPV 16 og 18, vil kunne tilby algoritme uten utvidet genotyping i en overgangsfase.
- Siden utviklingen skjer så raskt med ny kunnskap og nye biomarkører, må screeningprogrammet fortløpende evalueres og tilpasses for å balansere nytte og skade av screeningen på en samfunnsmessig bærekraftig måte.

## Oppdrag og arbeidsgruppe

Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe (Algoritmegruppen) som har fått i oppdrag å fortløpende evaluere og foreslå tilpasninger i screeningalgoritmen til Livmorhalsprogrammet. I denne rapporten presenteres vurdering av fordeler og ulemper ved å innføre utvidet HPV-genotyping for risikostatifisering og oppfølgingsanbefalinger.

Medlemmer i Algoritmegruppen som har vært med å utarbeide rapporten er:

- Ingrid Baasland – Gynekolog – Baasland-klinikken, Kreftregisteret og AFE ved ISM, NTNU
- Signe Opdahl – Epidemiolog – NTNU
- Christine Monceyron Jonassen – Virolog – Folkehelseinstituttet og Sykehuset Østfold
- Birgit Engesæter – Spesialrådgiver – Kreftregisteret
- Jannicke Mohr Berland – Patolog – Stavanger universitetssjukehus
- Irene Kraus Christiansen – Molekylærbiolog – HPV-ref.-laboratoriet, Akershus universitetssykehus
- Emily Burger – Helseøkonom – Universitetet i Oslo og Oslo Economics
- Mari Nygård – Forsker - Kreftregisteret
- Agnes Kathrine Lie – Patolog OUS
- Emilius Adrianus Maria Janssen- Molekylærbiolog- Stavanger universitetssjukehus
- Ameli Tropé – Gynekolog, Leder, Livmorhalsprogrammet – Kreftregisteret

## Uttalelser fra Rådgivningsgruppen (RG) for Livmorhalsprogrammet

RG [Faglig rådgivningsgruppe for Livmorhalsprogrammet \(kreftregisteret.no\)](https://www.kreftregisteret.no) har representanter fra alle helseforetakene, samt fra alle aktører innen livmorhalskreftscreeningen. RG stilte seg den 14.09.23 bak forslaget om utvidet HPV-genotyping. Hovedmålet er i fremtiden å ha en nasjonal algoritme som inkluderer utvidet genotyping.



## Innhold

Oppsummering .....	3
1. Bakgrunn .....	6
1.1 HPV - årsak til livmorhalskreft.....	6
1.2 Screening mot livmorhalskreft i Norge .....	6
1.3 Fra cytologi til HPV-basert screening .....	6
2. HPV-genotyper og kreftrisiko.....	7
2.1 Ulike høyrisiko HPV-genotyper har ulik kreftrisiko. ....	7
2.2 Utvidet genotyping brukt i andre nordiske land .....	8
2.2.1 Utvidet genotyping i Sverige .....	8
2.2.2 Utvidet genotyping i Danmark .....	9
3. Forslag til ny algoritme i HPV-screening med utvidet genotyping.....	11
4. utfordringer ved dagens HPV-screening uten utvidet genotyping.....	15
4.1 Yngre kvinner ved dagens algoritme .....	15
4.2 Eldre kvinner ved dagens algoritme.....	15
5. Innføring av utvidet genotyping for målrettet ressursbruk og reduksjon av ulemper .....	16
5.1 HPV-plattformer ved laboratoriene i dag.....	16
5.2 Uendret antall henvisninger.....	17
5.3 Redusert antall cytologier .....	16
5.4 Redusert antall screeningprøver i løpet av livet .....	17
5.5 Redusert antall kolposkopier for kvinner 25-29 år.....	17
5.6 Uendret antall kolposkopier blant 30-69 åringer.....	18
5.7 Reduksjon i antall kolposkopier pga flere HPV-vaksinerte og flere HPV-screenede kvinner .....	18
5.8 Tidligere diagnostisering av CIN3 .....	19
5.9 Bedre kontroll på screeninghyppighet .....	19
6. Ulemper med å innføre utvidet HPV genotyping.....	19
6.1 Testkvalitet.....	19
6.2 Økt informasjonsmengde.....	19
6.3 Tiltak for å redusere unødvendige kontroller og biopsier.....	20
7. Kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge .....	20
8. Anbefaling .....	21
9. Referanser .....	22

# 1. Bakgrunn

## 1.1 HPV - årsak til livmorhalskreft

Persisterende HPV-infeksjon er en avgjørende faktor i utviklingen av livmorhalskreft [1]. Det finnes over 200 ulike HPV-typer (genotyper), men hvorav kun 20 er karakterisert som høyrisiko-typer og som kan forårsake livmorhalskreft. Da noen av disse svært sjelden leder til kreftutvikling, har man fokusert på 14 av disse HPV-typene i brorparten av HPV-testene. De fleste HPV-infeksjoner blir tatt hånd om av immunforsvaret og forsvinner av seg selv eller kan bli liggende latent og dermed ikke påvises ved kommersielle HPV-tester. En vedvarende påvisbar infeksjon utover 2 år øker risikoen for alvorlige celleforandringer, såkalt cervikal intraepitelial lesjon grad 2 og 3 (CIN2 og CIN3) eller adenocarcinoma in situ (AIS,) og kreft. Det tar ofte 10-30 år fra en HPV-infeksjon starter til eventuell utvikling av kreft [2].

## 1.2 Screening mot livmorhalskreft i Norge

Screening med cytologi eller HPV-test kan avdekke alvorlige celleforandringer på et tidlig tidspunkt, og disse kan fjernes ved konisering, før utvikling av kreft. Det har vært et markant fall i forekomsten av livmorhalskreft fra midten av 70-tallet og frem til i dag som knyttes til oppstart av organisert screening. Cytologi er en mikroskopiundersøkelse for å påvise celleforandringer, mens HPV-tester som tilfredstillende norske krav for bruk i primærscreening, påviser høyrisiko HPV-DNA ved PCR-analyse.

Livmorhalsprogrammet inviterer kvinner i alderen 25 til 69 år til å delta i screening mot livmorhalskreft. Siden 2015 har HPV-testing blitt innført gradvis for kvinner i alderen 34-69 år. Fra 1. januar 2023 ble også kvinner fra 30 år inkludert og fra 1. juli 2023 screenes kvinner i hele aldersspennet i Livmorhalsprogrammet (25-69 år) med HPV-test hvert femte år. I de kommersielle HPV-testene, som er vurdert til å holde god nok faglig kvalitet, for screening i Norge i dag, inngår 14 ulike høyrisiko HPV-typer og inkluderer HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Når HPV-testen er positiv, undersøkes cytologiprøven. Flytskjema kan ses på;

[https://www.kreftregisteret.no/globalassets/livmorhalsprogrammet/algoritmerflytskjema/2023/algoritme\\_1.juli\\_2023\\_v5.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/livmorhalsprogrammet/algoritmerflytskjema/2023/algoritme_1.juli_2023_v5.pdf).

## 1.3 Fra cytologi til HPV-basert screening

Flere land har, som Norge, innført HPV-testing for alle aldersgrupper for å forebygge mer livmorhalskreft. HPV-screening anbefales i England til kvinner i alderen 25-65 år [3], i Nederland for kvinner mellom 30-60 år [4], i Australia for kvinner mellom 25-74 år [5] og i Sverige for kvinner mellom 23-65 år [6].

Årsaken til at man har gått over til HPV-basert screening i alle aldrer er at HPV-testing har høyere diagnostisk sensitivitet og dermed avdekker betydelig flere alvorlige celleforandringer og kreft enn cytologi [7, 8].

De to vanligste typene av livmorhalskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Forstadier til adenokarsinomer, AIS, er vanskelig å oppdage ved celleprøvebasert screening og synes å ha raskere progresjon enn det CIN har til plateepitelkarsinom. Adenokarsinom i cervix har vært økende i Norge mens vi hadde cytologibasert screening [9]. HPV18, og dens nære slektning HPV45, er vanligere i adenokarsinomer enn andre HPV-typer. Adenokarsinom forårsakes i hovedsak av HPV16, HPV 18 og HPV 45. Ved HPV-basert screening kan derfor en ytterligere reduksjon også i adenokarsinom forventes sammenliknet med cytologibasert screening [10].

Etter oppstart med organisert HPV-vaksinasjon, er det observert et klart fall i forekomst av de høyonkogene HPV-infeksjonene det vaksineres mot blant de yngste kvinnene i screeningpopulasjonene i Danmark og Norge [11]. Etter innføringen av HPV-vaksine i Sverige har man sett en betydelig reduksjon i risiko for livmorhalskreft i de HPV-vaksinerte alderskohortene av befolkningen [12]. I Norge har alle kvinner som var yngre enn 26 år i 2022 blitt tilbudt HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet. Upubliserte data fra Kreftregisteret fra 2023 viser at i 2022 var det ingen tilfeller av livmorhalskreft hos kvinner 25 år og yngre (Livmorhalsprogrammets årsrapport 2022, ikke publisert). Cytologi er ikke sensitiv nok for å finne relevante celleforandringer i en HPV-vaksinert populasjon. Mer informasjon om kunnskapsgrunnlaget for endring fra cytologi til HPV-basert screening i Norge fins i tidligere rapporter [13-16].

Selv om HPV-testing er bedre egnet enn cytologi, har HPV-screeningen lav diagnostisk spesifisitet og lav positiv prediktiv verdi (evne til å predikere hvem av dem som har en positiv test, som har eller vil utvikle sykdom i løpet av de neste årene), spesielt hos yngre kvinner. Yngre kvinner har høyest forekomst av HPV-infeksjon, men få av disse tilfellene påvises ved langtidsoppfølging. Resultatet av dette er at mange vil få en positiv screeningprøve og følges opp unødvendig i den forstand at de aldri vil utvikle behandlingstrengende forandringer [4]. HPV-screening kan også medføre at det oppdages flere alvorlige celleforandringer som muligens aldri hadde utviklet seg til kreft. Det er god dokumentasjon for at de ulike høyrisiko HPV-typene har ulikt kreftfremkallende (onkogen) potensiale [17, 18]. Ved en positiv HPV-test, kan utvidet genotyping avklare om det foreligger HPV-typer med betydelig risiko for å utvikle kreft eller ikke.

## 2. HPV-genotyper og kreftrisiko

### 2.1 Ulike høyrisiko HPV-genotyper har ulik kreftrisiko.

Høyrisiko HPV-typer deles inn i grupperinger utfra deres onkogene potensiale. HPV16 skiller seg ut ved at den forårsaker de aller fleste tilfellene av livmorhalskreft. Inndelingene av det onkogene potensiale til resten av de høyrisiko HPV-typene er stort sett de samme internasjonalt, men kan variere noe fra land til land avhengig av nasjonale data og HPV-test som benyttes [17, 18].

I en stor svensk studie deles HPV-typene inn i høyonkogene, middels onkogene og lavonkogene HPV-typer utfra risiko for alvorlige celleforandringer og kreft. Den baserer seg også på forekomsten av de ulike HPV-typene i befolkningen og i krefttilfellene. Forfatterne viser at dette sammenholdt med HPV-typenes onkogene potensiale, medfører at for noen HPV-typer trenger man å screene og følge opp relativt få kvinner for å forebygge ett tilfelle av livmorhalskreft, mens for andre HPV-typer må man screene og følge 30 ganger så mange kvinner for tilsvarende kreftforebygging. Dette kan illustreres ved at man må screene ca 5500 HPV 16- positive kvinner for å forebygge ett krefttilfelle, mens man må screene over 1.3 millioner HPV 59- positive kvinner for å oppnå det samme (Se tabell 3 i vedlegg 2)[19]. Studien danner grunnlaget for nye retningslinjer i Sverige (se punkt 2.2.1).

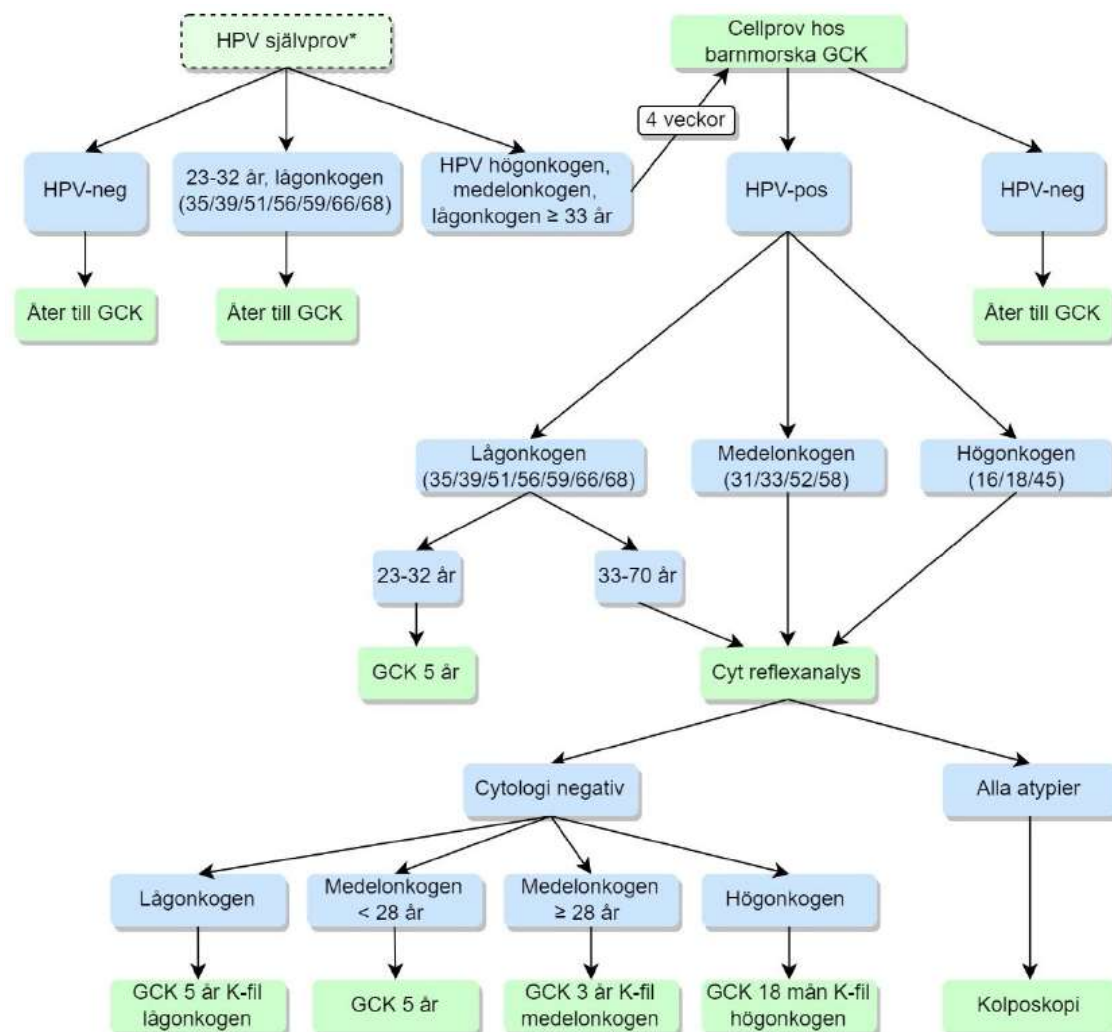
En nylig publisert mindre studie fra Nord-Norge som inkluderte 178 kvinner med livmorhalskreft, har beskrevet genotypfordelingen blant disse kvinnene som i stor grad sammenfaller med internasjonale data [20].

## 2.2 Utvidet genotyping brukt i andre nordiske land

Både Sverige og Danmark bruker subspesifisering av HPV-genotyper utover HPV 16 og HPV 18, såkalt utvidet genotyping, i sine screeningalgoritmer mot livmorhalskreft.

### 2.2.1 Utvidet genotyping i Sverige

I Sverige screenes kvinner i alderen 23-70 år. Retningslinjene i Sverige ble revidert i 2022, der HPV-typer inndeles etter risiko for kreftutvikling som følger [21]; Høyonkogene HPV typer (HPV16, 18 og 45), middels onkogene typer (HPV31, 33, 52, og 58), og lavonkogene typer (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66 og 68), basert på HPV-typers prevalens i kreft (figur 1).

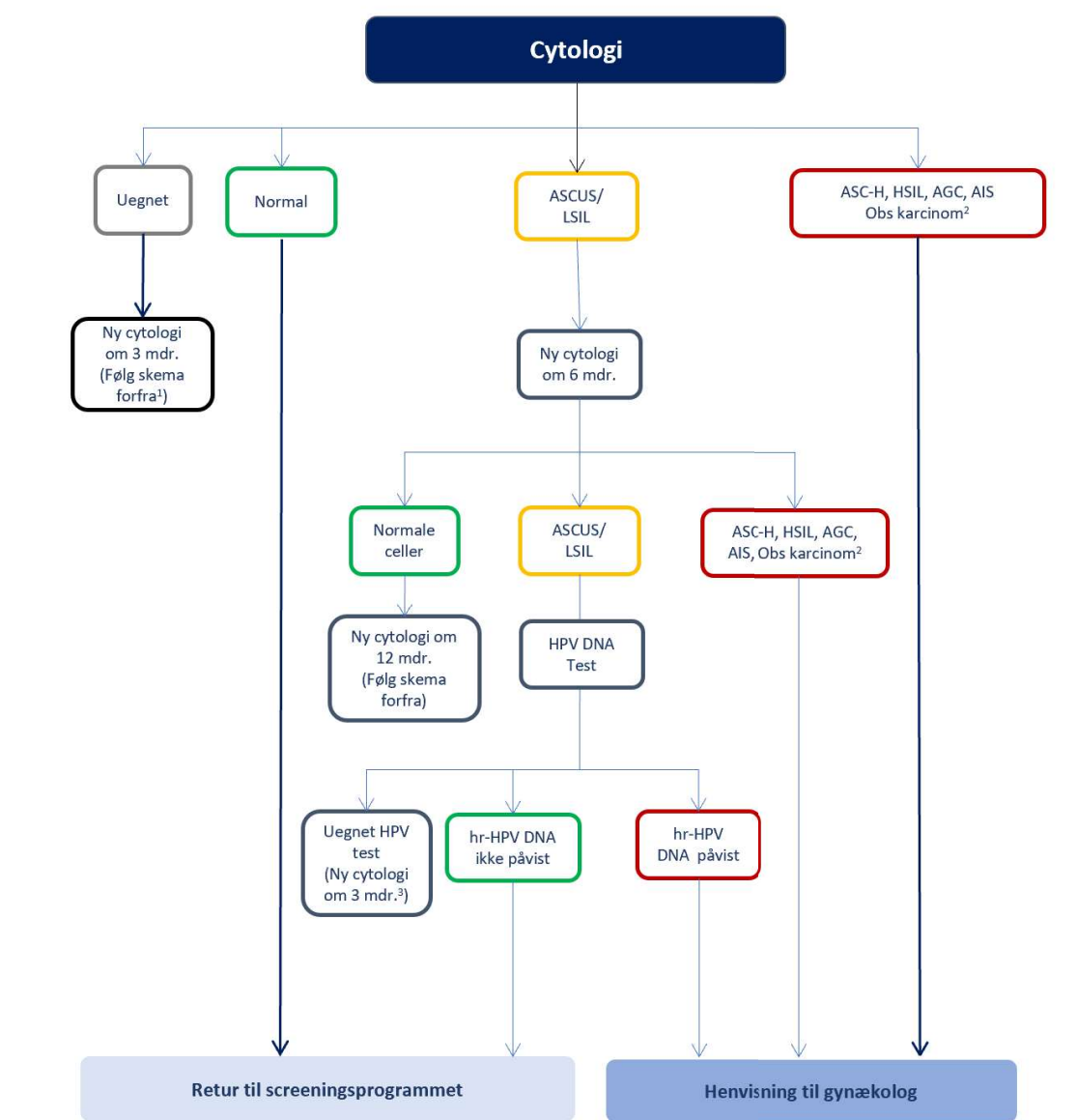


Figur 1: Sveriges screeningalgoritme mot livmorhalskreft med utvidet genotyping. Forklaring til figurtekst, se link <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhalscancerprevention/vardprogram/>

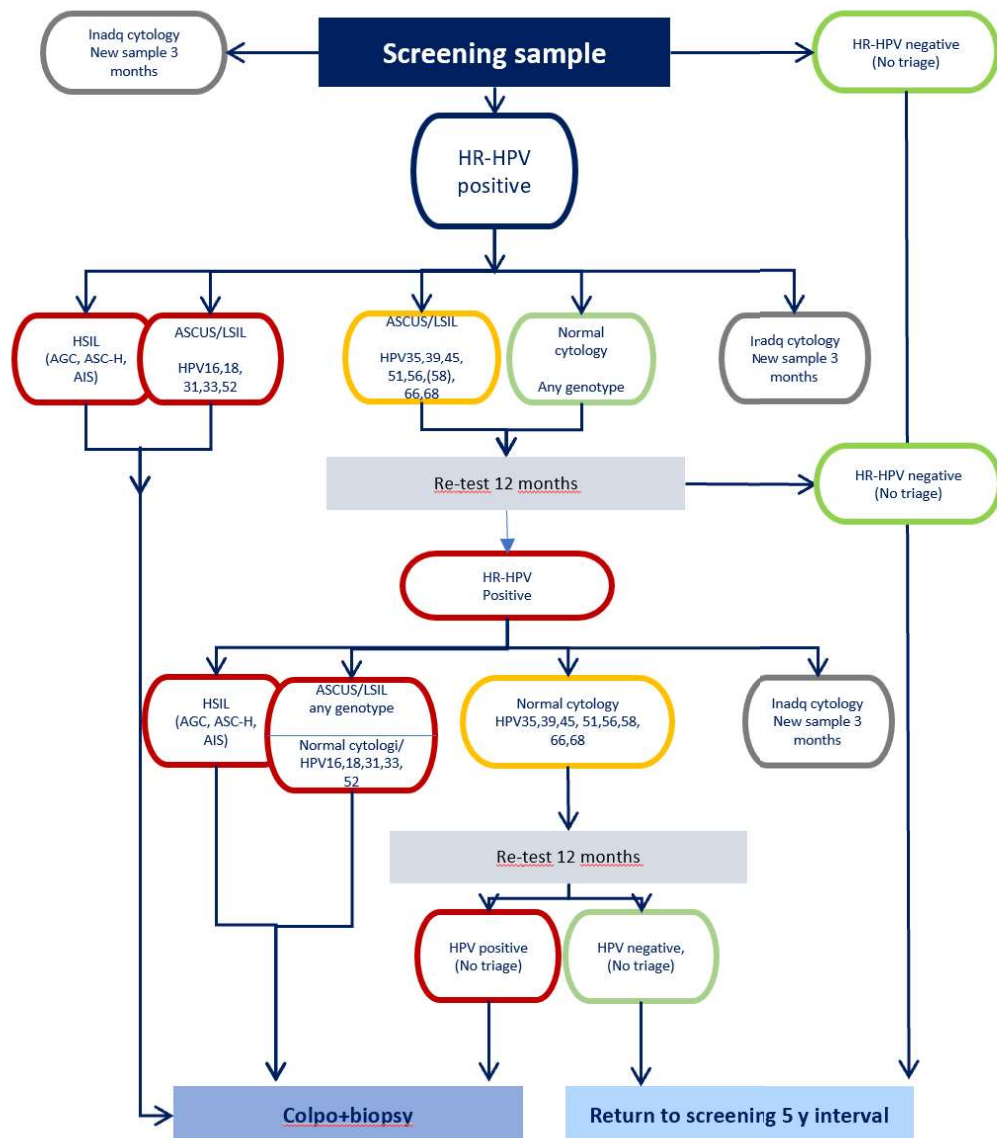
## 2.2.2 Utvidet genotyping i Danmark

I Danmark screener man de unge kvinnene (23-29 år) fremdeles hovedsakelig med cytologi (figur 2A), samt at man gir tilbud om HPV hjemmetest til alle kvinner i screeningalder som ikke har møtt til screening ved andre påminnelse. Kvinner i alderen 30-64 år screenes med HPV-test. For tiden gjennomføres en nasjonal evaluering av ulike screeningalgoritmer (personlig meddelelse Jesper Bonde, august 2023).

Under er screeningalgoritmen som er under utprøving for Københavnområdet beskrevet. Der benytter man utvidet genotyping og foreslår å dele genotypene inn i 4 ulike risikonivå (høy, moderat, lav, veldig lav) basert på en systematisk gjennomgang av litteratur [22]. Lav og veldig lav risiko utgjøres av HPV 39, 45, 51, 56, 59, 66 og 68, mens HPV 35 har variert mellom lav og moderat risiko. De ulike HPV-genotypekategoriene tenkes brukt til ulike oppfølgingsløp. HPV 16, 18, 31, 33 og 52 er trukket fram som høyprioriterte typer (Screeningalgoritmen i Københavnsområdet er vist under, figur 2B)



Figur 2A: Screeningalgoritme i Danmark for kvinner 23-29 år. Forklaring til figurtekst, se [Screening for livmoderhalskræft - Sundhedsstyrelsen](#).



Figur 2B: Screeningalgoritme med udvidet genotyping i Københavnsområdet, Danmark for kvinder 30-65 år. Forklaring til figurtekst, se [Screening for livmoderhalskræft - Sundhedsstyrelsen](#).

### 3. Forslag til ny algoritme i HPV-screening med utvidet genotyping

Stadig kommer det ny kunnskap om risikoprofilen til de ulike HPV-typene og nytteverdien av nye molekylære biomarkører for bedre risikostratifisering. På bakgrunn av dagens kunnskap kan vi lage algoritmer som tar høyde for risikoprofilen basert på hvilken genotype man har. Slik kan man forhindre unødig oppfølging av kvinner som har meget lav risiko for å utvikle sykdom, samt ha en tettere oppfølging av kvinner som har HPV-infeksjoner med større risiko for sykdom [12]. Algoritmegruppen har i arbeidet med forslag til utvidet genotyping basert sine anbefalinger dels på preliminnære data fra Kreftregisteret, og dels på aktuelle, vitenskapelige artikler der fire av disse er oppsummert i vedlegg 1.

Algoritmegruppen anbefaler å dele inn HPV-positive testresultat i høyprioriterte, middelsprioriterte og ikke-hastende utfra avtakende onkogenet potensiale hos de ulike HPV-typene (Se figur 3A). Gruppen ikke-hastende HPV-typer inkluderer kun HPV-typer med meget lav risiko for kreft [23]. Norske tall viser at av HPV-screenede kvinner i alderen 34-69 år som fikk påvist livmorhalskreft mellom to anbefalte screeningstidspunkt (intervallkreft), var 50% av kvinnene registrert med normal cytologi, men positiv HPV16 i forkant (upubliserte tall fra Kreftregistrert august 2023). På bakgrunn av disse intervallkrefttilfellene har algoritmegruppen derfor anbefalt å henvise alle HPV16-positive kvinner direkte til kolposkopi og biopsi uavhengig av cytologisvar (Se figur 3A). Dette er en oppjustering av hastegrad for HPV 16-positive sammenliknet med algoritmene i andre nordiske land. Gruppen vurderte å henvise HPV 18 og HPV 45 positive kvinner med normal cytologi direkte til kolposkopi og biopsi (slik som HPV 16), men dette ville medført 10-20% økning i henvisninger uten den samme forebyggende effekten som å henvise HPV 16 positive kvinner direkte til kolposkopi.

Algoritmegruppen vurderer at det er risiko for mer skade enn nytte å utrede HPV-positive kvinner under 30 år med ikke-hastende HPV-typer med cytologi. Bakgrunnen for dette er beregninger som indikerer at man må screene ca 200 000 HPV-positive kvinner med ikke-hastende typer under 30 år for å forebygge ett krefttilfelle. I tillegg er det beregnet at man må kolposkoper 17 000 av disse kvinnene for å forebygge ett krefttilfelle [19].

	Høyprioritert	Middelsprioritert	Ikke-hastende
Genotype	HPV 16	HPV 18,31,33,45,52,58	HPV 35,39,51,56,59,66,68

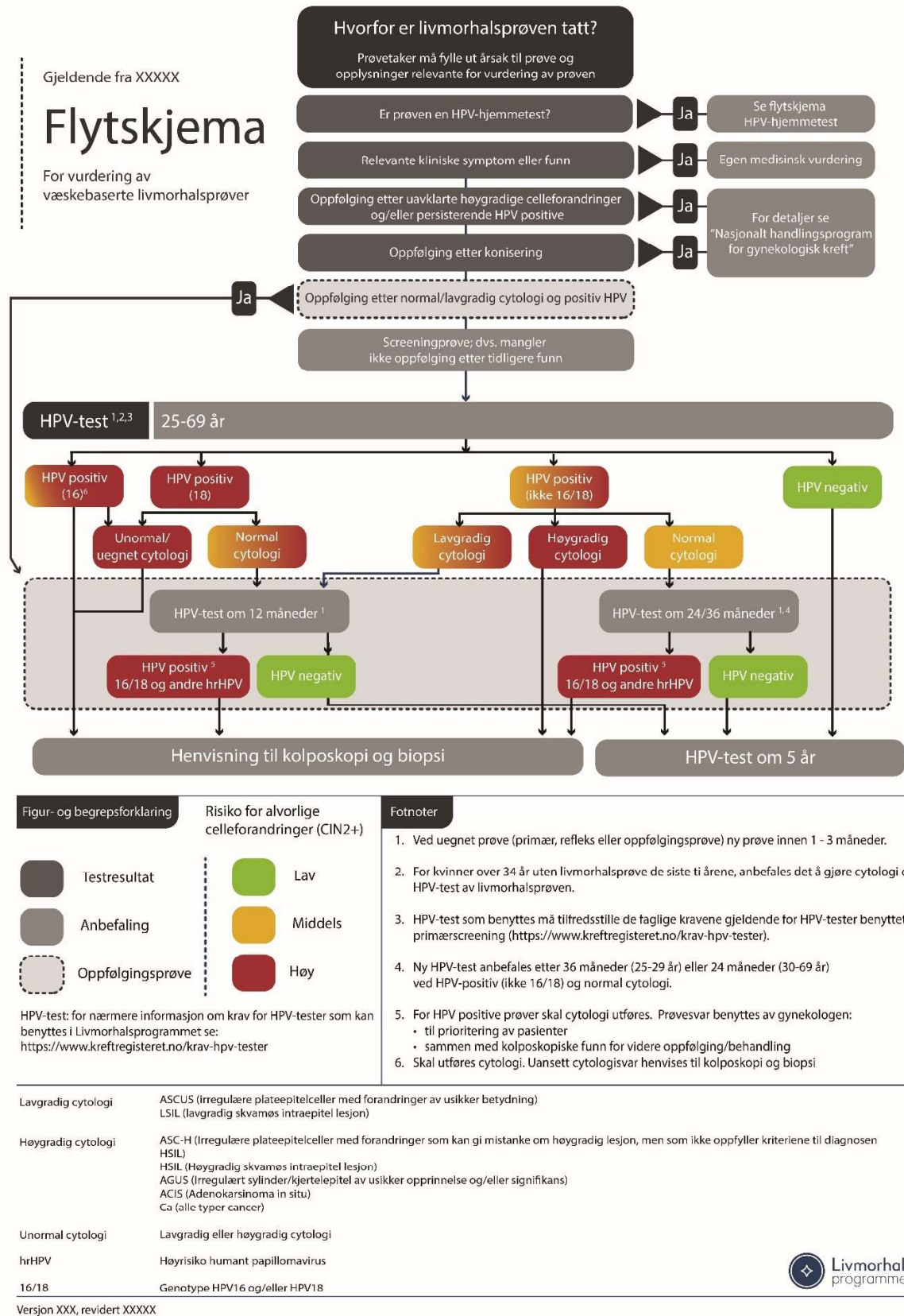
- Algoritmegruppen foreslår følgende:
  - Kvinner 25-29 år med ikke-hastende HPV- genotyper utredes ikke videre med cytologi på grunn av svært lav risiko for kreft. Kvinnene anbefales ny HPV-test om 5 år.
  - Kvinner 30-69 år med positiv HPV-test skal utredes med cytologisk undersøkelse uavhengig av HPV-genotype. Videre oppfølging eller utredning baseres på genotype og cytologifunn.
    - Tidspunkt for ny prøve ved normal cytologi endres til 1 år for de middelsprioriterte typene eller 3 år for de ikke-hastende typene.
    - Tidspunkt for ny prøve ved lette celle forandringer (ASCUS/LSIL) skal vente 1 år for de med ikke-hastende HPV typene.
  - Alle kvinner med middelsprioriterte HPV-infeksjoner og lette, uspesifikke celleforandringer, skal henvises direkte til kolposkopi/biopsi.



- Alle kvinner som er positive for HPV16, skal henvises til kolposkopi/ biopsi. Denne endringen vil gjelde for hele landet, uavhengig av tilgang til utvidet genotype test.

Laboratorier som ikke har mulighet å utføre HPV-genotyping i stor skala, kan følge tilpasset algoritme i en overgangsperiode (Se figur 3B).





Figur 3B. Foreslått ny algoritme i laboratorier som ikke enda kan utføre

## 4. utfordringer ved dagens HPV-screening uten utvidet genotyping

Cytologivurdering er subjektiv, og det kan være vanskelig å skille ufarlige forandringer fra de som bør følges opp ytterligere. Mange kvinner kan ha lette celleforandringer uten at det vil føre til alvorlig sykdom. Presset på cytologene er stort etter omfattende mediedekning av kvinner med livmorhalskreft der unormale livmorhalsprøver i forkant ikke har blitt fanget opp. Mange cytologer kvier seg derfor nå for å kalle en celleprøve normal (og patologer kvier seg for å kalle en biopsi normal) av frykt for å overse den minste forandring (Muntlig informasjon fra samtlige laboratorier i Norge 2023). I Skåne, Sverige, der man ikke har startet med utvidet genotyping, fant man at over 80 % av de unge kvinnene med positiv HPV-test (test med genotyping av kun HPV16 og 18) hadde unormale cytologiske funn [24]. En slik «for sikkerhets skyld» tilnærming er forståelig fra et individuelt ståsted, men u hensiktsmessig for et screeningprogram, fordi altfor mange friske kvinner blir registrert med en unormal prøve. Siden det er så mange unge kvinner som er HPV-positive, men som har lav risiko for kreft, er det viktig med god risikostratifisering blant disse.

Undersøkelse med kolposkopi og biopsitaking som ledd i utredning av unormale screeningprøver, kan forårsake smerte og blødninger [25], mens behandling av høygradige celleforandringer (konisering) er forbundet med noe økt risiko for senabort og prematur fødsel [26, 27]. Med økt HPV-testing vil man oppdage flere tilfeller av CIN2-3. Studier har imidlertid vist at 20-40 % av CIN2-3 vil gå tilbake uten behandling [28-30]. For å unngå overbehandling både av unge og eldre kvinner er det derfor svært viktig å identifisere de kvinnene som har HPV-typer med høyest risiko for å utvikle kreft. En norsk studie viste at dersom man begrenset testingen til de 7 høyrisiko HPV-typene som er inkludert i HPV-vaksinen Gardasil9 (HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58) påviste man 96% av alvorlige celleforandringer i plateepitel og alle forstadier til adenocarcinomer i en cytologiscreenet populasjon [31]. Vi ønsker å unngå for tett oppfølging av kvinner som har HPV-typer med lav risiko for kreftutvikling.

### 4.1 Forbedring med ny algoritme for yngre kvinner

HPV-forekomsten hos unge kvinner er høy [32], og svært mange vil derfor ha en positiv HPV-test. I en norsk studie fant man at hos yngre kvinner er det hovedsakelig HPV 16 og HPV 18 som forårsaker livmorhalskreft, samt HPV 45 hos noen få [20]. Dette stemmer godt med internasjonal litteratur [33]. Man bør screene for flere HPV-typer enn HPV16 og 18 for å forebygge kreft i fremtiden. Derimot gir de ikke-hastende HPV-typene så lav risiko for kreft hos de yngste kvinnene, at man ikke bør utrede kvinner under 30 år med ikke-hastende HPV-typer, videre med cytologi.

### 4.2 Forbedring med ny algoritme for eldre kvinner

Hos eldre kvinner er det flere HPV-typer som er assosiert med kreft enn hos de unge [20], slik at man bør utrede alle HPV-positive kvinner 30 år og eldre med cytologi. Det er fortsatt betydelige forskjeller i de ulike HPV-typenes evne til å gi alvorlige celleforandringer og kreft. Som nevnt tidligere er det enkelte HPV-typer, såkalt ikke-prioriterte HPV-typer, som har svært lav risiko for kreftutvikling selv etter mange års tilstedeværelse [18]. En nylig publisert longitudinell studie der man fulgte 11,573 HPV-positive kvinner mellom 30–65 år, fant at det var HPV-type og varigheten av HPV-infeksjonen som predikerte risikoen for å utvikle grove celleforandringer og kreft (CIN3+), slik at å dele HPV-typene inn i ulike risikogrupper (utover HPV 16) var noe man burde vurdere. Alder påvirket ikke progresjonsrisikoen hos kvinner [34].

## 5. Innføring av utvidet genotyping for målrettet ressursbruk og reduksjon av ulemper

Screening medfører kostnader og ressursbruk for helsetjenesten og samfunnet, for eksempel i forbindelse med legekonsultasjoner, laboratorieanalyser og kvinnenes tidsbruk forbundet med undersøkelsene. I tillegg kan screening medføre ubehag og engstelse for kvinnene som deltar, både ved selve prøvetakingen, i ventetiden på prøvesvaret og ved behov for videre oppfølging. Informasjon om at HPV er seksuelt overførbart kan være særlig belastende, spesielt i etablerte parforhold. Det er derfor viktig å optimalisere risikostratifiseringen, ressursutnyttelsen og informasjon om prøvesvar ved screening.

WHO har et mål om å utrydde livmorhalskreft, som betyr å redusere forekomsten av livmorhalskreft til under 4 nye tilfeller per 100 000 kvinner per år [35]. For å nå målet så raskt som mulig, kan foreslåtte algoritme sikre tettere oppfølging av kvinner med størst risiko for kreftutvikling, samt redusere unødvendige kontroller, utredninger og behandlinger.

### 5.1 HPV-plattformer ved laboratoriene i dag

De siste årene har HPV-plattformer godkjent for primær HPV-screening i Norge med utvidet genotyping utover HPV 16 og HPV 18 blitt lansert. De resterende 12 genotypene blir dels rapportert separat, dels i grupper avhengig av hvilken test som benyttes. ( Se link <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/krav-til-hpv-tester-som-kan-brukes-i-primarscreening/>)

I Norge bruker de tre screeningslaboratoriene i Helse Sør-Øst (Akershus universitetssykehus, Oslo universitetssykehus og Sykehuset Østfold Kalnes), som screener mer enn halvparten av norske kvinner, en plattform som gir utvidet genotyping. Denne informasjonen benyttes ikke i dag til sitt fulle potensiale, siden dagens algoritme ikke inkluderer utvidet genotyping. Når laboratoriene har informasjon om utvidet genotypestatus, bør denne informasjonen benyttes for å forebygge flere krefttilfeller tidligere, samt minske unødvendige HPV- tester, cytologier og i fremtiden kolposkopier og histologier.

De resterende 6 screeninglaboratoriene benytter i dag tester som ikke angir genotyper utover HPV 16 og HPV 18. Helseforetakene må ved eventuell overgang til utvidet genotypealgoritme avgjøre hva de anser som mest kostnadseffektivt; enten screeningplattformer som tilbyr utvidet genotyping, eller «stand-alone» genotype-tester i reflekstesting av HPV-positive screeningprøver. I en overgangsperiode kan man benytte en modifisert versjon av dagens algoritme der HPV 16-positive kvinner henvises direkte til kolposkopi og biopsi uavhengig av cytologisvar (figur 3B).

### 5.2 Redusert antall cytologier

Preliminære data viser at blant kvinner i alderen 25-29 år, er i underkant av 30 % HPV-positive, og blant de HPV-positive er rundt 45 % positive for ikke-hastende genotyper. Med den foreslåtte algoritmen hvor det ikke gjøres cytologi på prøver positive for ikke-hastende genotyper, estimeres det at antall cytologier pr år vil reduseres med rundt 5500. Dette tilsvarer i underkant av 5% reduksjon i antall cytologier totalt generert av screeningprøver i første runde. Dermed kan man forvente at svartidene på cytologi, som i dag er over 8 uker ved flere laboratorier, vil reduseres.

### 5.3 Redusert antall screeningprøver i løpet av livet

Ved å øke screeningintervallet fra 3 til 5 år hos kvinner under 30 år, reduseres totalt antall screeningprøver per kvinne med en prøve. Dette betyr igjen en reduksjon i oppfølgingsprøver og henvisninger til gynekolog. Det er vanskelig å beregne omfanget av denne reduksjonen da det er mange faktorer som påvirker dette, slik som HPV vaksinasjonsstatus og HPV forekomst i årene som kommer. Videre må det vurderes om lengden på screeningintervallet skal økes utover 5 år for eldre kvinner slik man gjør i Sverige [21].

### 5.4 Endring i antall henvisninger

Preliminære data som inkluderer informasjon om utvidet genotyping fra screeninglaboratoriene i Helse Sør-Øst fra oppstart av HPV-screening ved de respektive laboratoriene og frem til 31.12.2022, er benyttet for å estimere andel som anbefales oppfølging og utredning med den nåværende og nye algoritmen (tabell 1). Kreftregisteret har også gjort en preliminær evaluering av dataene fra screeninglaboratoriene i Helse Sør-Øst med resultater fra HPV-screening av kvinner i alderen 25-29 år (registrert prøver hos Kreftregisteret med analysedato fra 14.06.2023-18.08.2023). Tallene baserer seg på resultat fra første runde med HPV-screening.

Anbefalt oppfølging for HPV-positive kvinner	Nåværende algoritme		Ny algoritme		
	Andel til oppfølging og utredning [%]	Andel til utredning etter oppfølgingsprøve [%]	Andel til ny screeningprøve, oppfølging og utredning [%]	Andel til utredning etter oppfølgingsprøve [%]	
Ny screeningprøve om 5 år	-	-	11	-	25-29 år
Oppfølging 3 år	9	4	-	-	
Oppfølging 1 år	10	6	4	3	
Utredning basert på resultat fra screeningprøve	5	-	9	-	
Total andel som anbefales utredning basert på resultat fra screening- og oppfølgingsprøve:		15		12	
Oppfølging 3 år	-	-	2	1	30-69 år
Oppfølging 2 år	3	2	-	-	
Oppfølging 1 år	3	2	3	2	
Utredning basert på resultat fra screeningprøve	1	-	3	-	
Total andel som anbefales utredning basert på resultat fra screening- og oppfølgingsprøve:		5		5	

Tabell 1. Estimat over prosentandel av kvinner som henvises til oppfølging eller utredning basert på resultatet av screeningprøven, og total andel som henvises til utredning i løpet av en 3 års periode. Det tas forbehold om at kvinnene følger anbefalte kontrollintervall.

#### 5.4.1 Redusert antall kolposkopier for kvinner 25-29 år

En algoritme som inkluderer utvidet HPV-genotyping vil påvirke antall kolposkopier. Tabell 1 oppsummerer et overslag over anbefalinger som gis på bakgrunn av resultatet på screeningprøven. Estimaten indikerer at innføring av utvidet genotyping vil gi endringer i antall kvinner som anbefales utredning, enten med en gang eller etter en positiv oppfølgingsprøve. For kvinner i alderen 25-29 år reduseres antall kvinner som henvises til utredning fra 15 % til 12 % (tabell 1). Dette utgjør en reduksjon på rundt 1600 kolposkopier hvert år, eller rundt 4 % av totalt antall årlige kolposkopier (som lå på i



overkant av 41 000 i 2022). Reduksjonen skyldes i hovedsak at kvinner i alderen 25-29 år positive for ikke-hastende genotyper, anbefales ny screeningprøve om 5 år, og skal ikke henvises til kolposkopi direkte ved ny positiv HPV-test.

#### **5.4.2 Uendret antall kolposkopier blant 30-69 åringer**

For kvinner i alderen 30-69 år gir den nye algoritmen mer oppfølging for de fleste middelsprioriterte (behandles likt som HPV 18), men mindre aggressiv oppfølging for de ikke-hastende genotypene. For ikke-hastende med normal cytologi, anbefales det ny kontrollprøve om 3 år, istedenfor 2 år. Videre anbefales det at alle kvinner med HPV 16-positiv prøve skal følges opp med direkte henvisning til kolposkopi. Tidligere har kvinner med HPV16 positiv prøve kombinert med normal cytologi, blitt anbefalt ny kontrollprøve etter ett år. Total andel som anbefales utredning basert på resultat fra screening- og oppfølgingsprøve, er tilsvarende for den nye algoritmen som for den nåværende, og ligger på rundt 5 % (tabell 1). Mens det tidligere var rundt 1 % av kvinnene som ble anbefalt umiddelbar utredning, anbefaler den nye algoritmen at rundt 3 % henvises direkte til utredning.

#### **5.4.3 Reduksjon i antall kolposkopier på grunn av flere HPV-vaksinerte og flere HPV-screenede kvinner**

Uavhengig av oppfølgingsalgoritme, forventes det en reduksjon i antall behandlingstrengende forstadier de nærmeste årene av to ulike årsaker.

For det første vil en økende andel av de yngste kvinnene være HPV-vaksinert gjennom barnevaksinasjonsprogrammet som startet for jenter i 7. klasse i 2009 (1997-kohorten). Oppslutningen om vaksinen hos jenter har vært økende og er i dag på rundt 95 %. Preliminære data indikerer at de to første vaksinerte kohortene har rundt 25 % HPV-positivitet. For 1997-kohortene er andel behandlingstrengende forstadier diagnostisert i 2022 halvert sammenlignet med 1996-kohorten i 2021 (upubliserte data fra Årsrapporten til Livmorhalsprogrammet 2022). Videre vil de HPV-vaksinerte kvinnene som er HPV-positive, ha en lavere risiko for å utvikle livmorhalskreft, da de er vaksinert mot de mest onkogene genotypene. En algoritme med utvidet genotype vil gi en mer adekvat oppfølging av de vaksinerte kohortene.

En annen endring som vil påvirke antall kolposkopier, er at en økende andel kvinner vil møte til andre runde med HPV-screening. Det er forventet at antall kvinner med unormale funn vil reduseres i andre runde i forhold til første runde. Tall fra en pågående overvåkning av andre runde med HPV-screening fra prøvefylkene (Rogaland, Hordaland og Trøndelag) viser grovt sett en halvering av både HPV-prevalensen og behandlingstrengende forstadier sammenlignet med funn i første runde (upubliserte data fra Kreftregisteret 2023). Kvinner med en eller flere negative HPV screeningsrunder, har mye lavere risiko for CIN3 og kreft (CIN3+) ved en senere positiv HPV-test, sammenliknet med dem som tester positivt på sin første HPV-test [36]. Det er derfor forventet redusert antall henvisninger til gynekolog i de kommende årene. Det er forventet at en justering av algoritmen må gjøres innen få år for å tilpasse anbefalingene til risikoprofilen til screeningdeltakerne i forhold til vaksinasjon og tidligere screeningmetode.

I kjølvannet av HPV-vaksinasjon forventer man «metodologisk avmaskering», som innebærer at man avdekker HPV-typer som hele tiden har vært til stede, men som først påvises når andre, mer dominerende HPV-typer forsvinner. Videre mistenkes også en «klinisk avmaskering», som innebærer at når de mest onkogene typene blir borte som følge av vaksinasjon og screening, blir færre kvinner behandlet tidlig. Dermed vil lesjoner forårsaket av mindre onkogene HPV-typer som utvikler seg saktere eller gir mindre synlige forandringer, kunne persistere og utvikle seg til kreft senere. Det er derfor viktig at man foreløpig ikke slutter med HPV-screening i en HPV-vaksinert populasjon, selv om den prediktive verdien av en positiv HPV-test trolig vil bli veldig lav. Man trenger derfor å utvikle nye biomarkører [37].



## 5.5 Tidligere diagnostisering av CIN3

Basert på preliminnære data som inkluderer utvidet genotyping fra screeninglaboratoriene i Helse Sør-Øst, samt resultater fra HPV-screening fra hele Norge, er det estimert at mellom 350-750 kvinner med CIN3 eller mer alvorlige lesjoner, diagnostiseres tidligere som et resultat av å implementere utvidet genotyping. Det er vanskelig å estimere antall krefttilfeller som vil forebygges, men studier har vist at 30 % av CIN3 vil utvikle seg til kreft [2]. Ved å utsette oppfølging av ikke-hastende genotyper og normal cytologi, er det under 50 kvinner med CIN3 som får utsatt diagnose.

## 5.6 Bedre kontroll på screeninghyppighet

Den største utfordringen når det gjelder antall kolposkopier i Norge, er at retningslinjene ikke blir fulgt. En preliminær studie har vist at man kan redusere henvisninger til kolposkopi med opptil 50% avhengig av hvor strengt kvinnene og klinikere følger retningslinjene (muntlig meddelelse fra Kreftregisteret august 2023). Algoritmegruppen tror dette kan bli lettere å styre med HPV hjemmetesting, da Livmorhalsprogrammet da får et verktøy for å sikre korrekte intervaller i screeningprogrammet. Implementering av hjemmetest til utvalgte grupper med lav screeningdeltakelse, vil starte opp i det kommende året. Når logistikken er etablert, vil det være naturlig å vurdere hjemmetest som et alternativ for alle screeningdeltakerne.

## 6. Ulemper med å innføre utvidet HPV genotyping

Selv om utvidet HPV-genotyping gir bedre risikostratifisering, og kan forbedre screening og oppfølging av kvinner med positiv HPV-test, bringer utvidet genotyping også med seg en del utfordringer og ulemper. Disse ulempene kan påvirke den kliniske tolkningen av resultatene og hvordan vi skal informere kvinnene.

### 6.1 Testkvalitet

Selv om HPV-genotyping er en pålitelig testmetode, er det viktig å erkjenne at testene ikke nødvendigvis er designet for å påvise alle mulige infeksjoner. De er kalibrert for å påvise klinisk relevante infeksjoner, og i tilfelle av multiple infeksjoner kan det være at hver enkelt genotype ikke blir påvist. Dette kan føre til en utfordring når det gjelder tolkningen av resultatene og beslutningen om hvilken oppfølging som er nødvendig.

En annen viktig overveielse er behovet for laboratoriene å velge riktig test for riktig oppgave. Noen tester er bedre egnet for screening, mens andre er mer hensiktsmessige for oppfølging etter behandling. Dette understreker viktigheten av nøye evaluering av testmetoder og deres anvendelighet i ulike kliniske scenarier.

### 6.2 Økt informasjonsbehov

En bekymring er knyttet til den økte informasjonsmengden som nå vil være tilgjengelig for kvinnene. Implementeringen av utvidet HPV-genotyping vil kunne gi en formidlingsutfordring. Det vil være nødvendig å utvikle klare og forståelige måter å kommunisere med kvinnene på, spesielt de som nå må vente i opptil 5 år (ikke-hastende HPV-typer) før de får en ny test, til tross for at de har fått påvist HPV-infeksjon.

Informasjon om at man har påvist HPV, som er et seksuelt overførbart virus, kan i seg selv føre til følelsesmessige utfordringer. Med introduksjonen av utvidet genotyping, hvor ulike HPV-typer blir

identifisert, kan dette føre til usikkerhet rundt hvordan de har blitt smittet. Dette er spesielt relevant for kvinner i stabile forhold, hvor påvisning av nye HPV-typer kan gi opphav til bekymring. Årsaken til påvisning av ny HPV-type kan være reaktivering av latent infeksjon, metodologiske begrensninger i dagens tester eller nysmitte.

HPV-laboratoriene som benytter plattformer for utvidet genotyping i dag, utgir allerede genotype i prøvesvar.

### 6.3 Tiltak for å redusere unødvendige kontroller og biopsier

Tydelige prøvesvar som kan deles både med lege og med pasient, med anbefalinger fra patolog, er viktig for å redusere bekymring hos kvinnene, samt øke etterlevelsen av screeningalgoritmen. Opplæring av helsepersonell og brukere er viktig gjennom utsending av informasjonsmateriell til helsepersonell, bruk av sosiale medier og kunstig intelligens kanaler som ChatGPT.

HPV- hjemmetesting er et nytt verktøy som nå innføres gradvis i screeningprogrammet. Screening vil etter hvert bli så kompleks at det vil bli vanskeligere for klinikerne å følge programmet. I Sverige har man begynt med HPV hjemmetest til alle i flere regioner. Det er egne screeningsentraler som organiserer utsending og oppfølging av testene (muntlig kommunikasjon med Joakim Dillner august 2023). Det er ikke det enkelte laboratorium eller den enkelte kliniker som skal prøve å følge anbefalingene etter beste evne. En slik løsning er vanskelig å bygge opp i Norge, men ved bruk av hjemmetesting kan Livmorhalsprogrammet lettere styre hvem som skal følges opp og når. Dette kan bidra til en kraftig reduksjon i overscreening (for hyppige screeningprøvetaking).

## 7. Kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge

En arbeidsgruppe nedsatt og ledet av Helsedirektoratet utarbeidet 16 kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge i 2014 [38]. Med den nåværende organiseringen oppfylder Livmorhalsprogrammet kriteriene. Algoritmegruppen har gjennomgått alle kriteriene, med spesielt fokus på kriteriene 10-16 som adresserer organiseringen av screeningprogrammet, for å evaluere om en eventuell innføring av utvidet HPV genotyping i Livmorhalsprogrammet vil kunne endre vurderingen.

I kriterium 11 står det: «Helsegevinstene må være større enn de negative effektene». Innføring av utvidet HPV genotyping vil kunne skape forklaringsproblemer når nye HPV-typer påvises uten at man nødvendigvis har vært utsatt for ny smitte. Dette er en gruppe som uten utvidet genotyping kun ville fått informasjon om at de var HPV-positive uten nærmere angivelse av type. Algoritmegruppen vurderer likevel at en forbedret kreftforebyggende effekt oppveier ulempene. Med dagens algoritme får allerede kvinner som ikke hadde påvisbare HPV infeksjoner i første screeningsrunde, svar om at de er HPV positive i deres andre HPV screeningsrunde.

I kriterium 14 står det: «Informasjon om deltakelse i screeningprogrammet må være kunnskapsbasert og bidra til informerte valg». En endring i screeningstrategi vil kreve detaljert informasjon og god kommunikasjon for å trygge deltakerne. Algoritmegruppen poengterer at ny kommunikasjonsstrategi og nytt informasjonsmateriell må lages til helsepersonell, kvinner i målgruppen og for allmennheten.

I kriterium 15 står det: «Screeningprogrammet skal tilfredsstillere kravene til kostnadseffektivitet». Kostnadseffektiviteten ved å innføre utvidet HPV genotyping er omtalt i vedlegg 3.

Algoritmegruppen vurderer at innføring av utvidet HPV genotyping ikke påvirker noen av de andre 13 kriteriene for nasjonale screeningprogram i Norge og Helsedirektoratets 16 kriterier vil dermed fortsatt vil være oppfylt ved HPV-screening av kvinner fra 25 til 33 år ved utvidet HPV genotyping.

## 8. Anbefaling

Algoritmegruppen anbefaler utvidet genotyping (utover HPV 16 og HPV 18) for alle kvinner. Ved positiv HPV-screeningstest vil oppfølging og utredning baseres på ulikt onkogenet potensiale hos de ulike HPV-typene, samt cytologi-funn.

- De 14 ulike høyrisiko HPV-genotypene som påvises i screeningstestene som inngår i Livmorhalsprogrammet, deles inn i høyprioritert (HPV16), middelsprioriterte (HPV 18, 31, 33, 45, 52, 58) og ikke-hastende (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) HPV-genotyper utfra onkogenet potensiale og forekomst.
- Kvinner 25-29 år med ikke-hastende HPV- genotyper utredes ikke videre med cytologi på grunn av svært lav risiko for kreft. Kvinnene anbefales ny HPV-test om 5 år.
- Kvinner 30-69 år med positiv HPV-test skal utredes med cytologisk undersøkelse uavhengig av HPV-genotype. Videre oppfølging eller utredning baseres på genotype og cytologifunn.
  - Tidspunkt for ny prøve ved normal cytologi endres til 1 år for de middelsprioriterte typene eller 3 år for de ikke-hastende typene.
  - Tidspunkt for ny prøve ved lette celle forandringer (ASCUS/LSIL) skal vente 1 år for de med ikke-hastende HPV typene.
- Alle kvinner med middelsprioriterte HPV-infeksjoner og lette, uspesifikke celleforandringer, skal henvises direkte til kolposkopi/biopsi.
- Alle kvinner som er positive for HPV16, skal henvises til kolposkopi/ biopsi. Denne endringen vil gjelde for hele landet, uavhengig av tilgang til utvidet genotype test.
- Siden utviklingen skjer så raskt med ny kunnskap og nye biomarkører, må screeningprogrammet fortløpende evalueres og tilpasses for å balanser nytte og skade av screeningen på en samfunnsmessig bærekraftig måte.

## 9. Referanser

1. zur Hausen, H., *Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(9): p. 690-8.
2. McCredie, M.R., 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**(5): p. 425-34.
3. England, P.H. *Cervical screening care pathway*. 2021; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-care-pathway/cervical-screening-care-pathway>.
4. Environment, N.I.f.P.H.a.t. *Cervical cancer screening programme* 2023; Available from: <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme>.
5. Care, D.o.H.a.A. *National Cervical Screening Program*. 2023; Available from: <https://www.health.gov.au/our-work/national-cervical-screening-program>.
6. cancercentrum, R. *Livmoderhalscancer-prevention. Nationellt vårdprogram*. 2022 23.02.2022 [cited 2022 23.02.]; Available from: (<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/livmoderhalscancer/>).
7. Maver, P. and M. Poljak, *Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans*. Clinical microbiology and infection, 2020. **26**(5): p. 579-583.
8. Wentzensen, N. and M.A. Clarke, *Cervical cancer screening—past, present, and future*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2021. **30**(3): p. 432-434.
9. Kreftregisteret, *Årsrapport for gynekologisk kreft*. 2023.
10. Schiffman, M., et al., *The combined finding of HPV 16, 18, or 45 and cytologic Atypical Glandular Cells (AGC) indicates a greatly elevated risk of in situ and invasive cervical adenocarcinoma*. Gynecologic oncology, 2023. **174**: p. 253-261.
11. Dillner, J., et al., *Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs*. Vaccine, 2018. **36**(26): p. 3820-3829.
12. Lei, J., et al., *HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(14): p. 1340-1348.
13. Engesæter B, N.M., Tropé A, *Implementering av HPV-test i primærskanning. Anbefaling av videre skanningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første skanningrunde. Refleksjoner rundt nasjonal implementering*. 2017, Kreftregisteret: Oslo. p. 27.
14. Engesæther, B. *Erfaringer og resultater fra HPV primærskanning i pilotfylkene*. in *Fagdag HPV primærskanning*. 2018. Bodø, Norway.
15. Engesæter, B., Bjørge, T., Tropé, A., *Implementering av HPV-skanning i Norge. Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018*. 2020: Kreftregisteret. p. 23.
16. Algoritmegruppen. *HPV-skanning av kvinner i alderen 25-33 år*. 2022; 21]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/rapporter-utarbeidet-av-livmorhalsprogrammet/>.
17. Kjaer, S.K., 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**(19): p. 1478-88.
18. Sand, F.L., et al., *Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types*. Int J Cancer, 2019. **144**(8): p. 1975-1982.
19. Wang J, E.K., Lagheden C, Eklund C, Sundtrøm K, Sørensen P, Dillner J, *Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer in Relation to Cervical Screening*. The Lancet, 2022: p. 25.
20. Sørbye, S., Falang, BM, Antonsen, M., *Distribution of HPV Types in Tumor Tissue from Women with Cervical Cancer in Norway*. MDPI Journal of Molecular Pathology 2023.
21. livmoderhalscancerprevention, R.c.i.s.N.a.f., *Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention*. 2022. p. 316.
22. Bonde, J.H., et al., *Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review*. J Low Genit Tract Dis, 2020. **24**(1): p. 1-13.

23. Hashim, D., et al., *Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening*. Br J Cancer, 2020. **122**(11): p. 1715-1723.
24. Forslund, O., *Self-sampling within routine cervical cancer screening in Region of Skåne, Sweden 2023*: Eurogin, Sevilla.
25. Group, T., et al., *After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial*. BJOG, 2009. **116**(11): p. 1506-14.
26. Kyrgiou, M., et al., *Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **354**: p. i3633.
27. Jin, G., et al., *Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(1): p. 85-99.
28. Ostor, A.G., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. Int J Gynecol Pathol, 1993. **12**(2): p. 186-92.
29. Trimble, C.L., et al., *Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(13): p. 4717-23.
30. Skorstengaard, M., et al., *Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study*. BJOG, 2020. **127**(6): p. 729-736.
31. Baasland, I., et al., *Clinical performance of Anyplex II HPV28 by human papillomavirus type and viral load in a referral population*. PLoS one, 2019. **14**(1): p. e0210997.
32. Enerly, E., et al., *An observational study comparing HPV prevalence and type distribution between HPV-vaccinated and-unvaccinated girls after introduction of school-based HPV vaccination in Norway*. PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223612.
33. Powell, N., et al., *Cervical cancers associated with human papillomavirus types 16, 18 and 45 are diagnosed in younger women than cancers associated with other types: a cross-sectional observational study in Wales and Scotland (UK)*. Journal of Clinical Virology, 2013. **58**(3): p. 571-574.
34. Demarco, M., et al., *A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs*. eClinicalMedicine, 2020. **22**.
35. WHO. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. 2020; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
36. Hammer, A., et al., *A study of the risks of CIN3+ detection after multiple rounds of HPV testing: Results of the 15-year cervical cancer screening experience at Kaiser Permanente Northern California*. International Journal of Cancer, 2020. **147**(6): p. 1612-1620.
37. Feiring, B., et al., *Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 years after implementing HPV vaccine in Norway*. The Journal of infectious diseases, 2018. **218**(12): p. 1900-1910.
38. Storvik, A.G., *Vil ha 16 kriterier for screening*, in *Dagens medisin*. 2014.

## Vedlegg 1 til «HPV primærskanning med utvidet genotyping og aldersbestemt utredningsstrategi» 04.09.23

### 1.1 Kunnskapsgrunnlag for utvidet genotyping i livmorhalsprogrammet med fokus på unge kvinner

Algoritmegruppen har i 2023 arbeidet med forslag til utvidet genotyping basert sine anbefalinger på data fra fire aktuelle, vitenskapelige artikler med henblikk på yngre kvinner spesielt.

#### 1.1.1 Human papillomavirus types in invasive cervical cancer in relation to cervical screening

Wang, Elfström, Lagheden, Eklund, Sundström, Sparén, Dillner. Preprint 2023 Lancet

Studien er foreløpig ikke fagfellevurdert. Data fra ulike kilder (svenske registre, kohorter og randomiserte forsøk) ble brukt til å estimere ulike mål på forekomst av sykdom, som deretter ble kombinert i beregning av antall kvinner som må screenes (number needed to screen = NNS) eller følges opp (number needed to follow-up = NNF) for å oppdage eller forebygge ett tilfelle av livmorhalskreft, i henhold til HPV-type. Det er brukt data fra insidensregisteret 25-84 år i perioden 2004-2011 og registeret for cervixscreeningen 1995-2019, HPV-tester fra starten av HPV-basert screening i Stockholm (390 000 kvinner 30-64 år). Et tilfeldig utvalg på 592 cytologiprøver blant kvinner 23-29 år ble også HPV-testet til studien, selv om disse var screenet med cytologi. Alle disse prøvene ga HPV16, 18 og samlesvar for 12 andre typer. Fordelingen av disse øvrige 12 typene ble estimert fra en RCT med 12 000 kvinner som var 32-38 år i 1997-2000. HPV-typer blant tilfeller av livmorhalskreft ble bestemt gjennom analyse av tumorblokker på 2850 svulster av totalt 4254 tilfeller påvist i perioden 2002-2011.

Funn: Screening ble anslått å kunne forebygge over 70 % av kreft forårsaket av HPV16 og HPV- ikke16/18, og rundt 54 % av kreft forårsaket av HPV18. NNS for forebygging er klart lavest for HPV 16 i alle aldre og samlet sett (rundt 5000). For de andre typene er det større variasjon mellom aldersgruppene. For alle aldersgrupper samlet var NNF for forebygging lavest for HPV-16 (147), HPV- 18 (308), HPV-33 (486), HPV-45 (662), HPV-35 (896) og HPV-39 (942). Blant kvinner 23-30 år var NNF for kreft før 40 år for HPV-16 288; HPV-18 1210, HPV-45 2008 og middels-onkogene HPV-31-33-52-58 samlet 4582. Til sammenlikning var NNF for kreft før 80 år blant kvinner 51-60 år for HPV-16 58; HPV- 18 87. Lav-onkogene HPV-typer samlet (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) hadde vesentlig lavere NNF i alle aldre fra 31 år og oppover enn middels-onkogene blant de yngste.

Usikkerhet: Analysene hviler på en rekke forutsetninger som forfatterne selv påpeker, blant annet antakelser om at kvinner som møter og ikke møter til screening er sammenliknbare når det gjelder HPV-fordeling og risiko og at HPV-typer fordeler seg likt innad i aldersgrupper. I tillegg forutsetter analysene av NNS at forekomsten av HPV-typer er stabile over tid.

#### 1.1.2 Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types

Sand, Munk, Frederiksen, Junge, Iftner, Dehlendorff, Kjær Int J Cancer 2019

Kohort med over 40 000 kvinner fra København, alder 14-95 år (median 37 år), som ble testet med HPV-typing og cytologi i 2002-2005. 5528 av disse hadde infeksjon med onkogen HPV-type og normal cytologi, og 2875 hadde oppfølgingsprøve 1-4,5 år senere. 900 hadde da persisterende HPV-infeksjon (samme type) og 874 av disse hadde ny prøve senere. Risiko for CIN3+ var klart høyest ved persistens av HPV 16 (28, 37 og 55 % etter 3, 5 og 8 år), med HPV 18, 31, 33, og -45 alle på 10 % eller høyere risiko for CIN3+ innen 3 år

Den største begrensingen ved studien i denne sammenhengen er at det ikke presenteres noen aldersspesifikke analyser og at antallet observasjoner for mange genotyper blir veldig lavt.

#### 1.1.1 Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review

Bonde, Sandri, Gary, Andrews J Low Genit Tract Dis 2020

Kunnskapsoppsummering av sammenhengen mellom HPV genotype og risiko for CIN3+. 16 studier med svært varierende oppfølgingstid ble inkludert og vurdert som lav risiko for systematiske skjevheter. Det ble ikke gjort meta-analyse på grunn av ulikhetene mellom studiene. Forfatterne argumenterer for å håndtere lik risiko likt, og å dele genotypene inn i 4 ulike risikonivå (høy, moderat, lav, veldig lav).

For kvinner med normal cytologi er risikoen klart og konsekvent høyest ved HPV-16 blant både svært unge og kvinner over 30 år. Forfatterne foreslår derfor at HPV-16 utgjør høyrisiko-gruppa. Deretter er evidensen mindre konsistent, men mange studier har gruppert HPV-18-31-33-45-52-58 på moderat nivå, mens noen har kun HPV-18-31-33. Lav og veldig lav risiko utgjøres av HPV-39-51-56-59-66-68, mens HPV-35 har variert mellom lav og moderat risiko. Her er det vanskelig å finne noen klare aldersforskjeller og flere studier har ikke skilt på alder. Forfatterne foreslår kolposkopi ved både høy og moderat risiko (men de tar ikke klart stilling til hvilke genotyper som skal betraktes som moderate), oppfølging etter 12-24 måneder ved lav risiko og retur til screening ved veldig lav risiko.

### **1.1.2 National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study**

Smith, Sherrah, Sultana, Castle, Arbyn, Gertig, Caruana, Wrede, Saville, Canfell BMJ 2022

3,7 mill kvinner screenet med HPV primærtest 2017-2019, hvorav mange under 40 år var vaksinert mot HPV-16-18. Data fra det nasjonale kreftscreeningregisteret er brukt.

Introduksjonen inneholder en oversiktlig redegjørelse for kunnskapsgrunnlaget, vurderingene (og usikkerheten) som lå til grunn da Australia gikk over fra cytologi til HPV som primær screeningstest. Australia startet med å skille HPV-16-18 fra øvrige typer. Kvinner med øvrige typer ble kontrollert etter 12 måneder og sendt til kolposkopi dersom prøven fortsatt var positiv. Blant kvinner med HPV-positiv test etter 12 måneder og normal cytologi, var det 2,7 % som fikk påvist CIN3+ ved kolposkopi/biopsi. Aldersstratifiserte resultater for øvrige typer ved oppfølging etter 12 måneder ble kun presentert for normal/lavgradig cytplogi samlet, og var i underkant av 5 % risiko for CIN3+. Kvinner med gjentatt positiv HPV-test for øvrige typer ved oppfølging 12 måneder og normal/lavgradig cytologi ble estimert å utgjøre over halvparten av all kolposkopi knyttet til screeningprogrammet. På grunn av svært lav kreftrisiko (0.02 %, sammenliknet med 0.32 % blant kvinner med HPV-16-18 og normal cytologi), har Australia derfor endret algoritme til ny test ved 24 måneder for denne gruppa. Altså utsetter de kolposkopihenviising med ett år for denne gruppa sammenliknet med opprinnelig algoritme.

Den største begrensingen ved studien i denne sammenhengen er at det ikke presenteres noen aldersspesifikke analyser og at antallet observasjoner for mange genotyper blir veldig lavt.

### **1.1.3 Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review**

Bonde, Sandri, Andrews J Low Genit Tract Dis 2020

Kunnskapsoppsummering av sammenhengen mellom HPV genotype og risiko for CIN3+. 16 studier med svært varierende oppfølgingstid ble inkludert og vurdert som lav risiko for systematiske skjevheter. Det ble ikke gjort meta-analyse på grunn av ulikhetene mellom studiene. Forfatterne argumenterer for å håndtere lik risiko likt, og å dele genotypene inn i 4 ulike risikonivå (høy, moderat, lav, veldig lav).

For kvinner med normal cytologi er risikoen klart og konsekvent høyest ved HPV-16 blant både svært unge og kvinner over 30 år. Forfatterne foreslår derfor at HPV-16 utgjør høyrisiko-gruppa. Deretter er evidensen mindre konsistent, men mange studier har gruppert HPV-18-31-33-45-52-58 på moderat nivå, mens noen har kun HPV-18-31-33. Lav og veldig lav risiko utgjøres av HPV-39-51-56-59-66-68, mens HPV-35 har variert mellom lav og moderat risiko. Her er det vanskelig å finne noen klare aldersforskjeller og flere studier har ikke skilt på alder. Forfatterne foreslår kolposkopi ved både høy og moderat risiko (men de tar ikke klart stilling til hvilke genotyper som skal betraktes som moderate), oppfølging etter 12-24 måneder ved lav risiko og retur til screening ved veldig lav risiko.

### **1.1.4 National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study**

Smith, Sherrah, Sultana, Castle, Arbyn, Gertig, Caruana, Wrede, Saville, Canfell BMJ 2022

3,7 mill kvinner screenet med HPV primærttest 2017-2019, hvorav mange under 40 år var vaksinert mot HPV-16-18. Data fra det nasjonale kreftscreeningregisteret er brukt.

Introduksjonen inneholder en oversiktlig redegjørelse for kunnskapsgrunnlaget, vurderingene (og usikkerheten) som lå til grunn da Australia gikk over fra cytologi til HPV som primær screeningstest. Australia startet med å skille HPV-16-18 fra øvrige typer. Kvinner med øvrige typer ble kontrollert etter 12 måneder og sendt til kolposkopi dersom prøven fortsatt var positiv. Blant kvinner med HPV-positiv test etter 12 måneder og normal cytologi, var det 2,7 % som fikk påvist CIN3+ ved kolposkopi/biopsi. Aldersstratifiserte resultater for øvrige typer ved oppfølging etter 12 måneder ble kun presentert for normal/lavgradig cytoplogi samlet, og var i underkant av 5 % risiko for CIN3+. Kvinner med gjentatt positiv HPV-test for øvrige typer ved oppfølging 12 måneder og normal/lavgradig cytologi ble estimert å utgjøre over halvparten av all kolposkopi knyttet til screeningprogrammet. På grunn av svært lav kreftrisiko (0.02 %, sammenliknet med 0.32 % blant kvinner med HPV-16-18 og normal cytologi), har Australia derfor endret algoritme til ny test ved 24 måneder for denne gruppa. Altså utsetter de kolposkopihenvising med ett år for denne gruppa sammenliknet med opprinnelig algoritme.



### **VEDLEGG 3: KOSTNADSEFFEKTIVITET VED INNFORING AV UTVIDET HPV GENOTYPING I PRIMÆRSCREENING MOT LIVMORHALSKREFT**

Emily A. Burger, PhD og Kine Pedersen, PhD  
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi (Universitetet i Oslo)

#### **Analyse av langsiktige helsegevinster og kostnader**

I samarbeid med Kreftregisteret ble det nylig gjennomført en norsk sykdomssimuleringsmodell analyse (Portnoy et al 2023, innsendt (1)) som evaluerte 35 alternative screeningalgoritmer. Disse screeningstrategier varierte grupperingene av høyrisiko HPV-genotyper ('høyprioritert'-genotyper; 'middelsprioriterte'- genotyper, eller 'ikke-hastende' genotyper), antall og typer HPV inkludert i hver gruppe, henvising direkte til kolposkopi/biopsi eller videre oppfølging, tidspunkt for ny prøve, og alder for når man byttet fra en mindre til mer intensiv strategi. HPV-genotyper inkludert i 'høyprioritert'-gruppen var enten HPV16/18 eller HPV16/18/45. Analysen inkluderte ikke en strategi der bare HPV16 var inkludert i 'høyprioritert'-gruppen (som er anbefalt av Algoritmegruppen), ettersom denne tilnærmingen ikke var til vurdering da analysen ble gjennomført.

For å tallfeste de forventede helsegevinstene og ressursbruk ved innføring av utvidet HPV genotyping, ble to modeller utviklet ved Harvard University benyttet. Den såkalte «Harvard-CC» modellen er en individ-basert sykdomssimuleringsmodell av livmorhalskreft som tidligere er benyttet til å undersøke kostnadseffektiviteten av hjemmetesting i Norge (2) og til andre beregninger om livmorhalskreftscreening i Norge (3-7). Usikkerhet i parameterne som benyttes for å simulere naturlig sykdomsforløp, uttrykkes som gjennomsnitt, min og maks. Vi brukte også «Harvard-HPV», en dynamisk individ-basert sykdomssimuleringsmodell, for å inkludere flokkimmunitet for uvaksinerte kvinner og menn. Detaljerte forklaringer av generelle modellforutsetninger er publisert i Pedersen et al (7) og Portnoy et al (8), og en fullstendig kostnadseffektivitetsanalyse av alternative algoritmer i Norge fra et utvidet helsetjenesteperspektiv er innsendt i Portnoy et al 2023.

Fire hoved-antakelser i Portnoy et al (innsendt) analysen inkluderer:

- En befolkning hovedsakelig vaksinert med 4-valent HPV-vaksine (alderen 25 år i 2023),
- Observerte historiske vaksinasjonsdekningsgrader (og vaksintyper) for jenter og gutter (se (8)),
- 4-valent HPV-vaksineeffektivitet mot HPV16/18 på 100% (livslang),
- Perfekt etterlevelse av screeninganbefalinger for kvinner som inviteres til screening (som anbefalt i (7)).

Blant strategiene som ble evaluert i Portnoy et al (innsendt (1)), ble to strategier identifisert som kostnadseffektive, og en av strategiene har likheter til den strategien som er anbefalt av Algoritmegruppen (f.eks. «algoritmebyttealder», tidspunkt for nye prøver). Hovedforskjellen mellom den strategien identifisert i Portnoy et al (innsendt (1)) og strategien anbefalt av Algoritmegruppen, er grupperingen av HPV18. Algoritmegruppen anbefaler å gruppere HPV18 med 'middelsprioriterte'-gruppen, som ikke ble vurdert i Portnoy et al. Følgelig, fokuserer våre sammenligninger, i dette vedlegget, på strategien

identifisert i Portnoy et al (innsendt (1)) med dagens algoritme. Det er derfor mulig å trekke kvalitative slutninger for strategien anbefalt av Algoritmegruppen.

## Resultater

Den kostnadseffektive strategien identifisert i Portnoy et al (innsendt (1)), forbedret helse sammenlignet med dagens strategi (ca. 22 færre krefttilfeller per kohort av 35 702 kvinner i alderen 25 år i 2023 i løpet av livet (**tabell 1**)). Denne strategien er forventet til å redusere antall kolposkopihenvvisninger (-0,7% (usikkerhetsintervall: -3,8% - 2,7%)), redusere antall kolposkopier per unngått krefttilfelle (-5 (usikkerhetsintervall: -31 - 22)), og koster mindre (-0,9% (usikkerhetsintervall: -2% - 0,4%)), sammenlignet med dagens strategi.

Vi forventer at ved å inkludere HPV18 med den 'middelsprioriterte'-gruppen (i stedet for med HPV16 i 'høyprioritert'-gruppen), vil henvisninger og kostnader forbundet med kolposkopi ytterligere reduseres i forhold til dagens program, mens antallet unngått krefttilfeller sannsynligvis vil fortsatt være positiv (gitt den høyere andelen HPV16-relaterte livmorhalskreft i forhold til HPV18-relaterte livmorhalskreft).

I sensitivitetsanalysen fant Portnoy et al (innsendt (1)) at da «*perfekt etterlevelse av screeninganbefalinger*» ikke ble fulgt, involverte de kostnadseffektive strategiene større bruk av reflekscytologi for å unngå å vente med å returnere for HPV-testing. Da Portnoy et al (innsendt (1)) inkluderte en befolkning som var ikke-vaksinerte, samsvarte de kostnadseffektive strategiene med de kostnadseffektive strategiene for de vaksinerte.

**Oppsummert vil strategien identifisert i Portnoy et al (innsendt (1)), som ligner strategien anbefalt av Algoritmegruppen, sannsynligvis forbedre effektiviteten til livmorhalskreftscreeningsprogrammet sammenlignet med dagens strategi. I tillegg forventes det også å kreve færre programmatisk ressurser (færre henvisninger til kolposkopiundersøkelser, og redusert arbeidsbelastning på laboratorier) for å få disse langsiktige helsegevinstene.**

## Merknader fra forfatterne

EAB er førsteamanuensis og KP er forsker ved Universitetet i Oslo, Avdeling for helseledelse og helseøkonomi. Analysen er utarbeidet på forespørsel fra Kreftregisteret, og finansiert av Kreftforeningen (grant nr. 198073 (PI: EAB)). Synspunktene i denne artikkelen er forfatternes og representerer ikke nødvendigvis Kreftforeningen. Notatet ble ferdigstilt september 2023.

**Tabell 1. Sykdomssimuleringsmodell-basert utfall basert på Portnoy et al 2023 (innsendt (1))**

	Hovedforskjellen mellom strategiene		Utfall*				
	HPV genotyper inkludert i 'Høyprioriterte'-gruppen	Alder for når man byttet fra en mindre til mer intensiv strategi	Ventetid 'ikke-hastende' genotyper (alder <30)	Krefttilfeller per kohort i løpet av livet Gjennomsnitt (Min-Maks)	Endring i kolposkopi-henvisninger vs. dagens strategi Gjennomsnitt (Min-Maks)	Ekstra kolposkopi-henvisninger per ekstra unngått tilfelle vs. dagens strategi Gjennomsnitt (Min-Maks)	Endring i kostnader vs. dagens strategi Gjennomsnitt (Min-Maks)
<b>Strategibeskrivelse</b>							
Dagens strategi	16/18**	--	--	68 (44 - 82)	--	--	--
Strategi i Portnoy et al (innsendt (1))	16/18***	30 år	60 måneder	46 (30 - 55)	-0.7% (-3.8% - 2.7%)	-5 (-31 - 22)	-0.9% (-2% - 0.4%)

\*Kohort av 35 702 kvinner i alderen 25 år i 2023 i løpet av livet. \*\*Dagens strategi involveres videre oppfølging om 12 måneder for HPV-16/18-positive og cytologi-normale kvinner. \*\*\*Strategi i Portnoy et al (innsendt (1)) involveres henvisning av HPV-16/18-positive kvinner direkte til kolposkopi/biopsi. 'Middelsprioriterte'- genotyper: HPV-31, -33, -45, -52, -58, og 'ikke-hastende' genotyper: HPV-35, -39, -51, -56, -59, -66, -68.

## Referanser

1. Portnoy A, Pedersen K, Sy S, Tropé A, Engesæter B, Kim JJ, Burger EA. Cost-effectiveness of primary human papillomavirus (HPV) triage approaches among vaccinated women in Norway: a model-based analysis [innsendt Juli 2023]
2. Burger, E.A., Sy, S., Nygård, M. & Kim, J.J. The cost-effectiveness of cervical self-sampling to improve routine cervical cancer screening: The importance of respondent screening history and compliance. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 26, 95-103 (2017).
3. Burger, E., Ortendahl, J., Sy, S., Kristiansen, I. & Kim, J.J. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British journal of cancer* 106, 1571-1578 (2012).
4. Burger, E.A., Pedersen, K., Sy, S., Kristiansen, I.S. & Kim, J.J. Choosing wisely: a model-based analysis evaluating the trade-offs in cancer benefit and diagnostic referrals among alternative HPV testing strategies in Norway. *British journal of cancer* 117, 783-790 (2017).
5. Pedersen, K., Burger, E.A., Nygård, M., Kristiansen, I.S. & Kim, J.J. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *European journal of cancer* 91, 68-75 (2018).
6. Pedersen, K., Burger, E.A., Sy, S., Kristiansen, I.S. & Kim, J.J. Cost-effective management of women with minor cervical lesions: Revisiting the application of HPV DNA testing. *Gynecologic Oncology* 143, 326-333 (2016).
7. Portnoy A, Pedersen K, Trogstad L, Hansen BT, Feiring B, Laake I, Smith MA, Sy S, Nygård M, Kim JJ, Burger EA. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis. *Preventive medicine*. 2021 Mar 1;144:106276.
8. Pedersen K, Kristiansen IS, Sy S, Kim JJ, Burger EA. Designing Guidelines for Those Who Do Not Follow Them: The Impact of Adherence Assumptions on Optimal Screening Guidelines. *Value in Health*. 2023 Apr 26.