

# HPV-TEST I PRIMÆRSCREENING MOT LIVMORHALSKREFT

---

## Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste

Denne rapporten anslår at en endring av screeningteknologi i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft fra celleprøver til HPV-test vil være minst like trygt og høyst sannsynlig bedre og sikrere enn dagens program. I tillegg vil det medføre betydelige økonomiske besparelser for samfunnet og innebære lengre screeningintervall for kvinner med negativ HPV-test.

Dette dokumentet er utarbeidet av «Gruppe II», en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet på vegne av Styringsgruppen for faglig rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Gruppe II har representanter oppnevnt av de regionale helseforetakene, Kreftregisteret, Referanselaboratoriet på Akershus Universitetssykehus<sup>1</sup> og fra Universitetet i Oslo. Gruppe II stammer opprinnelig fra Gruppe I, som ble nedsatt i 2008 av Kreftregisteret etter anmodning fra Faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen. Björn Hagmar var leder av Gruppe I og senere av Gruppe II fra 2009 til 2010. Olav Vintermyr var leder av gruppen i perioden 2010- 2012, mens Mari Nygård har vært leder fra 2012. I mars 2013 oppnevnte Helsedirektoratet Hans Petter Aarseth som Gruppe IIs administrative leder og Mari Nygård fortsetter som faglige leder. Helsedirektoratet ved Trude Andreassen har hatt sekretariatfunksjon. Joakim Dillner, M.D. Professor of Infectious Disease Epidemiology Director, National Quality Registry for Cervical Cancer Prevention, Karolinska Hospital, Sverige. Johannes Berkhof, PhD, Associate Professor, Head Unit Biostatistics, VU University Medical Centre, Department of Epidemiology and Biostatistics, Amsterdam. Phillip Castle, Independent Consultant, Executive Director, Global Cancer Initiative, Executive Director, Global Coalition Against Cervical Cancer, Arlington, Virginia, USA, har alle vært benyttet som eksterne aktører som har bidratt med faglig kunnskap til Gruppe IIs arbeid.

Foreslått referanse: Nygård M, Andreassen T, Berland J, Hagen B, Hagmar B, Iversen O-E, Juvkam K-H, Kristiansen I.S, Lønnberg S.V, Sørby S.W, Vintermyr O.K, Aarseth H-P. 2013. HPV-test i primærskanning mot livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste. Oslo, Helsedirektoratet.

---

<sup>1</sup> Representanten til Referanselaboratoriet på Akershus Universitetssykehus, Christine Jonassen sluttet i sin stilling som leder for HPV-Referanselaboratoriet i desember 2012. I dialog mellom Helsedirektoratet og Referanselaboratoriet har man blitt enige om at Jonassen likevel kan sitte som Referanselaboratoriet sin representant i Gruppe II.

Utvalgsmedlemmer (i alfabetisk rekkefølge):

Hans Petter Aarseth	seniorrådgiver, Helsedirektoratet
Trude Andreassen	seniorrådgiver, Helsedirektoratet
Jannicke Berland	seksjonsoverlege i cytologi, avdeling for patologi, Stavanger Universitetssjukehus
Bjørn Hagen	overlege, professor, Kvinneklinikken, St. Olavs Hospital
Björn Hagmar	prof. Emeritus
Ole-Erik Iversen	professor, overlege, Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus
Christine M. Jonassen	Seniorforsker, PhD, Senter for laboratoriemedisin, Sykehuset Østfold (Leder for HPV-Referanselaboratoriet ved Akershus Universitetssykehus frem til desember 2012)
Kari Hilde Juvkam	spesialist i allmenntmedisin, Grimstad legesenter
Ivar Sønbo Kristiansen	professor dr.med. MPH, Universitetet i Oslo og Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense
Stefan Lønnberg	leder for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret
Mari Nygård	overlege, professor, dr med, epidemiolog, leder for Gruppe for epidemiologisk HPV-forskning, Forskningsavdeling, Kreftregisteret
Sveinung W. Sørbye	overlege PhD, klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge
Olav K. Vintermyr	overlege, professor dr. med, Avdeling for patologi, Haukeland universitetssykehus

Finansiering: Helsedirektoratet har dekket medlemmenes utgifter i forbindelse med møteaktivitet.

Interessekonflikt: Helsedirektoratet etterspurte habilitet fra alle medlemmene i Gruppe II da gruppen ble oppdrettet i 2009. Alle gruppens medlemmer selvvaluderte seg som habile.

Ivar Sønbo Kristiansen ønsker selv å presisere at han har interessekonflikter knyttet til Norchip.

## Innhold

Ordliste .....	5
OPPSUMMERING.....	7
1. PROTOKOLLBESKRIVELSE BAKGRUNN.....	9
Administrativt om Gruppe II og mandat .....	9
1.1. Livmorhalskreft i Norge .....	11
1.2. HPV: Sykdom og årsakssammenheng .....	12
1.3. Primærforebyggende tiltak: HPV-vaksinasjon.....	13
1.4. Sekundærforebyggende tiltak: Masseundersøkelse mot livmorhalskreft. ....	14
1.5. Screeningkonsept .....	20
1.6. Risikostratifisering .....	21
1.7. Svakheter ved celleprøvebasert screeningprogram.....	23
1.8. Ny teknologi som kan anvendes i livmorhalskreftscreening.....	24
2. PROTOKOLLBESKRIVELSE: KONTROLLERT IMPLEMENTERING AV FORBEDRET HELETJENESTE I LIVMORHALSKREFTSCREENING.....	31
2.1. Målet med implementeringsprosjektet .....	31
2.2. Milepæler og utforming av prosjektet .....	31
2.3. Gevinster og ulemper.....	33
2.4. Endepunkter og statistisk styrkeberegning for evaluering av primær kort-tids og lang-tids endepunkt .....	34
2.5. Statistisk styrkeberegning for primærendepunkter .....	35
2.6. Screeningstest: Hvilken hrHPV-test skal velges? .....	38
2.6. Triage.....	38
2.7. Alder ved oppstart av dagens program og ved den nye metoden.....	40
2.8. Screening interval .....	41
2.9. Valg av implementerings og referansefylker.....	42
2.10. Randomisering.....	42
2.11. Villscreening: .....	43
3. LOGISTIKK, INFORMASJON OG KVALITETSSIKRING AV SCREENINGPROSEDYRER.....	44

Oppsummering.....	44
3.1. Informasjon om HPV-test i primærscreening, målgruppe og innhold .....	44
3.2. Informasjon til kvinnene.....	45
3.3. Informasjon til befolkningen, media og presse .....	47
3.4. Informasjon til fagmiljøene .....	47
3.5. Informasjon til laboratoriene .....	49
4. KONKLUSJON .....	50
REFERANSELISTE.....	52

Vedlegg 1: Executive Summary. Castle P, Nygård M, Andreassen T, Aarseth H-P. Randomized Implementation and Evaluation of changes in Cervical Cancer Screening Program. 2013. Oslo, Helsedirektoratet.

Vedlegg 2: Kostnader og kostnadseffektivitet ved innføring av HPV-test i primærscreening for livmorhalskreft

Vedlegg 3:

- Vurdering av Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring i Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet ved Oslo universitetssykehus HF datert 28.5.13.
- Søknad til Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring i Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet ved Oslo universitetssykehus HF.
- Vedlegg til søknad til Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring i Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet ved Oslo universitetssykehus HF

Vedlegg 4: Ulike informasjons- og samtykkestrategier

Vedlegg 5: Dissens fra Ivar Sønnebø Kristiansen Og Sveinung W. Sørbye

## Ordliste

ASC-US:	Atypiske forandringer i plateepitelceller av usikker betydning ved celleprøveundersøkelse
Cervix uteri:	Livmorhalsen
Cervixcancer:	Livmorhalskreft
Cervixcytologi:	Celleprøve tatt fra livmorhalsen
Cervixhistologi:	Vevsprøve (biopsi) tatt fra livmorhalsen
Cervixscreening:	Helseforebyggende tiltak for å identifisere alvorlige forstadier til kreft (og eventuelt kreft) i livmorhalsen hos symptomfrie individer
CIN:	Cervikal intraepitelial neoplasi: Forstadium til livmorhalskreft som utgår fra plateepitelet i livmorhalsen
CIN 1:	Cervikal intraepitelial neoplasi grad 1 ved vevsprøve (biopsi)
CIN2/3:	Cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 og 3 ved vevsprøve (biopsi)
CIN3+.	Høygradige celleforandringer som etter biopsi inkluderer forandringer i plateepitelet av type CIN2, CIN3 og plateepitelkarsinom og forandringer i sylinderepitelet av type <i>in situ</i> adenokarsinom (eller ACIS- <i>adenocarcinoma in situ</i> ) og adenokarsinom.
CIN2+:	Høygradige celleforandringer som etter biopsi inkluderer forandringer i plateepitelet av type CIN2, CIN3 og plateepitelkarsinom og forandringer i sylinderepitelet av type adenokarsinoma <i>in situ</i> og adenokarsinom.
HPV:	Humant papillomavirus
hrHPV	Høyrisiko (hr)humant papillomavirus (HPV)
HSIL:	Høygradige celleforandringer i plateepitelet ved celleprøveundersøkelse
IARC:	International Agency for Research on Cancer
Insidens:	Forekomst eller antall nye tilfeller av type sykdom eller sykdomsentitet i et definert tidsrom
Insidensrate:	Antall «nye» tilfeller av en sykdom i en populasjon innenfor en definert tidsperiode. Insidens uttrykkes som antall nye tilfeller per 100 000 personår
Kohort:	En definert gruppe individer som observeres over en bestemt tidsperiode
Konisering:	Behandling av celleforandringer der en del av livmortappen fjernes

Kolposkopi: Klinisk visuell undersøkelse av ytre (synlige) deler av livmorhalsen, primært livmortappen

LSIL: Lavgradig celleforandring i plateepitelet ved cytologisk undersøkelse

Mortalitet: Dødelighet

Negativ prediktiv verdi: Sannsynligheten for å være "frisk" gitt negativ test

Portio: (fra portio vaginalis) livmortappen som er den nederste (ytterste) delen av livmorhalsen

Positiv prediktiv verdi: Sannsynligheten for å være "syk" gitt positiv test

Sensitivitet: Sannsynligheten for positiv test gitt at man er "syk"

Spesifisitet: Sannsynligheten for negativ test gitt at man er "frisk"



## OPPSUMMERING

Ny teknologi der man ved hjelp av HPV-tester detekterer hrHPV-positive kvinner er en metode som kan brukes alternativt til dagens program, Programmet. Omfattende vitenskapelige studier viser at HPV-basert screening vil kunne føre til bedre måloppnåelse - å redusere dødelighet og forekomst av livmorhalskreft, med en ressursbruk der effekten står i rimelig forhold til kostnadene både med tanke på økt trygghet, forbedret kvalitet og økonomisk effektivitet [1-7]. En annen grunn som taler for å endre Programmet er at HPV-test har 23-27 % høyere sensitivitet for forstadier til livmorhalskreft sammenlignet celleprøve [8]. HPV-basert screening fanger opp kvinner med forstadier tidligere enn celleprøvebasert screening. Videre er HPV-basert screening mer fremtidsrettet, da innføringen av HPV-vaksinen mot HPV 6,11, 16, 18 medfører at Programmet må tilpasses dette innen år 2022. Dette er året første årskull av vaksinerte jenter når screeningalderen på 25 år. HPV-vaksinerte jenter forventes å ha en redusert prevalens av HPV-typene 16 - og 18, og dermed også en redusert forekomst av celleforandringer fremkommet av disse HPV-typene. Å basere Programmet på celleprøve for vaksinerte vil dermed være mindre egnet siden andelen høygradige celleforandringer (CIN3+) forventes å synke om lag 50 %, da dette tilsvarer andelen som er forårsaket av HPV16/18 [9]. HPV-basert screening vil være et bedre alternativ for vaksinerte jenter.

Gruppe II foreslår nå ny rutine i Masseundersøkelsen fra år 2015, der celleprøven erstattes med HPV-test for kvinner eldre enn 34 år. For å sikre at resultatene fra randomiserte vitenskapelige studier er gyldige i populasjonsbasert rutinedrift i Norge, anbefales at innføringen skjer gradvis under systematisk kontroll og overvåking. Innføring av ny metode med screening basert på HPV-test foreslås derfor innført på en måte som danner grunnlaget for sammenlikning/evaluering av HPV- og celleprøvebasert screening før eventuell full implementering i hele landet. Formålet med prosjektet er å evaluere om HPV-test i primærscreening er en kvalitetsforbedring av det eksisterende helsetjenestetilbudet. **Gjennomføringen bør skje i form av en kontrollert implementering av et nytt helsetjenestetilbud.** Fylkene Rogaland, Hordaland, Sør-Trøndelag og Nord-Trøndelag har en stabil screeningpopulasjon, og det eksisterer en konsistent og relativt lik logistikk for forsendelse av celleprøver, screening av celleprøver, utførelse av HPV-analyser og svar til lege. Dette er også fylker der alle laboratorier bruker væskebasert prøvetakingsmetode, noe som er en forutsetning for å kunne starte med HPV-test i primærscreening. Gruppe II foreslår at implementering av HPV-testing i screening begynner i disse fylkene, og oppfordrer flere fylker til å slutte seg til prosjektet.

Gruppe II vurderer at innføringen av HPV-screening defineres som en helseundersøkelse der to etablerte og likeverdige screeningmetoder sammenlignes. Den ene metoden benytter celleprøve hvert tredje år den andre metoden benytter HPV-test hvert femte år som maksimal intervall. Prosjektet faller dermed utenfor helseforskningsloven, ettersom det dreier seg om kvalitetssikring av en allerede eksisterende helsetjeneste. At formålet er kvalitetssikring kan underbygges med følgende momenter:

Formålet med prosjektet er å forbedre kvaliteten på pasientbehandlingen lokalt, hvor en nyere metode vil bli målt mot en etablert standard. Prosjektet vil ikke involvere pasienten utover det som inngår i selve undersøkelsen (dvs deltakelsen i Programmet). Ved behov vil prosjektet inkludere analyser av innsamlet prøvemateriale som befinner seg i sykehusenes diagnostiske og behandlingsrettede biobanker, for å kunne sammenligne de to metodene. Prosjektet baserer seg på en pseudorandomisering, dvs. at det skal være tilfeldig/bestemt på forhånd hvilken av de to undersøkelsesmetodene den enkelte kvinne tilbys.



Ettersom prosjektet er begrunnet i helsehjelpen, vurderer Gruppe II at uttrykkelig samtykke ikke er aktuelt, og at hensynet til kvinnes interesser vil være tilstrekkelig ivaretatt gjennom at de som blir screenet med HPV-test gis muligheten til å reservere seg mot den "nye" metoden. Kvinnene gis mulighet til isteden å motta den etablerte metoden med cytologisk prøvetaking hvert tredje år. Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring i Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet ved Oslo universitetssykehus HF har vurdert prosjektet den 28.5.2013, og slutter seg til at prosjektet ikke faller under helseforskningsloven (Vedlegg 2).

Den delen av prosjektet som omhandler implementering og evaluering av HPV-test i fire fylker sendes til REK for vurdering av om forholdet er kvalitetssikring og således faller utenfor helseforskningsloven.

Delen av prosjektprotokollen som evaluerer påvirkning av screening for den enkelte i form av somatiske og psykologiske konsekvenser av unormale screeningprøver, utredning og behandling skal gjennomføres som forskningsprosjekter. Det vil bli søkt REK om forhåndsgodkjenning for slike spesifikke forskningsprosjekter.

Kvinnen må få god informasjon og mulighet til å påvirke om hun heller ønsker å ta celleprøve hvert tredje år istedenfor HPV-testing hvert femte år. Derfor må det gis god og utfyllende informasjon om prosjektet til både den kvinnelige del av befolkningen og til helsepersonell i disse fylkene. I denne informasjonen skal det komme fram at alle har rett til å påvirke valg av diagnostikk og behandlingstilbud. Vi skal likevel bestrebe at så mange som mulig vil følge de foreslåtte retningslinjene slik at vi har et godt evalueringsgrunnlag.

Gruppe II vurderer en tidsramme på 13 år for prosjektet, dersom prosjektet begrenser seg i de fire foreslåtte fylkene og vi antar 15 % reduksjon på kreftforekomst. Om flere fylker slutter seg til prosjektet eller kreftreduksjon er større, som viser en nylig publisert studie [10], kan tidsramme forkortes betraktelig, se styrkeberegning side 35-37.

Evaluering av alle aspekter ved omlegging av screeningmetode fra celleprøve til HPV-test står sentralt i prosjektet og legger grunnlag for vurderinger om HPV-basert primærscreening bør implementeres som nasjonal standard.

Det planlegges at prosjektet starter opp i 2015. Både prosjektgruppe, endelig prosjektbeskrivelse, ny logistikk for forsendelse, svarrutiner og utførelse av celleprøveundersøkelser og HPV-analyser må da være på plass. Leger, annet helsepersonell og laboratorier må være tilstrekkelig informert om nye rutiner for HPV-basert screening i god tid før prosjektet starter. I tillegg må offentlighet, media og den generelle befolkning i forsøksfylkene ha mottatt generell informasjon om HPV og livmorhalskreft. Det vil pågå en løpende kvalitetssikring av prosjektet både i prosjektperioden og i forkant av dette. De resultater som prosjektet genererer skal bearbeides og overvåkes i hele implementeringsfasen slik at prosjektet kan avsluttes om uforutsette hendelser skulle oppstå.

## 1. PROTOKOLLBESKRIVELSE

### BAKGRUNN

#### Administrativt om Gruppe II og mandat

1.1.2009 overførte Helse- og omsorgsdepartementet (heretter HOD) oppfølgingsansvaret for Krefregisterets faglige rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Rådgivningsgruppen) til Helsedirektoratet (heretter Hdir). Hdir nedsatte i 2009 en Styringsgruppe for Rådgivningsgruppen (heretter SG) som i sitt mandat skal ta stilling til råd som kommer fra Rådgivningsgruppen. SG har sett behovet for å klargjøre om det nasjonale screeningprogrammet, kalt Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Programmet) bør endres fra å undersøke livmorhalsprøver for morfologiske celleforandringer, til å måle tilstedeværelse av DNA fra humant papillomavirus (heretter HPV). For å utrede denne mulige endringen i Programmet ble "Gruppe II", nedsatt av Hdir på vegne av SG. Gruppe II hadde første møte våren 2009 og leverte 3.12.2010 rapporten "Implementeringsstudie i 4 fylker: HPV-test i primærscreening mot livmorhalskreft" til Hdir. Den foreslåtte implementeringsstudien ble sendt som et stort satsningsforslag til HOD for budsjettårene 2012 og 2013 uten å få tilslag. Nytt forslag ble sendt for budsjettåret 2014. Gruppe II har i forlengelsen av dette ønsket å revurdere/endre rapporten for å ta høyde for ny kunnskap.

#### Mandat for Gruppe II

Gruppe II var gitt følgende mandat fra SG:

Gruppe II skal etablere en implementeringsstudie, der det overordnede formålet er å få kunnskap om og eventuelt hvordan HPV-test i primærscreening skal anvendes innenfor rammene av det organiserte cervixscreeningprogrammet i Norge.

Gruppe II skal gjennomføre en kost-nytte analyse av HPV-basert screening vs. cervixcytologisk basert screening og, eventuelt, også væskebasert cervixcytologisk screening i cervixscreeningprogrammet i Norge.

#### Forslag til prosjektskisse:

Det foreligger tilfredsstillende grunnlagsdata og evidens for at HPV-test som primærscreeningmetode er et helsefremmende og kostnadseffektivt tiltak for å identifisere kvinner i risikogruppen for å utvikle livmorhalskreft. Det som gjenstår er å samle kunnskap om og hvordan funnene fra ulike studier kan anvendes på en populasjon, nærmere bestemt innenfor rammene av det nasjonale cervixscreeningprogrammet.

Gruppe II må i sitt arbeid knytte til seg en ekstern referansegruppe bestående av 2-3 internasjonale representanter med relevant fagbakgrunn som skal gi råd og veiledning til prosjektgruppen i dens arbeid. Forslag til eksterne representanter skal sendes til SG for godkjenning. SG ved Helsedir skal invitere de eksterne til å delta i Gruppe II.

Det skal utarbeides en målsetting for implementeringsstudien, tidsplan og milepæler samt en plan for praktisk gjennomføring, og beregne hva en slik studie vil koste.

Det skal sørges for at en litteraturgjennomgang og evaluering av ulike metoder og screeningalgoritmer for bruk av HPV-test i primærscreening – og anbefale hvilke som skal brukes i implementeringsstudien og med tanke på cervixscreeningprogrammet.

Gruppe II skal gi retningslinjer for hvilke forutsetninger (tekniske, materielle, strukturelle) som må være til stede for å kunne innført HPV-test i primærscreening, og utforme betingelser og krav til kvalitet på HPV-testing og dessuten til cervixcytologisk prøvetakning og tolkning (med tanke på at cervixcytologi kun skal brukes i sekundærscreening).

Gruppe II må i forslag til ny(e) algoritme(r) inkludere og ta høyde for at screeningprogrammet skal overvåke en befolkning som i fremtiden vil være påvirket av at fødselskohorter fra og med 1997, tilbys HPV-vaksine.

Gruppe II skal utarbeide retningslinjer for hvordan informasjon og krav til frivillig, informert uttrykkelig samtykke skal ivaretas, dersom HPV-testing i primærscreening blir en realitet (jf Kreftregisterforskriften § 1-9).

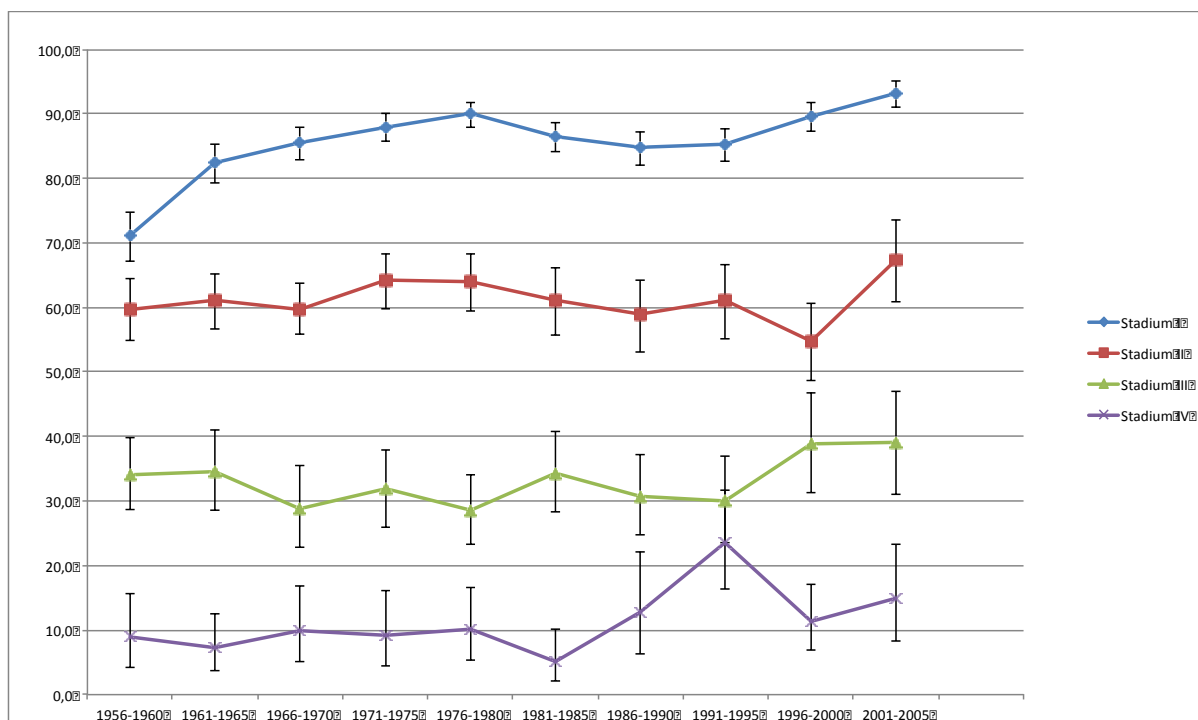
Det må utarbeides en plan for informasjon og opplæring av berørte personer i studien.

Det skal tilstrebes enighet.

## 1.1. Livmorhalskreft i Norge

Kreft i livmorhalsen er globalt den tredje vanligste kreftformen hos kvinner, etter bryst- og tarmkreft, og også den tredje hyppigste kreftformen hos kvinner under 45 år i Nord-Europa [11 12]. På verdensbasis får årlig rundt 530 000 kvinner livmorhalskreft, og så mange som 270 000 kvinner dør [11]. Forekomsten av livmorhalskreft i Norge har vært avtagende siden 1970-tallet. I Norge rammes om lag 300 kvinner hvert år, og halvparten av disse er under 50 år. I 2009 døde 73 norske kvinner av livmorhalskreft. Livmorhalskreft deles i fire stadier, I-IV, der stadium IV er den mest langtkomme sykdommen. Behandling og prognose er avhengig av i hvilket stadium sykdommen oppdages og den generelle helsetilstanden hos kvinnen. Behandlingen for de tidligste stadiene av livmorhalskreft er kirurgi, mens stråleterapi brukes for de avanserte stadiene. Det skilles mellom behandling med kurativ og lindrende hensikt. Stadium ved diagnose er den viktigste prognostiske faktoren for overlevelse, og behandling blir mindre effektiv når svulsten har spredd seg. Ved diagnostisering og behandling av tumor i stadium 1 var relativ overlevelse i årene 2001-2005, 93 % (95 % KI 91; 95) og ved stadium 2, 68 % (95 % KI 61;74). Blant pasienter som får livmorhalskreft i stadium III og IV, var femårs relativ overlevelse henholdsvis 39 % og 15 %. Når femårs relativ overlevelse av livmorhalskreft uavhengig av stadium er økt fra 57 % i årene 1956-1960 til 76 % i årene 2001-2005 skyldes det at flere får diagnosen med sykdommen i en tidlig fase. Prognosen av langkommet kreft holdt seg tilnærmet uendret fra 1950 til i dag, se Figur 1 (kilde, Kreftregisteret).

Figur 1. Fem års relativ overlevelse (%) av livmorhalskreft etter stadium og tidsperioder (kilde, Kreftregisteret).



## 1.2. HPV: Sykdom og årsakssammenheng

Livmorhalskreft er den eneste kreftformen der etiologi og patogenese i hovedsak er kjent. Humant papillomavirus (HPV) er et DNA-virus som ble satt i sammenheng med utvikling av livmorhalskreft av Harald Zur Hausen i år 1976. I år 2009 fikk han Nobelprisen i medisin for dette arbeidet. Infeksjon med kreftfremkallende typer av HPV, høyrisikotyper (hrHPV) er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig årsak til livmorhalskreft [13-18]. Det er påvist over 150 typer av viruset hvorav de fleste er ufarlige. Noen typer er utpekt som livmorhalskreftfremkallende, HPV-typene 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 [19]. Nyere data tyder på at HPV-typene 66, 68, 73 og 82 kun har svake kreftfremkallende egenskaper, noe som vurderes løpende av ekspertgrupper ettersom nye data blir tilgjengelig [20 21]. HPV-type 16 er den farligste av alle HPV-typer og forårsaker ca 60 % av alle livmorhalskrefttilfeller [22]. HPV-type 18 er nest farligst og forårsaker 10 % av livmorhalskrefttilfellene og 30 % av forstadiet adenocarcinoma *in situ* (ACIS)-lesjoner. Til sammen forårsaker HPV-typene 16 og 18 over 70 % av alle livmorhalskrefttilfellene [23]. HPV-typene 6 og 11 er såkalte lavrisiko typer som ikke fører til kreft, men kan forårsake kjønnsvorter (kondylomer)[24]. Kondylomer er ufarlige, men kan være plagsomme for de som er affisert. Infeksjon med hrHPV er rapportert å være årsaken til 99 % av alle tilfeller av kreft i livmorhalsen [13]. Seksuell overføring er den vanligste smitteveien med hrHPV-typer, og bruk av kondom gir delvis beskyttelse mot virusinfeksjon [25].

Infeksjon med HPV-typer er vanligst blant kvinner under 30år, hvorav mer enn 10 % på verdensbasis tester positivt til enhver tid [26]. Så mange som 75 % av befolkningen vil bli smittet med en HPV en eller flere ganger i løpet av livet. Halvparten av infeksjonene går over av seg selv etter 6 måneder, og nesten 90 % går over etter noen år, uten å føre til klinisk sykdom [27 28]. Hos et mindretall kvinner utløser en vedvarende HPV-infeksjon celleforandringer i slimhinnen, og dette kan føre til kreft. hrHPV tar over kontrollen av cellesyklusen i infiserte celler gjennom blant annet å hemme cellulære tumor suppressorgener (p53 og Rb), med det resultat at spesielt celler i transformasjonssonen på livmortappen (transisjonssonen mellom plateepitelceller i portio og sylinderepitel i cervixkanalen) får et endret proliferasjons- og differensieringsmønster. Cellene kan bli udødeliggjort, og det oppstår abnorm celledeling, neoplasia [14 29]. Livmorhalskreft kan opptre i plateepitel og utvikle seg gjennom forstadiene CIN1-3, eller i kjertelceller og utvikle seg til adenokarsinom gjennom ACIS.

Denne trinnvise kreftutviklingen beskrives med mer og mer uttalte forandringer i livmorhalsslimehinnen, såkalte dysplastiske forandringer eller cervical intraepitelial neoplasia grad 1,2 og 3 (CIN1, 2 og 3). Det er enighet om at de alle fleste tilfeller av CIN1 vil forsvinne av seg selv etter 6-24 måneder, men at 1 % vil utvikle seg gjennom CIN2 til CIN3[18 30]. Tilnærmet 90 % CIN1-lesjoner men bare 20-30 % CIN3-lesjoner forsvinner av seg selv. Følgelig øker risikoen for at kreft oppstår med dysplasi grad [30 31]. Medisinske anbefalinger tilsier at alle kvinner som har CIN2 og CIN3 skal behandles for å stoppe kreftutvikling. Av etiske grunner er det kun få empiriske studier som er gjort om kreftrisiko etter CIN2 og CIN3. En uetisk studie fant at 31 % av kvinner med ubehandlet CIN3 fikk livmorhalskreft i løpet av 30 år [32]. Av praktiske grunner er CIN3 derfor brukt som surrogatendepunkt i studier om livmorhalskreft. Det tar vanligvis minst 10-15 år og i gjennomsnitt 20-25 år fra en kvinne blir smittet med hrHPV til kreft utvikles [18 30]. Studier antyder at ved CIN3+ lesjoner vil viruset ikke fullføre dets replikasjonsyklus på grunn av tap av celledifferensiering, og infeksjøs viruspartikler produseres ikke lenger[33 34]. Dette vil si at HPV-infeksjonen ikke er smittsom lengere. Det vil til enhver tid være en betydelig høyere andel (prevalens) kvinner som er

smittet av hrHPV enn det vil være kvinner som har påvisbare celleforandringer, særlig hos kvinner under 34 år [35].

I løpet av de siste tiårene er HPV også satt i forbindelse med kreft i anogenitalområdet, i tungebasis, tonsiller, vulva og vagina [36 37]. Om lag 5 % av alle kreftformer er forårsaket av infeksjon med hrHPV [37 38]. Det er også påvist økt insidens av HPV-relaterte sykdommer i vestlige land [39-41]. Man antar at noe av årsaken til dette er knyttet til endrede seksualvaner i befolkningen.

Det brukes i dag to forebyggende tiltak mot livmorhalskreft:

- i. Primærforebyggende tiltak: HPV-vaksinering
- ii. Sekundærforebyggende tiltak: livmorhalskreftscreening

### **1.3. Primærforebyggende tiltak: HPV-vaksinasjon**

Hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft påvises HPV-typene 16 - og 18 [9 42], mens over 80 % av kondylomene skyldes HPV-typene 6 - og 11 [24]. Vaksine mot HPV 6, 11, 16 og 18 er godkjent for bruk, og har vært tilgjengelig på det norske markedet siden 2006. Allerede noen år etter at massevaksinering av unge jenter ble innført i Australia, Danmark og Sverige, ser man reduksjon i antall av kjønnsvorter og HPV-relaterte lesjoner [43-46]. I Norge ble HPV-vaksinen implementert i Barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. Vaksinen tilbys alle jenter i 7. klasse. HPV-vaksinen har et potensial til å kunne forebygge 40-60 % av alle alvorlige celleforandringer [47], og i overkant av 70 % av livmorhalskrefttilfellene. De lengst pågående forskningsstudier av vaksinen har fulgt opp vaksinerte i over 15 år, uten at det er sett langtidsbivirkninger eller avtagende effekt på forekomst av CIN2,3 forårsaket av HPV-typene 16 - eller 18 [48]. Det er ikke registrert flere eller mer alvorlige bivirkninger av HPV-vaksinen enn for andre vaksiner i Barnevaksinasjonsprogrammet <http://www.fhi.no/dokumenter/7ff40bd3b6.pdf>.

HPV-vaksinen gis i tre doser over en periode på seks måneder. I Norge var det per 19.6.2013 gitt 271 195 doser, og dekningsgraden for jenter født i 1999 var på 81 % for minst én dose og 71 % for alle tre dosene. Effekten HPV-vaksinen har på forstadier til livmorhalskreft i Norge vil først kunne evalueres i år 2022, når de første årskullene av vaksinerte jenter når screeningalder på 25 år. Det er forventet at HPV-vaksinene i år 2027 vil føre til 63 % færre tilfeller av kreft hos kvinner under 30 år, forutsatt en vaksinedekning på 90 %.

Det er nedsatt en styringsgruppe for HPV-vaksinasjonsprogrammet (NORVAKS) der Nasjonalt Folkehelseinstitutt (heretter FHI), det nasjonale HPV-referanselaboratoriet ved Akershus Universitetssykehus og Kreftregisteret samarbeider for å vurdere vaksinens effekt på forstadier til livmorhalskreft og på livmorhalskreft.

## 1.4. Sekundærforebyggende tiltak: Masseundersøkelse mot livmorhalskreft.

### Usystematisk screening 1950-1995 i Norge

Teknikken med celleprøvetaking for påvisning av forstadier til kreft i livmorhalsen ble utviklet av den gresk-amerikanske legen, Georgis Papanikolaou, på 1930-tallet. Teknikken kom til Norge på 1950-tallet. Metoden, som omtales som Pap-smear eller Pap-test, fikk gradvis innpass i norske gynekologiske miljøer utover 1950-tallet. Prøvene ble tatt på initiativ fra den enkelte kvinne eller lege. Etter hvert økte antall celleprøver sterkt i Norge, fra om lag 110 000 prøver i 1970 til 512 000 prøver i 1994 [49]. Prøvetakingen var usystematisk og dekningsgraden var avtakende med kvinnenes alder [50]. Da nedgangen i antall tilfeller av livmorhalskreft stoppet opp rundt 1990-tallet, til tross for et økende antall celleprøver, syntes det som om den usystematiske screeningen hadde utspilt sin rolle. Mulig var potensialet i den uorganiserte screeningen ikke stort nok til å forhindre en antatt økende underliggende risiko [49 50]. I andre land som i lang tid hadde systematisert screeningarbeidet i offentlige programmer, observerte man større nedgang i forekomst av livmorhalskreft enn i Norge [51].

### Masseundersøkelse mot livmorhalskreft fra 1995

Etter noen år med pilotprosjekter ble det i 1995 startet et nasjonalt screeningprogram omtalt som Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Programmet). Screeningavdelingen ved Kreftregisteret står for den daglige drift av Programmet, og mottar rapportering fra alle landets patologiavdelinger for sentral registrering av data. Programmet er et samarbeid mellom HOD, Hdir, landets patologi- og mikrobiologiavdelinger, landets prøvetakende leger, FHI og Kreftregisteret. Faglige anbefalinger for hvordan primærscreening, sekundærscreening, utredning, behandling og oppfølging etter behandling skal gjennomføres kommer dels fra Programmets Styringsgruppe og Rådgivningsgruppe, og dels fra eksterne fagmiljøer. Anbefalingene samles i en algoritme som har status som en nasjonal retningslinje vedtatt av Hdir.

En forutsetning for iverksettingen av Programmet var etablering av et cytologiregister der samtlige celleprøver, som tas fra kvinners livmorhals, registreres. Målsettingen med Programmet er å redusere dødelighet og forekomst av livmorhalskreft ved optimal ressursutnyttelse. Den livmorhalskreftforebyggende effekten av Programmet er evaluert gjentatte ganger [52 53], og den positive effekten er grundig dokumentert.

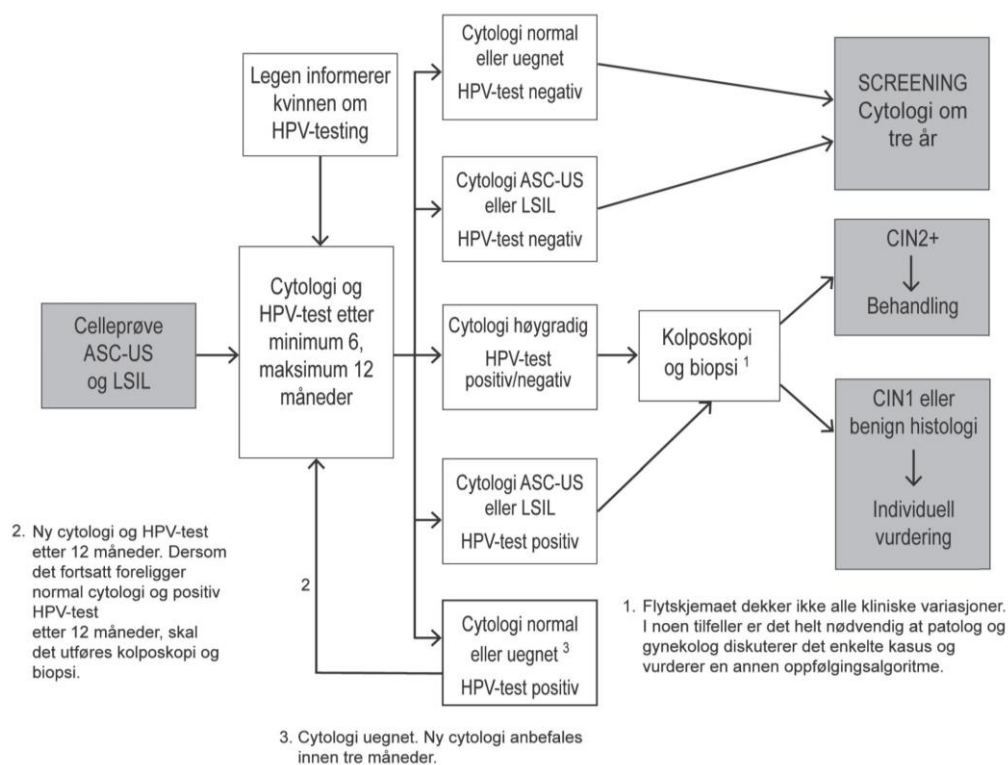
**Programmet:** Ved dagens screening leter man etter celleforandringer ved å analysere en celleprøve tatt fra livmorhalsen. Masseundersøkelsen anbefaler alle kvinner i alderen 25-69 år å få tatt en slik celleprøve (fra livmorhalsen) hvert tredje år. Det er lege (allmennlege eller gynekolog) som tar prøvene. Cellene høstes fra livmorhalstappen med en liten børste og/eller spatel som enten strykes ut på et objektglass og fikseres (konvensjonell celleprøve) eller ristes ut i fikseringsvæske (væskebasert celleprøve), og sendes til en av landets rundt 20 patologilaboratorier for diagnostisering. Patologiavdelingen sender tilbakemelding til legen, som informerer kvinnen om resultatet. En normal celleprøve krever ingen oppfølging, mens høygradige cytologiske forandringer krever umiddelbart oppfølging i spesialisthelsetjenesten. Er celleprøven uegnet eller viser usikre eller lavgradige celleforandringer (ASC-US/LSIL), får kvinnen beskjed om å ta en ny celleprøve sammen med en HPV-test etter 6-12 måneder (se figur 2). Utsettelsen av å ta ny prøve er begrunnet med at celleforandringene kan gå spontant tilbake.



Basert på resultatene fra celleprøven og HPV-testen, fordeles kvinnene i tre ulike oppfølgingsløp (se figur 2). Kort oppsummert fordeles kvinner som er HPV-negative og som samtidig har celleprøve med diagnosen normal, uegnet, ASC-US eller LSIL tilbake til screening om tre år (løp 1 og 2). Kvinner som har høygradige celleforandringer (ASC-H /HSIL) eller ASC-US/LSIL med positiv HPV-test anbefales kolposkopi og biopsi (løp 3 og 4). Kvinner med normal celleprøve, men positiv HPV-test anbefales ny celleprøve og HPV-test om nye 6-12 måneder (løp 5), og ved fortsatt positiv HPV-test anbefales kolposkopi og biopsi.

Patologiavdelingene og de mikrobiologiske avdelingene sender personidentifiserbare resultater fra alle typer prøver (celleprøver, HPV-tester, vevsprøver, koniseringer (behandling av celleforandringer der en del av livmørtappen fjernes) og fjerning av livmoren) til Kreftregisteret, uavhengig av årsak til prøvetaking. Opplysningene registreres sentralt ved flere spesialdatabaser i Kreftregisteret som: cytologiregisteret, HPV-testregisteret, histologiregisteret og CIN-registeret. Disse registrene står sentralt i evalueringen og drift av Programmet. I tillegg registreres det opplysninger om livmorhalskreft i Kreftregisterets hoveddatabase.

Figur 2: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Flytdiagram for nasjonal algoritme for utredning av ASC-US/LSIL og bruk av HPV-test i sekundærscreening, kvinner 25-69 år



I det norske screeningprogrammet er prøvetakingen integrert i det offentlige helsetjenestetilbudet. Informasjon om screeningprogrammet sendes til alle kvinner det året de fyller 25 år. Dersom det har gått mer enn tre år etter siste registrerte prøve, sendes en (første) påminnelse til kvinnene (etter tre år og en måned). Dersom det ikke er registrert en prøve ett år etter første påminnelse, sendes andre påminnelse (etter fire år). Kvinner som tar prøver minst hvert tredje år eller som av andre årsaker screenes på eget initiativ, får ikke påminnelsesbrev. Det sendes også påminnelsesbrev til kvinner som

ikke har tatt ny prøve innen seks måneder der kvinnen i utgangspunktet har fått tatt en prøve som viser uegnet resultat. Det sendes også påminnelsesbrev fra Programmet til patolog eller prøvetakende lege dersom det ikke foreligger kontroll og oppfølging etter anbefalte retningslinjer. Ved å benytte de etablerte helsetjenestene unngår man å måtte organisere et særskilt tilbud med bemannede "screeningstasjoner" som tilbyr faste timeavtaler. Det synes som om den integrerte modellen langt på vei har bidratt til å oppfylle formålet med screening, som er å redusere forekomst og dødelighet av livmorhalskreft. Likevel er en suboptimal dekningsgrad en vedvarende utfordring.

### **Antall cytologiske prøver, HPV-tester, histologiske funn og koniseringer**

Fra år 2008 har Programmet publisert årlige resultater for virksomheten, rapportert ved kjerneindikatorer i fem kategorier: aktivitet, effektivitet, diagnostikk, behandling og resultater fra laboratoriene. I år 2011 ble det tatt totalt 439 695 celleprøver, 9 751 HPV-tester og 24 329 vevsprøver som ga histologisk diagnose [54]. Befolkningsgrunnlaget for aldersgruppen 25-69 år var ifølge Folkeregisteret 1,41 millioner kvinner i 2011. Omtrent 94 % av kvinner med celleprøve i denne aldersgruppen hadde normal prøve. Av 9 751 HPV-tester tatt i aldersgruppen 25-69 år, var 38 % positive. Andelen HPV-tester tatt utenfor retningslinjene som er gitt (alder 25-69 år og morfologisk diagnose ASC-US/LSIL/"uegnet prøve") var 2,3 % i 2011. Av kvinner i aldersgruppen 25-69 år med vevsprøver som ga histologiske diagnoser, var 66 % godartet i 2010.

I 2011 ble det i behandlingsregisteret (CIN) totalt registrert 619 tilfeller av CIN, CIN2, 2 819 tilfeller av CIN3, 156 tilfeller av forstadier, adenocarcinoma *in situ* (AIS). Totalt 299 tilfeller av livmorhalskreft. Det ble samme året foretatt 2 876 koniseringer. Gjennomsnittsalder for konisering var 37 år.

Til sammen 5-8 % av de screenede kvinnene har unormale celleprøver, og opptil 1 % av alle som deltar sendes umiddelbart til utredning ved spesialhelsetjeneste. I tabell 1 kan man se fordeling av antall unormale celleprøver med anbefalt oppfølging<sup>2</sup>

Tabell 1: Fordeling av alvorligste cytologiske og histologiske diagnose blant 414 979 kvinner som deltok i screening med anbefalt oppfølging (tallene er fra 2010 hvor fullstendige databaser er tilgjengelig) [54].

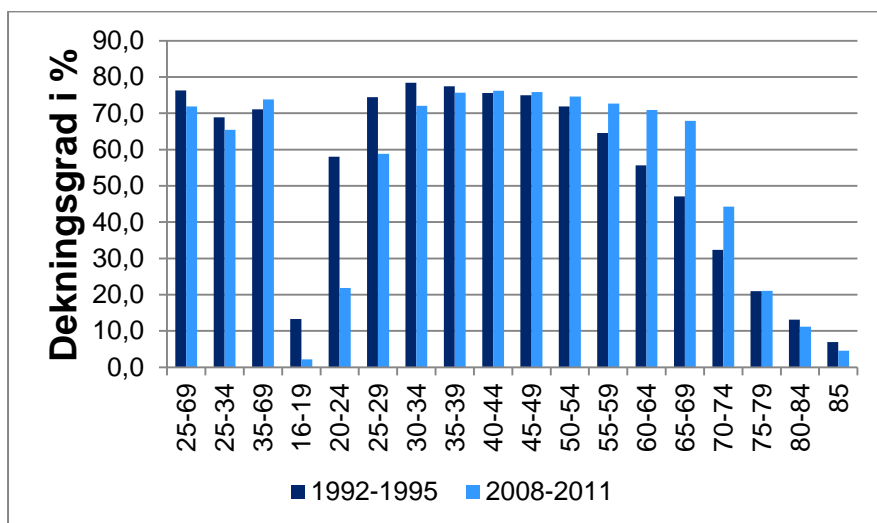
---

<sup>2</sup> For ytterligere informasjon om manglende deltakelse i Programmet, lost to follow-up, manglende HPV-tester tatt i henhold til retningslinjene og andre screeningrelaterte data, se Kreftregisterets årsrapport 2009-2011. Lönnberg S, Skare G. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2009-2011. Oslo: Kreftregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning., 2013.

Celleprøve/HPV	n	(%)	Anbefalt oppfølging
HSIL ( <i>Høygradig skvamøs intraepitel lesjon</i> ) ASC-H ( <i>Atypisk plateepitel, usikkert benignt/malignt</i> ) AGUS ( <i>Irregulært sylinderepitel usikkert benignt/ malignt</i> ) ACIS ( <i>Adenokarsinoma in situ</i> )	5760	1,4 %	Kolposkopi/vevsprøve
ASCUS/LSIL ( <i>Lavgradig skvamøs intraepitel lesjon</i> )	1699	4,1 %	Ny celleprøve og HPV-test om 6 mnd.
ASCUS/LSIL og negativ HPV-test		1,5 – 1,6 %	Tilbake til screening etter 3 år
ASCUS/LSIL og positiv HPV-test eller høygradig celleprøve		0,5 – 0,6 %	Kolposkopi og vevsprøve
Normal celleprøve og HPV-test positiv		0,1 -0,2 %	Ny HPV-test og celleprøve om 6 mnd.
CIN1 ( <i>Cervical Intraepitel Neoplasia; lett dysplasia</i> )	1163	0,28 %	Individuell vurdering
CIN2 ( <i>Moderat dysplasi</i> )	587	0,14 %	Konisering
CIN3 ( <i>Grov dysplasi eller carcinoma in situ</i> ) ACIS	2973	0,72 %	Konisering

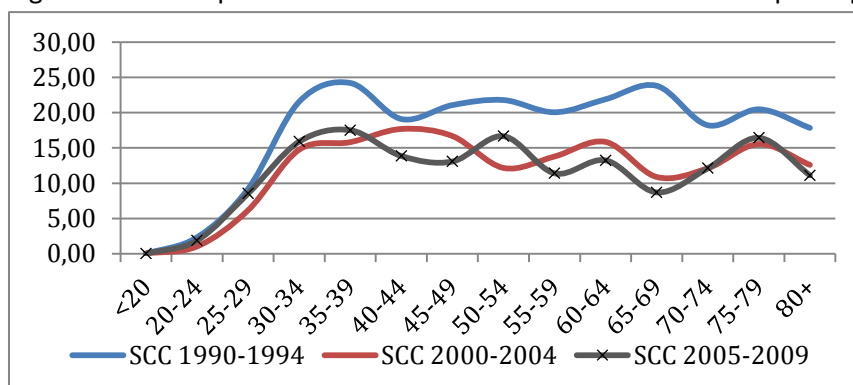
I 2011 ble det sendt til sammen 451 840 påminnelsesbrev der 415 925 gjaldt første og andre påminnelse om å ta screeningprøve. Dekningsgraden i 2011, som vist i figur 3, var på 63,3 %, det vil si at av kvinner i alderen 25-69 år fikk 63,3 % tatt celleprøve innen den anbefalte tidsfrist (første gang ved fylte 25 år eller senest tre år etter forrige prøve). Andelen var 71,9 % etter 4 år (dvs. etter første påminnelse) og 75,9 % etter 5 år (etter andre påminnelse).

Figur 3: Kvinners 3-års deltakelse i Programmet per aldersgruppe i perioden 1992-1995 og 2008-2011



Etter at Programmet ble organisert har antall nye tilfeller (insidens) av livmorhalskreft gått ned. Figur 4 viser lavere insidens av livmorhalskreft i plateepitel (skvamøscell cancer = SCC) i alle aldersgrupper etter at Programmet ble innført in 1995. Blant de yngre kvinnene kan man se en svak økning i krefttilfeller i 2005-2009 i forhold til den foregående femårsperioden.

Figur 4: Aldersspesifikk insidensrate for livmorhalskreft i plateepitel (SCC) etter tidsperiode



I perioden 1956-2010, er antall av livmorhalskrefttilfeller redusert (tabell 2). Andel av krefttilfeller diagnostisert i stadium I har økt fra 42 % i 1956-1969 til 56 % i 2006-2010. Om lag 12 % av diagnostiserte krefttilfeller i Norge gir ingen symptomer og er oppdaget ved screening [54 55]. De resterende krefttilfeller er diagnostisert på bakgrunn av symptomer som blødninger og/eller smerter avhengig av klinisk stadium.

Tabell 2. Årlig insidens av livmorhalskreft i Norge, etter tidsperioder og stadium

Stage	1956-1960		1961-1965		1966-1970		1971-1975		1976-1980		1981-1985		1986-1990		1991-1995		1996-2000		2001-2005		2006-2010	
	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR	N	IR
Total	1703	15.3	1787	15.6	1979	17.1	2181	18.6	2048	16.7	1824	13.9	1675	12.1	1759	12.2	1581	10.7	1478	9.6	1499	9.5
I	722	6.7	741	6.9	993	9.3	1164	11.0	1163	10.6	1046	8.7	916	7.1	1115	8.2	924	6.8	852	6.1	832	5.8
II	568	5.1	625	5.4	648	5.3	582	4.5	444	3.3	377	2.7	364	2.5	289	1.9	330	2.0	275	1.6	336	2.0
III	260	2.2	271	2.1	207	1.5	308	2.2	278	1.8	268	1.7	231	1.5	196	1.2	174	1.0	165	0.9	126	0.7
IV	116	0.9	116	0.9	97	0.7	113	0.8	113	0.7	113	0.6	138	0.8	133	0.7	126	0.7	127	0.7	155	0.8
Unknown	37	0.3	34	0.2	34	0.2	14	0.1	50	0.3	20	0.2	26	0.2	26	0.1	27	0.1	59	0.3	50	0.3

Blant adenokarsinomer, ser man en økning på 0,5 % årlig gjennom 1965-2010 (upubliserte data). Adenokarsinomer er på samme måte som kreft i plateepitelet forårsaket av infeksjon med hrHPV. Tilsvarende trender er også observert i Europa og USA [56-57]. Denne økningen kan tyde på økt eksponering for HPV i befolkningen. Endringer i seksualvaner har vært markante i Norge det siste århundret. Gjennomsnittlig alder ved seksuell debut er redusert med ett år for menn født i 1980 sammenlignet med menn født i 1924, tilsvarende for kvinner 2,3 år [58]. I tillegg øker antall partnere gjennom et livsløp [59-60]. Aktiv forebyggende behandling av alvorlige celleforandringer i livmorhalsen antas å ha avverget et stort antall krefttilfeller [61]. I Norge er det rimelig grunn til å anta at uten aktiv forebyggende behandling av forstadier til kreft så ville det ha oppstått mellom 600 til 1,200 flere tilfeller av livmorhalskreft årlig [32]. I Norge dør i underkant av 70 kvinner hvert pr år av livmorhalskreft, matematiske modeller har predikert at uten screening i Norge ville dette antallet ha steget til 261 livmorhalskreftdødsfall. Dette indikerer at screening avverger over 70 % av livmorhalskreftdød [62]. Over halvparten av krefttilfellene oppstår i den gruppen av kvinner som ikke følger tilbudet om regelmessig screening, og over 80 % av disse er i stadium II-IV [55]. Å ikke delta i Programmet gir således både økt risiko for å dø av livmorhalskreft, og mindre mulighet for et godt behandlingsresultat.

Hvorfor noen kvinner velger å ikke delta i Programmet har man ikke sikker kunnskap om. Det er bred enighet om at den største kvalitetsmessige forbedringen av Programmet vil være å få flere kvinner til å delta. Flere studier er planlagt for å belyse denne problemstillingen. Blant konkrete tiltak som kan føre til økt oppmøte, er å tilby alle kvinner som ikke tar celleprøver, en hjemme-test for hrHPV. Et annet tiltak kan være å innføre gratis legekonsultasjon ved celleprøvetakning for kvinnene, eller å sende en direkte innkalling til legetime med angitt tid og sted (fremfor en påminnelse om at det er tid for å ta en ny celleprøve).

## 1.5. Screeningkonsept

### WHO's krav til screeningtester (Wilson og Jungner)

I 1968 formulerte Wilson og Jungner 10 kriterier som bør vurderes før innføring av screening for sykdom (Wilson & Jungner 1968) i nasjonale programmer. Kriteriene er fortsatt aktuelle. I det følgende er kriteriene gjengitt og satt inn i en norsk kontekst:

1. "The condition sought should be an important health problem".  
*Livmorhalskreft oppfyller kriteriet ettersom Norge har rundt 300 tilfeller per år og ca 100 dødsfall, ca 3000 behandles for høygradige celleforandringer*
2. "There should be an accepted treatment for patients with recognized disease".  
*Koniseringen er en effektiv behandling av forstadier av livmorhalskreft, men behandlingen kan også medføre økt risiko for tidlig fødsel og senaborter hos behandlede kvinner*
3. "Facilities for diagnosis and treatment should be available".  
*Dette kriteriet er oppfylt i Norge.*
4. "There should be a recognizable latent or early symptomatic stage".  
*Dette kriteriet er oppfylt for livmorhalskreft.*
5. "There should be a suitable test or examination".  
*Dette kriteriet er oppfylt for livmorhalskreft.*
6. "The test should be acceptable for the population".  
*Noen kvinner vegrer seg for å få tatt celleprøve, samtidig tar noen kvinner for mange celleprøver*
7. "The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood".  
*Dette kriteriet er i stor del oppfylt, men fortsatt mangler metoder for å forutsi hvilke HPV-infeksjoner og/eller celleforandringer (CIN2/3) som ikke vil gå tilbake uten behandling.*
8. "There should be an agreed policy on whom to treat as patients".  
*Dette kriteriet er oppfylt for livmorhalskreft.*
9. "The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole".  
*Det er publisert en rekke økonomiske analyser som konkluderer at screening med celleprøver er kostnadseffektivt, og at overgang til HPV-test i primærscreening også er kostnadseffektivt dersom screeningintervallet forlenges sammenlignet med celleprøver.*
10. "Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project".  
*Dette kriteriet er oppfylt for livmorhalskreft ved at herværende forslag omhandler et omfattende og langvarig screeningprogram.*

Enhver screening av friske mennesker kan medføre uønskede hendelser i form av unødig bekymring og behandling av friske. Før en innfører en ny screening må det derfor gjøres en systematisk gjennomgang av screeningtilbudets ulemper og fordeler. For Programmet er ulemper knyttet til et ubehag relatert til gynekologisk undersøkelse og til selve prøvetakningen. Tidsbruk ved legebesøk er en vesentlig faktor, da screeningen mot livmorhalskreft innebærer gjentatte celleprøver i løpet av livet, hvert tredje år fra 25 til 69 år. Dette tilsvarer 16 prøver gitt at alle celleprøvene er normale. Ved

positiv prøve er det naturlig å være bekymret over mulig tilstedeværelse av alvorlig kreftsykdom. Stigmatisering på grunn av sykdom som skyldes en seksuelt overførbart infeksjon er også en ulempe screening kan medføre. Ved diagnostiske undersøkelser og ved behandling i form av konisering kan man føle ubehag eller smerter og man kan få infeksjoner eller blødning. Tidligere ble celleforandringer behandlet på en mer aggressiv måte, og dette førte til at noen opplevde problemer relatert til graviditet og/eller fødsel etterpå. I dag tilbys en mer skånsom behandling av celleforandringer som har redusert faren for graviditetsproblematikk og risikoen for tidlig fødsel [63 64].

Selv om vi har kunnskap om at screening og behandling av påviste celleforandringer kan føre til psykologisk stress og økt risiko for for-tidlig fødsel eller problemer med å bli gravid, er det vurdert at gevinsten – ikke å få eller dø av livmorhalskreft - overveier ulempene. Livmorhalskreft er den eneste kreftformen som kan forebygges med vaksiner og/eller screening, og det ansees at ethvert krefttilfelle er et tilfelle for mye. Manglende tilgang til celleprøve og effektiv behandling antas å være hovedårsaken til at livmorhalskreft er ujevnt fordelt mellom land med ellers lik sosial og kulturell bakgrunn [56 65 66].

Det er viktig å kommunisere hva screeningen innebærer til den enkelte kvinne. Dette forutsetter dedikert medisinsk personell som har nødvendig og oppdatert kunnskap og er i stand til å informere om og fortolke resultater. Enhver anstrengelse må gjøres for å begrense det psykologiske stresset som kan oppleves ved å få beskjed om at man er smittet med HPV eller får påvist celleforandringer som for de fleste vil være forbigående.

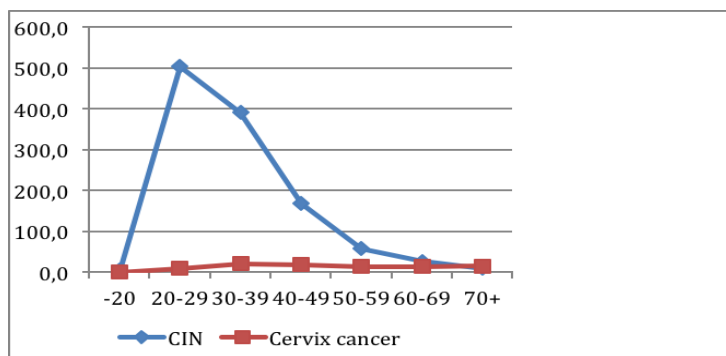
## 1.6. Risikostratifisering

Etter at en screeningprøve er tatt og analysert plasseres kvinnen i forhåndsdefinerte grupper som indikerer ulik risiko for utvikling av livmorhalskreft. Basert på denne risiko defineres ulike oppfølgingsstrategier slik at alle kvinner med lik risiko for kreft får samme tilbud om oppfølging, en tilnærming som er beskrevet av Gail et. al. [67]. Dette kalles risikostratifisering [68 69].

Hensikten med screening er å skille kvinner med høy eller lav risiko for å utvikle høygradige lesjoner, CIN3 og livmorhalskreft (CIN3+). Ut fra screeningresultat bestemmes det om kvinnen skal tilbake til ordinær ny screening etter tre år, om hun skal følges opp med ny celleprøve/HPV-test eller om hun skal henvises til invasiv undersøkelse (kolposkopi og biopsi). Hvis biopsien viser CIN2/3 tilrås behandling i form av konisering. Viser biopsien kreft, er behandlingen mer omfattende. Langt det største antall kvinner behandles for høygradige celleforandringer, CIN2/3, noen få behandles for livmorhalskreft (figur 5). Dette er særlig gjeldende for kvinner i aldergruppen 20-40 år. De fleste CIN2 og mange CIN3 ville gått tilbake uten behandling. Det ville derfor være optimalt å kunne skille mellom progressive og regressive celleforandringer. Det finnes imidlertid per i dag ingen biologiske markører som kan brukes til å risikostratifisere høygradige forstadier (CIN2/3) i livmorhalsen etter risiko for kreft. I praksis betyr dette at alle pasienter som får påvist CIN2/3 i en vevsprøve anbefales å fjerne celleforandringene ved hjelp av konisering, selv om dette medfører overbehandling av mange kvinner.

Figur 5: Insidens av CIN2/3 og livmorhalskreft i perioden 2006-2010 (tilfeller per 100 000 kvinner per år)





I mangel på biologiske markører som kan skille ut de kvinnene som kommer til å utvikle livmorhalskreft, bør det defineres hva som er risikogrensen for å henvise kvinnen til kolposkopi eller vevsprøve. I en slik vurdering bør det tas i betraktning de ulempene som eventuell oppfølging kan medføre. Den øvre grensen for å bli tilbakeført til screening og hvem som må følges opp med ny testing om seks til tolv måneder må også defineres. I de oppdaterte amerikanske retningslinjene for screening anbefales det at kvinner med sammenlignbar risiko bør håndteres på samme måte [70].

#### **Gruppe II har utarbeidet prinsipper for å definere risiko og risikobaserte intervensjoner:**

- 1) Å hindre all livmorhalskreft er urealistisk. Ingen screeningtest har 100 % sensitivitet og spesifisitet, derfor vil det alltid være en kreftrisiko tilstede også etter en screeningrunde. Raskt, progredierende livmorhalskreft, slik som oppstår hos kvinner i begynnelsen av 20-årene, kan ikke forebygges gjennom screeningstrategier.
- 2) Observert residualrisiko for forstadier til livmorhalskreft (CIN2/3) og livmorhalskreft etter dagens oppfølgingsrutiner, definert av diagnose basert på celleprøver og/eller HPV-test, skal anvendes som en målestokk når man sammenlikner effekten av forskjellige oppfølgingsrutiner etter en unormal screeningprøve. Når man bestemmer lengde av screeningintervaller eller evaluerer oppfølgingsrutiner etter screening- eller oppfølgingstest, må anbefalinger basere seg blant annet på slike vurderinger.

Celleprøvebasert screening med ett til fem-års screeningintervall er konsekvent brukt som gullstandard for gjeldende retningslinjer i USA og mange land i Europa, deriblant Norge. Screeningstrategier som oppnår like stor eller større reduksjon i insidens av livmorhalskreft, uten en utilbørlig økning i skade sammenlignet med celleprøvebasert screening vil være akseptable alternative screeningformer. Screeningintervallet bør baseres på den optimale balansen mellom skade og effekt. Ved for korte intervaller avdekkes for mange lavgradige celleforandringer og HPV-infeksjoner (som ville gått i spontan regresjon), mens ved for lange intervaller øker risiko for intervallkreft (kreft som oppstår mellom screening).

- 3) Kvinner med samme risiko for kreft eller kreftforstadier bør behandles likt fordi kvinner med sammenlignbar kreftrisiko deler de samme avveininger av fordeler og ulemper fra rutinemessig screening, økt overvåking, henvisning til kolposkopi eller behandling. Vi erkjenner imidlertid at det kan være vanskelig å beregne den enkelte kvinnes sanne risiko for kreftforstadier og kreft fordi alle de metoder man bruker i screening (prøvetaking fra kvinnen, undersøkelse av celleprøver, HPV-test, vevsprøvetaking og histologiske undersøkelser) er beheftet med

usikkerhet.

Basert på norske tall har vi estimert risikoen for CIN3+ praktisert i nåværende screeningprogram hvor celleprøve er brukt som primærscreeningstest:

- Blant de som hadde en normal screeningprøve var det 0,22 % risiko for påvist CIN3+ i løpet av 3 år.
- Blant de som fikk påvist ASC-H/HSIL i primærscreening, og fikk anbefalt umiddelbar utredning med kolposkopi og vesprøve, var det 50,5 % som fikk påvist CIN3+ i løpet av 3 år.
- Blant de som fikk påvist en ASC-US/LSIL i primærscreening med anbefaling om ny celleprøve og HPV-test om 6-12 måneder var 3-års risiko for CIN3+ 9,4 %.
- Etter en negativ HPV-test i triage med anbefaling om retur til screening om 3 år var 3-års risiko for CIN3+ 0,8 %.
- Etter positiv HPV-test og anbefaling om umiddelbar kolposkopi var 3-års risiko for CIN3+ 43,5 %.

Vi erkjenner at kvinner i ulike alder kan gjøre ulike avveininger mellom fordeler og ulemper ved screening for livmorhalskreft fordi de gjør ulike verdivurderinger. Disse ulikhetene er forsøkt tatt hensyn til gjennom utvikling av aldersavhengige screeninganbefalinger. Som en ramme for et standardisert helsetilbud som maksimerer pasientenes sikkerhet og velvære foreslås det å ta i bruk en risikobasert modell som veileder kliniske beslutningsprosesser. I en slik modell står referanseverdien for økende CIN3+-risiko sentralt i veiledning av beslutningsprosesser om screeningintervall, diagnostisk utredning og behandling. Andre hensyn inkluderer oppmøte til oppfølgingsprøver og tilgjengelige ressurser innen gynekologi og patologi. Gruppe II foreslår følgende referanseverdier for CIN3+-risiko som veiledning for kliniske beslutninger om å gjeninnkalle kvinner etter en unormal screeningprøve:

1. Tilbakeføre kvinnen til ny ordinær screening.

Hvis risiko for CIN3+ er mindre enn 1,5 % i løpet av screeningintervall, vil vedkommende bli returnert til vanlig screening; kreftrisiko må være mindre enn 0,1 % ved neste screeningrunde.

2. Henvise kvinnen til videre utredning med oppfølgingsprøver (ikke invasiv)

Hvis risiko for CIN3+ er 1,5-15,0 % bør vedkommende henvises til en ikke-invasiv oppfølging eller triage.

3. Henvise kvinnen til oppfølging med kolposkopi og vevsprøve (invasiv oppfølging)

Hvis risiko for CIN3+ er mer enn 15,0 %, bør vedkommende henvises til umiddelbar oppfølging med kolposkopi/vevsprøvetaking

## **1.7. Svakheter ved celleprøvebasert screeningprogram**

### **Celleprøve har lav sensitivitet for høygradig CIN og kreft**

Screening med celleprøve har enkelte svakheter. Den største svakheten er at den enkelte celleprøve

har lav sensitivitet for å finne CIN2+[71]. Dette skyldes blant annet at celleforandringer i livmorhalsslimhinnen som er hrHPV-indusert kan være vanskelig å skille fra celleforandringer som skyldes andre årsaker. En systematisk gjennomgang av celleprøvenes validitet i screeningsammenheng har visst at sensitiviteten etter en LSIL eller mer alvorlig cytodiagnose stilt med celleprøve er mellom 30 % til 87 % for CIN1+ og 44 % til 99 % for CIN2+ [72]. Et anslag på en sensitivitet på omkring 70 % når man ser bort fra verifikasjonsbias<sup>3</sup> ansees å være rimelig for norske forhold med en generell høy kvalitet på celleprøver. Gjentatte celleprøver over en lengre periode fører til økt programsensitivitet. Blant annet er dette årsaken til at celleprøvebasert screeningprogram er organisert med relativt hyppige screeningrunder. En viktig egenskap til celleprøven er dens høye spesifisitet for CIN2+, 91-98 % [72]. I en screeningsituasjon hvor mange hundre tusen kvinner tar prøve, utgjør selv en liten prosentandel mange kvinner som påføres utredningsbehov, som igjen krever resurser fra helsetjenestene. Derfor bør et screeningprogram ha et sterkt fokus også på spesifisiteten av testen som brukes.

Celleprøve som screeningtest er ikke godt egnet til å oppdage forstadier til adenokarsinomer i livmorhalsen. Screeningene har derfor liten innvirkning på insidensen av adenokarsinomer som oppstår i livmorhalsen, noe som ytterligere reduserer sensitiviteten til screeningtesten. Da andelen adenokarsinomer er liten er dette likevel et mindre problem. Siden adenokarsinomer i livmorhalsen også er forårsaket av hrHPV har imidlertid HPV-basert screening et større potensiale til å forebygge også denne kreftformen.

## **1.8. Ny teknologi som kan anvendes i livmorhalskreftscreening**

### **hrHPV-test som screeningtest**

Etter at etiologien til livmorhalskreft ble klarlagt er det utviklet mange tester for deteksjon av hrHPV. Det finnes nå over 125 kommersielt tilgjengelige deteksjonsmetoder for hrHPV-DNA, flere av dem helautomatiserte, og det kan forventes at flere tester vil bli lansert i årene som kommer. Disse testene kan fastslå om og eventuelt hvilke(n) type(r) av hrHPV som er til stede. For å markedsføre en slik test i Europa kreves CE-merking. CE-merket er det synlige beviset for at testen oppfyller en rekke grunnleggende krav som ifølge regelverket er satt for denne type tester. Blant annet er det krav at produsenten skal angi testens analytiske sensitivitet og spesifisitet, diagnostiske sensitivitet og spesifisitet, nøyaktighet, reproduserbarhet m.m., og samtidig at testen skal ha den ytelse som er angitt. Det er viktig å skille mellom kravene som er satt for at en test kan lovlig markedsføres og de kriterier helsemyndigheter kan sette for bruk av en test i et screeningprogram. Med andre ord er ikke CE-merket ensbetydende med at en test oppfyller de kriteriene som er satt for å benyttes til livmorhalskreftscreening. En grundig klinisk validering av HPV-testen er også en forutsetning for å kunne benytte HPV-testen som ledd i Programmet. Meijer et al [73] har i 2009 beskrevet kriterier for HPV-DNA-tester til bruk i primærscreening av kvinner over 30 år. Disse kriteriene bør følges. Kriteriene tar utgangspunkt i «non-inferiority» testegenskaper for klinisk sensitivitet og spesifisitet

---

<sup>3</sup> En rekke vitenskapelige artikler angir at HPV-tester har en sensitivitet på 90-95 % og cytologi en sensitivitet på rundt 70 % for CIN3+.

Blant de fleste studier er det imidlertid ikke tatt biopsi av livmorhalsen til de som er test-negative. Det er derfor en teoretisk mulighet for at resultatene til studiene er heftet med en mulig feilkilde. Dette kalles for verifikasjonsbias. Dette er det viktig å være klar over når vi snakker om sensitivitet av de ulike testene i et screeningprogram. Det er imidlertid bred enighet om at HPV-test har høyere sensitivitet for å detektere CIN3+ enn cytologi.

for CIN2+, i forhold til den grundig validerte HPV-testen Hybrid Capture 2 (HC2) hos kvinner over 30 år. I en relevant populasjon er kriteriene for sensitivitet og spesifisitet for CIN2+ satt til henholdsvis 90 % og 98 % av HC2.

Meijer (2009) stiller også spesifikke krav til intra- og interlaboratoriereproduserbarhet for hrHPV-tester til bruk i primærscreening, og uttaler at laboratoriene som skal utføre analyser bør være akkreditert for molekylærbiologiske analyser og delta i relevante ringtester. For tester som påviser biomarkører som opptrer senere i HPV-infeksjonsforløpet, slikt som mRNA, vil det kreves longitudinelle randomiserte kliniske studier for å avdekke effekten i primærscreening [73]. På denne måten kan det sikres at tester er adekvate i en valgt screeningsalgoritme med gitt screeningsintervall av test-negative kvinner. I tillegg skal enhver test også vurderes i hvert enkelt land hvor den tenkes implementert. Dette for å sikre at testen er tilpasset nasjonale forhold, retningslinjer og organisering av screeningprogrammet.

Klinisk relevans av HPV-test som screeningprøve er evaluert i store randomiserte studier, fem av disse er gjennomført i Europa. Gruppe II har lagt resultater fra de europeiske studier til grunn når vi har vurdert bruk av HPV-test som screeningtest i Norge. Norge følger europeiske retningslinjer for livmorhalskreftscreening, og retningslinjene kan avvike fra andre verdensdeler. Dette betyr at europeiske resultater fra (screening)populasjonsbaserte studier er mer generaliserbare til norsk kontekst enn studier gjennomført i Canada, USA eller India.

Resultater fra store europeiske randomiserte kontrollerte studier (RKS) har vist at man oppdager flere CIN2+ med HPV-test i første screeningrunde enn med celleprøve, og at det blir færre CIN2+ å finne i andre screeningrunde (tabell 3) [2-6]. RKS viste med andre ord at kvinner i HPV-gruppen hadde lavere insidens av CIN3 ved neste screeningrunde sammenlignet med kvinner som fikk cytologiscreening. Det var observert en overdiagnostikk av regressive CIN hos kvinner under 30 år som førte til flere gynekologiske undersøkelser og kolposkopier tilsvarende ses ikke for kvinner over 30 år [10 74].

Tabell 3. Relativ insidens for påvisning av CIN2+ med HPV-test i primærscreening sammenliknet med konvensjonell celleprøve i ulike randomiserte kontrollerte studier (RKS).

Screeningrunde 1						Screeningrunde 2				Totalt i begge screeningrunder			
Screeningtest						Screeningtest				Screeningtest			
Alder	Kun HPV		HPV og celleprøve			Kun HPV		HPV og celleprøve		Kun HPV	HPV og celleprøve		
	RR	95% CI	RR	95% CI		RR	95% CI	RR	95% CI				
<b>CIN2+</b>	RR	95% CI	RR	95% CI		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	RR		
Sverige*	32-38	<b>1,34<sup>§</sup></b>	1,2-1,5	<b>1,51</b>	1,1-2,1		NA	<b>0,58</b>	0,4-1,0		NA	NA	
Finland*	25-65	<b>1,39</b>	1,0-1,9	NA			NA	NA			NA	NA	
	25-34	<b>1,42</b>	0,9-2,2	NA			NA	NA			NA	NA	
	35-44	<b>1,49</b>	0,9-2,5	NA			NA	NA			NA	NA	
	45-54	<b>0,62</b>	0,2-1,6	NA			NA	NA			NA	NA	
	55+	<b>2,51</b>	0,8-8,0	NA			NA	NA			NA	NA	
Nederland	29-56	NA		<b>1,55<sup>#</sup></b>			NA	<b>0,53<sup>#</sup></b>			NA	1 <sup>#</sup>	
Italia*	35-60	<b>1,93</b>	1,2-3,1	<b>2,07</b>	1,3-3,2		<b>0,29</b>	0,1-1,4	<b>0,76</b>	0,3-2,2		1,58	1,77
	25-34	<b>4,96</b>	2,8-8,8	<b>4,09</b>	2,2-7,5		<b>0,64</b>	0,2-2,0	<b>0,43</b>	0,1-1,7		3,38	2,81
England	20-64	NA		<b>1,14</b>	0,9-1,4				<b>0,63</b>	0,4-1,0			0,99
<b>CIN3+</b>													
Sverige	32-38	<b>1,3<sup>§</sup></b>	1,1-1,5	<b>1,31</b>	0,9-1,9		NA	<b>0,53</b>	0,3-1,0		NA	NA	
Finland	25-65	<b>1,22</b>	0,8-1,9	NA			NA	NA			NA	NA	
	25-34	<b>0,88</b>	0,4-2,1	NA			NA	NA			NA	NA	
	35-44	<b>1,89</b>	0,9-4,1	NA			NA	NA			NA	NA	
	45-54	<b>0,98</b>	0,3-2,8	NA			NA	NA			NA	NA	
	55+	<b>1</b>	0,3-3,1	NA			NA	NA			NA	NA	
Nederland	29-56	NA		<b>1,7</b>	(P=0,007)		NA	<b>0,44</b>	(P=0,001)		NA	1,0	
Italia**	35-60	<b>2,4</b>	1,4-4,1	<b>1,85</b>	1,2-3,0		<b>0,3</b>	0,1-1,1	<b>0,72</b>	0,2-2,2		1,7	1,61
	25-34	<b>3,91</b>	2,0-7,6	<b>0,93</b>	0,5-1,6		<b>0,2</b>	0,0-0,9	<b>1,34</b>	0,5-3,8		2,14	0,99
England	20-64	NA		<b>0,97</b>	0,8-1,3		NA	<b>0,53</b>	0,3-1,0		NA	0,85	

\*Kun CIN2 \*\* Kun CIN3 eller AIS, HPV DNA, Naucler 2009, # estimert fra tabell 3 i Bulkman et al. 2007. Med RR menes her *Relative Rater* d.v.s. en bestemmelse av antall CIN2+ tilfeller som påvises når HPV-test tas i bruk i primærscreening alene (kun HPV) eller sammen med celleprøve (HPV og celleprøve) sammenliknet antall CIN2+ tilfeller som blir påvist med celleprøve i primærscreening. Med ulike land (kolonne 1) som refererer til følgende studier med HPV-test i primærscreening: Sverige (Naucler et al, 2009), Finland (Leinonen et al, 2009), Nederland (Bulkman et al, 2007), Italia (Ronco et al, 2010), England (Kitchener et al, 2009).

Et unntak fra dette er studien til Kitchener *et al*, 2009 (England) der celleprøve og HPV-test i primærscreening kom ut nær likt med hensyn til påvisning av CIN2+. Likevel ble det påvist færre CIN2+ ved oppfølging i screeningrunde 2 i kohorten som ble primærscreenet med HPV-test (tabell 3). Sensitivitet for påvisning av CIN2+ med HPV DNA-test (HC II) var 93,1 % i studien til Kitchener<sup>4</sup> [3].

En tysk kunnskapsoppsummering om HPV-testing i primærscreening for livmorhalskreft konkluderer: "Denne nyttevurdering gir en indikasjon på fordelene av en screeningstrategi som inkluderer HPV-testing alene eller i kombinasjon med cytologi-basert screening versus en screeningstrategi som inkluderer cytologi-basert testing alene" [75]. Fordelen refererer til en reduksjon i samlet CIN3+-resultat over to screeningrunder. Dataene gir også en indikasjon om at forekomsten av

<sup>4</sup> Dette tallet er ikke justert for verifikasjonsbias

livmorhalskreft reduseres ved HPV-screening.

Figur 6:

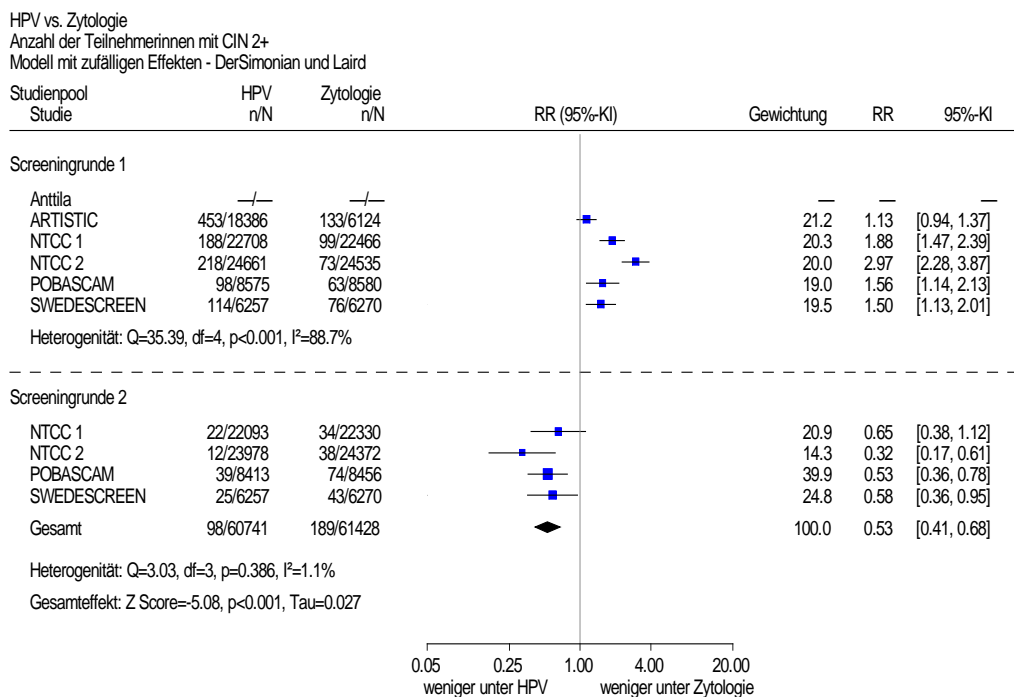


Abbildung 13: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2+ (RR)

Under kongressen International Papillomavirus Congress, IPV2012, presenterte professor Ronco en samlet analyse av tre store randomiserte screeningstudier som viste at HPV-basert screening er mer effektiv enn celleprøvebasert screening for å forebygge livmorhalskreft [74]. Over to screeningrunder ble det oppdaget totalt 109 tilfeller av livmorhalskreft; 45 i HPV-gruppen og 64 i celleprøvegruppen. Risiko for kreft etter første runde var lik for begge gruppene,  $RR=0.68$ ; 95 % KI 0.41-1.27, men deretter ble antall tilfeller livmorhalskreft lavere i HPV-gruppen sammenliknet med intervensjonsgruppen,  $RR=0.50$ , 95 % KI 0,27 til 0,91. Effekten på livmorhalskreft av adenokarsinomtypen var i intervensjonsgruppen totalt 70 %  $RR=0,29$ ; 0,13 til 0,66 lavere enn i cytologigruppen. Dette tyder på at HPV-testen har potensialet til å oppdage adenokarsinomer i et tidligere stadium slik at kreft ikke oppstår [10 74].

### 1.8.1. Risiko for høygradige lesjoner etter normal HPV-test

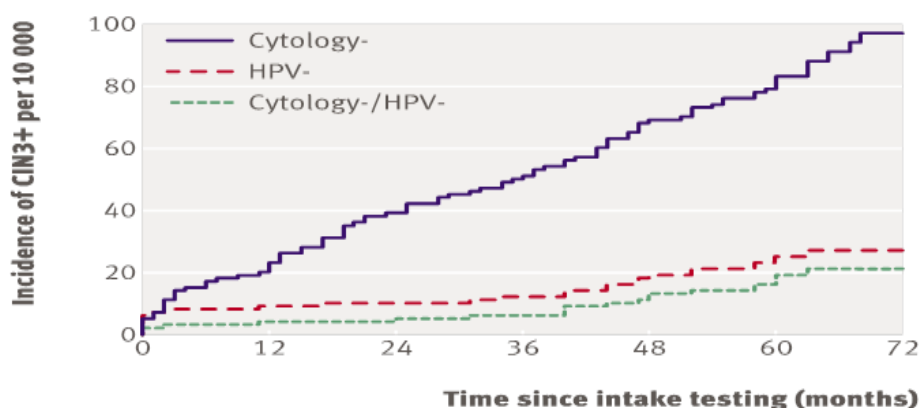
Basert på kunnskapen om at HPV-test er mer sensitiv enn celleprøve for å detektere CIN2+, kan man se for seg at det vil være fornuftig å basere Programmet på HPV-test i primærscreening fremfor på celleprøve. Basert på norske data kan man forvente at 92 % av alle kvinner i alderen 34-69 år vil være hrHPV negative i en screeningsituasjon. Landsrepresentative tall av klinisk relevante hrHPV-infeksjoner mangler. De testene som anvendes i screening er kalibrert slik at kun de som er assosiert med CIN2+ påvises. Dette betyr at selv om de aller fleste kvinner som er testnegative i screeningen ikke har HPV-infeksjon, vil noen av disse likevel teste positivt dersom det ble benyttet en mer analytisk sensitiv test. Kvinnene som ikke har klinisk relevant hrHPV-DNA-test har svært liten risiko

for å utvikle alvorlige celleforandringer eller kreft. Gruppe II har derfor kommet frem til at dersom man går over til HPV-basert screening så kan screeningintervallet for HPV-negative kvinner økes fra tre til fem år [76].

Begrunnelse til utvidet screeningintervall ble grundig diskutert i Gruppe II. Konklusjonen er basert på et grunnleggende prinsipp om å definere risiko og risikobaserte intervensjoner for ny screeningrutine ved å estimere tilsvarende risiko i nåværende screeningprogram. Risiko for CIN3+ etter en negativ HPV-test underbygges av empiriske studier og modelleringsstudier fra mange land.

Dillner et al publiserte i 2008 en metaanalyse hvor resultatene bygger på observasjoner fra syv studier i seks ulike land i Europa der HPV-test ble tatt i bruk i primærscreening[77]. Landene som var med i studien var Danmark, Tyskland, England, Frankrike, Spania og Sverige. I Sverige ble HPV-DNA påvist ved bruk av såkalte Gp5+/Gp6+ konsensus PCR-primere, mens i de øvrige landene ble HPV påvist ved HC2. I studien konkluderes det med at for kvinner med negativ HPV-test har en persisterende lav risiko (kumulativ insidensrate) for å utvikle CIN3+ over seks år på 0,27 % (95 % KI 0,12-0,45 %.) Til sammenlikning var risikoen for kvinner med CIN2+, med negativ celleprøve over tre år 0,97 % 95 % KI 0,53-1,34 % (Figur 7). For kvinner med negativ HPV-test vil derfor et screeningintervall på fem år være gunstig [77]. En kohortestudie fra Danmark, hvor 6 201 kvinner i alderen 22-32 ble fulgt opp over median 12,9 år, fant en samlet risiko for CIN3+ på 3,0 % blant de som opprinnelig var hrHPV-DNA-negative og med normal celleprøve (95 % KI 2,5-3,5 %) (Figur 8) [78]. Flere resultater fra samme kohort, presentert på IPV 2012 av Thomsen, viste at hrHPV-negative kvinner med normal celleprøve har en syv-års risiko for CIN3+ på 0,7 %. På den samme konferanse presenterte Elfström 14 års oppfølging av Swedscreenstudien. 10 år senere var kumulative insidensen for CIN3+ blant hrHPV negative 0,46 % KI 0,29-0,73 %, og det ble konkludert med å foreslå 10-års screeningintervall for hrHPV-negative kvinner [79].

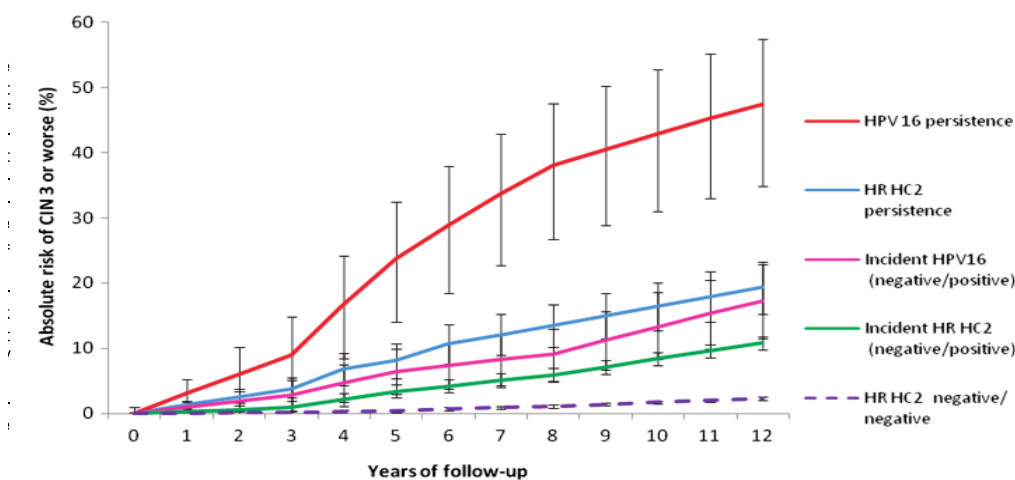
**Figur 7.** Kumulative insidens for nye CIN3+ tilfeller etter primærscreening med enten 1) HPV-test alene (rød kurve), 2) celleprøve alene (blå kurve) eller både HPV-test og celleprøve (grønn kurve) [77].



**Fig 2 | Kaplan-Meier plots of cumulative incidence rate for CIN3+ for women according to baseline test results in first 72 months of follow-up, excluding Denmark and Tübingen**



Figur 8. Absolutt risiko for utvikling av CIN3+ blant kvinner med et normalt celleprøve- og hrHPV-resultat [78].



Ulike matematiske simuleringmodeller er brukt for å beregne mulig helsegevinst ved å legge om screening fra celleprøve til HPV-test i primærscreening. I slike studier har man vist at det er mulig å øke screeningintervallet for en HPV-test med tre år og trolig mer uten at dette vil gi noen sikker negativ helsegevinst. I Norge har en slik modelleringsstudie blitt utført av Burger *et al.* Alle parametere i modellen er basert på norske screeningtall, og er dermed relevante for vurderingene til Gruppe II. Hun konkluderte med at helseeffekten ved fem års screeningintervall med HPV-test ble noe forbedret sammenlignet med tre års celleprøveintervall [80].

I det norske screeningprogrammet er risikoen for CIN3+ 0,22 % etter tre år. Ved å analysere registerdata, er det estimert at CIN3+ fem år etter en negativ hrHPV-DNA-test blant kvinner 34-69 år ligger under 0,24 %.

**Konklusjon:** Bruk av hrHPV-testing i screening mot livmorhalskreft har flere fordeler sammenlignet med celleprøve: (1) hrHPV-teste er mer sensitiv enn celleprøve [2 5 6 8 71 81-84]; (2) hrHPV-test har høy negativ prediktiv verdi, dvs. ved negative hrHPV-test mangler forutsetningen for at livmorhalskreft eller dets forstadier er tilstede eller oppstår før etter at det er gått 10 år [78 85 86]; (3) bedre reproducerbarhet av hrHPV-test resulterer noe som gir forbedret anvendelse i en klinisk hverdag [8 87-89].

Høyere sensitivitet fører til at en positiv HPV-test leder til identifisering av kvinner som har økt risiko for å utvikle livmorhalskreft tidligere i sykdomsforløpet enn det en celleprøve kan identifisere (hr HPV-positiv og normal celleprøve). Ved behandling av høygradige celleforandringer, CIN2+, reduseres livmorhalskreftinsidensen i 4-5 år og livmorhalskreftrelatert dødsfall over 8-år [90].

Høy negativ prediktiv verdi fører til lav sannsynlighet for at livmorhalskreft eller forstadier til livmorhalskreft oppstår før etter at det er gått 10 år [78 85 86]. Det tar dermed lengre tid å utvikle CIN3+ blant de som er hrHPV-negative sammenliknet med de som har en normal celleprøve. Data fra randomiserte studier viser at HPV-test oppdager langt flere kvinner med alvorlige celleforandringer ved første screeningrunde. Ved neste screeningrunde oppdages færre kvinner med alvorlige

celleforandringer og kreft, enn celleprøvebasert screening. Dette indikerer at kvinnene som testes med HPV-test i primærscreening blir oppdaget ved første screeningrunde. Dermed får færre kvinner alvorlige celleforandringer ved neste screeningrunde. Med andre ord, kvinnen oppdages tidligere. Oppfølgingsstudier av kvinner med negativ HPV-test viser lav risiko for CIN3+ sammenliknet med celleprøvebasert screening. I dagens screeningprogram er risiko for CIN3+ ved normal celleprøve 0,22 % over tre år. Det er tatt i betraktning at ved et kortere screeningintervall økes ulempene bundet til prøvetakning, diagnostikk og behandling av lesjoner som går spontant tilbake. Ved å oppsummere og vurdere kunnskap fra empiriske studier og modelleringsstudier konkluderer Gruppe II med at fra 34 års-alder er det hensiktsmessig å screene med HPV-test, forutsatt at HPV-testen er klinisk validert [73 82]. Screeningsintervallene kan samtidig økes fra tre til fem år. Gruppe II foreslår at hrHPV- positive kvinner skal testes med celleprøve umiddelbart for å bestemme hvem som trenger umiddelbar utredning med kolposkopi og hvem som skal retestes for vedvarende hrHPV-infeksjoner med ny test om 6 måned. Vedvarende infeksjoner er riskfaktor for preinvasive lesjoner og kreft[78 91]. HPV-test i primærscreening av kvinner yngre enn 34 år er ikke ønskelig grunnet høy prevalens av HPV og reversible celleforandringer, noe som vil lede til et større antall oppfølgingsprøver, diagnostiske utredninger, og flere unødige koniseringer av kvinner i fertil alder sammenlignet med dagens praksis. Derfor vil screening mellom 25 og 34 års alder foregå med celleprøve slik som i dag.

## 2. PROTOKOLLBESKRIVELSE: KONTROLLERT IMPLEMENTERING AV FORBEDRET HELETJENESTE I LIVMORHALSKREFTSCREENING

### 2.1. Målet med implementeringsprosjektet

Hovedmålet med prosjektet er å implementere og evaluere hrHPV-screening under kontrollerte forhold. På sikt skal prosjektet evaluere om hrHPV-basert screening med femårs intervall er minst like effektivt i forebygging av livmorhalskreft blant kvinner 34-69 år, som nåværende program med treårs intervall. Det skal også tas med i betraktning ulemper som de to screeningmetoder medbringer. Evalueringen skal innebære kostnadsanalyse for samfunnet, og påvirkning for den enkelte i form av antall screeningprøver i løpet av livet, somatiske og psykologiske konsekvenser av unormale screeningprøver, utredning og behandling. **Til sammen evalueres om HPV-basert screening er en forbedret helsetjeneste med økt sikkerhet for den enkelte kvinne sammenliknet med celleprøve-basert screening.**

### 2.2. Milepæler og utforming av prosjektet

Det anbefales at det etableres et sekretariat som koordinerer arbeidet med løpende kvalitetssikring av prosjektet i forkant av og gjennom hele prosjektperioden, i januar 2014.

#### Forberedelse av prosjektet

År 2014 brukes til forberedelser av prosjektet.

Både prosjektgruppe, detaljert prosjektbeskrivelse med ny logistikkplan for forsendelse, svarrutiner og utførelse av celleprøveundersøkelse og HPV-analyser må være på plass innen 1.10.2014. I tillegg må HPV-plattformen som skal benyttes for analysene i laboratoriene være på plass innen 1.1.15 slik at metoden er validert på alle laboratoriene som skal bruke den. Som ledd i kvalitetssikring i Programmet vil omlegging av primærscreeningstesten også kreve omlegging av lagringsrutiner i de diagnostiske biobankene, med tanke på type materiale som skal inngå i biobankene og infrastruktur rundt dette. Leger, annet helsepersonell og laboratorier må være tilstrekkelig informert om de nye rutinene for HPV-basert screening mot livmorhalskreft i god tid før prosjektstart. I tillegg må offentligheten, media og den generelle befolkningen i de aktuelle fylkene ha mottatt generell informasjon om HPV og livmorhalskreft.

Det skal etableres kommunikasjonsstrategier med laboratorier som skal gjennomføre HPV-testing, allokere kvinner til enten HPV- eller celleprøve og koordinere oppfølging. Det skal videre utarbeides og gjennomføres målrettet informasjonsformidling og strategier for hvordan HPV-gruppen skal inviteres til neste runde etter fem år. Kartlegging av informasjonsbehovet hos kvinner, gynekologer, fastleger, cytologer, og befolkningen generelt gir forutsetninger til etablering av informasjon som skal gis før prosjektstart. Nødvendige erfaringer om formidling av informasjon kan skaffes gjennom små fokusgruppestudier i løpet av 2014.

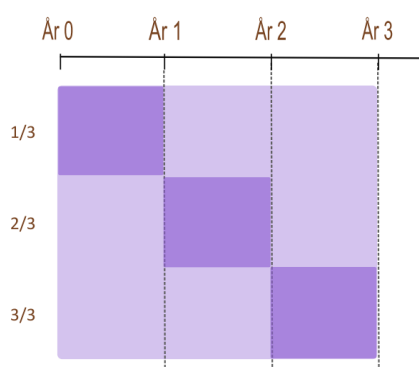
#### Utforming av prosjektet

HPV-screening anbefales innført fra kvinnen er 34 år. Da har kvinner allerede gått til celleprøvebasert screening fra de var 25 år med et intervall på tre år. Kvinnen har dermed etablert et

prøvetakningsmønster ved å delta i det eksisterende screeningprogrammet. Skjematisk fordeling av celleprøvetakning med treårs screeningintervall kan sees i figur 9.

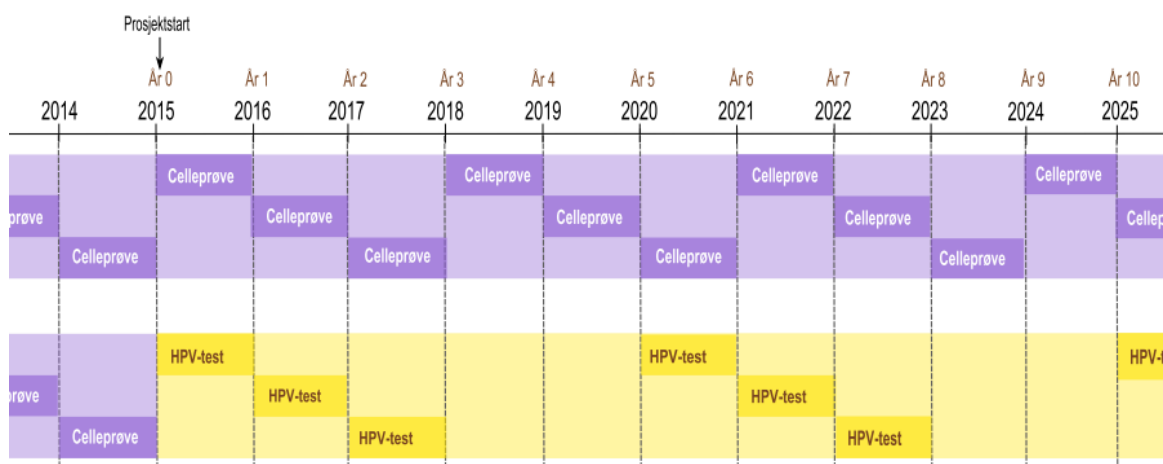
Av praktiske årsaker er prøvetakningen fordelt slik at i løpet av første implementerings-år (2015) tar 1/3 av alle kvinnene i de fire fylkene, celleprøve eller HPV-test. I løpet av andre år tar neste 1/3 prøver og alle har tatt prøve minst en gang i løpet av tre år (figur 9). De fleste kvinner i relevant alder får sin første prøve, enten celleprøve eller HPV-test innen tre år etter prosjektstart. Fra 1.1.2015 skal alle kvinner i alderen 34-69 år som møter til screening i de fire foreslåtte fylkene inkluderes enten til HPV - eller celleprøvebasert-screening.

Figur 9. Skjematisk fordeling av celleprøvetakning med tre års screeningintervall.



Inndelingen til celleprøve- eller HPV-basert screening baseres på fødselsdag, etter henholdsvis partalls- og oddetallsdager. En slik inndeling forsikrer et vitenskapelig grunnlag for evaluering av ny rutine mot den gamle. Etter at første screeningprøve, innen rammen av prosjektet er tatt, er videre oppfølging av de to gruppene forskjellig. Figur 10 illustrerer de forskjellige screeningprøvetakningsmønstrene hvor kvinner som deltar i celleprøvebasertscreening gjentar screeningen hvert tredje år mens kvinner i HPV-gruppen tar prøve hvert femte år og viser tidsramme for det foreslåtte prosjektet.

Figur 10. Skjematisk bilde av screeningprøvetakningsmønster hvor 50 % tar prøve med treårsintervall og 50 % tar prøve med femårsintervall, med antatt prosjektstart 1.1.2015



Det er planlagt at prosjektet starter 1.1.2015.

1.1.2015 skal alle kvinner i alderen 34-69 år som møter til screening i de fire foreslåtte fylkene inkluderes enten til HPV - eller celleprøvebasert-screening. De som er født på pardager får tilbud om å ta HPV-test og de som er født på oddedager får celleprøve som screeningstest. Dersom alle 34 åringer allerede har vært med i dagens Program med screening hvert tredje år vil alle innen 2017 ha fått tatt sin første screeningprøve i prosjektet, hvorav 50 % har fått utført en HPV-test og 50 % har fått utført en celleprøve. Kvinner med normal screeningprøve, enten celleprøve eller HPV- test, kommer tilbake til andre screeningrunde ved forskjellige tidspunkter, ettersom screeningintervallene er på henholdsvis tre og fem år. I HPV-armen vil det i årene fire og fem blir inkludert kun de kvinner som enten fyller 34 år eller flytter til disse fire fylkene fra andre deler av Norge. For de som følger nåværende program vil alle kvinner ha fått tatt den neste screeningprøve innen 2021, mens for HPV-screening avsluttes den andre runden i år 2023.

### **2.3. Gevinster og ulemper.**

Reduksjon av livmorhalskreftinsidens gjennom systematisk screening for å oppdage og fjerne forstadier, (CIN2, CIN3, ACIS) er fordelene ved screeningprogrammene for livmorhalskreft. En annen gevinst er at et antall tilfeller av kreft oppdages i tidligere stadium hos kvinner som deltar i screening. Ulemper er knyttet til selve undersøkelsen, somatiske og mentale skadevirkninger av de diagnostiske og terapeutiske prosedyrene som utføres etter positiv screeningstest, samt ressursbruk for den enkelte og for samfunnet. Tidligere kunne man se en økt forekomst av senaborter og for tidlig fødsel blant kvinner som blir gravide etter å ha gjennomgått konisering av livmorhalsen. I dag oppstår disse komplikasjonene etter konisering mer sjeldent, noe som skyldes bedre teknikker med en mindre operativ prosedyre ved konisering[64]. Mindre alvorlige skadevirkninger er smerte, blødning og/eller infeksjon i forbindelse med gynekologisk prøvetakning, biopsier og konisering. En annen ulempe kan være at den enkelte deltager og eventuelle partnere kan føle bekymring og usikkerhet knyttet til erkjennelsen av at HPV er et seksuelt overførbart virus. En norsk undersøkelse tyder på at disse effektene er ubetydelige (Burger; personlig meddelelse).

Gevinsten av å endre den primære screeningundersøkelsen fra celleprøve til HPV-test er at HPV-test oppdager flere tilfeller av behandlingstrengende forstadier (høyere sensitivitet) enn celleprøven, og har dermed potensiale til å redusere forekomsten av invasiv kreft. På grunn av at det er flere kvinner som har HPV-infeksjon enn celleforandringer, vil HPV-test gi et økt antall positive prøveutslag i første screeningrunde, enn celleprøve. Det forventes også at flere CIN3+ vil bli oppdaget blant de kvinner som er henvist til invasiv oppfølging med kolposkopi og vevsprøve i den HPV-baserte screeninggruppen enn i den celleprøvebasert gruppen.

De som har negativ HPV-test som screeningprøve vil ha screeningintervall på fem år istedenfor tre år som er anbefalt etter en normal celleprøve. De fleste kvinner har normal screeningprøve og slipper dermed fem gynekologiske undersøkelser i løpet av livet. Dette medfører totalt 30 % mindre screeningprøver årlig, og redusert tid brukt av leger og kvinner for å delta i screening med fem års intervall sammenlignet med screening med tre års intervall.

## 2.4. Endepunkter og statistisk styrkeberegning for evaluering av primær kort-tids og lang-tids endepunkt

Prosjektet skal evaluere komparativt forskjellige endepunkter og prosessindikatorer som er oppsummert i tabellen under.

Tabell 4. Oversikt over primære, sekundære og nyttige endepunkter. Det presiseres at evalueringen og oppsummeringen er en del kvalitetskontrollen av den nye screeningsmetoden.

Primære endepunkter	
<u>Korttids endepunkt:</u>	CIN3 og livmorhalskreft ved unormal screeningprøveresultat tatt <u>ved første screeningrunde i prosjektet</u>
<u>Langtids endepunkter</u>	Forekomst av livmorhalskreft <u>etter</u> første screeningepisode
Sekundære endepunkter	CIN2, og CIN2+ ved første screeningrunde og over prosjektid
	Andel kolposkopier der det verifiseres CIN3+ og CIN2+
	Kostnadsanalyser av to screeningmetoder
	Følelsesmessige reaksjoner ved positiv screeningresultat og etter konisering*
	Komplikasjoner ved behandling: blødning, ubehag, reproduktive utfall
Nyttige endepunkter (explorative end-points)	Dekningsgrad, andel av kvinner med minst en screeningprøve

*\*Det vil bli søkt REK om forhåndsgodkjenning for spesifikke forskningsprosjekter, som faller utenfor av den rutinemessig evalueringen*

HPV- og celleprøve-screeninggruppene skal være under kontinuerlig evaluering med oppsummering underveis.

Etter første screeningrunde forventer vi å oppdage 30 % flere tilfeller av preinvasive lesjoner (CIN3+) med HPV-screening sammenlignet med celleprøvescreening. Dette på grunn av bruk av en mer sensitiv test.

Følgene **indikatorer** skal overvåkes komparativt:

- antall kolposkopier/biopsier
- antall cytologitester, utført i screening og i triage
- antall legebesøk
- antall koniseringer

- antall prøver som utløser triage eller som er tvetydige (LSIL, ASC-US, uegnet)
- tid for å avklare screeningepisode: dvs tid mellom tvetydig screeningprøve og avgjørelse om kvinnen skal sendes tilbake til screening eller til behandling
- antall nye tilfeller (insidensrater) med CIN2+, CIN3+ eller cancer ved første screeningrunde, og screeningrunder etterpå
- antall tilfeller av livmorhalskreftrelatert dødsfall
- oppmøte til Programmet
- oppslutning til anbefalt triage- og screeningintervall

Effekt av ny metode i forhold til dagens screeningprogram kan også beskrives ved å evaluere om laboratoriene, kvinnen og legene følger algoritmen og de oppsatte intervallene. Det er viktig at indikatorene som nevnt tidligere monitoreres over hele prosjektperioden. Evalueringen av prosjektet bør også vise om en omlegging av screeningprogrammet fra primærscreening med celleprøve til primærscreening med HPV-test fører til færre prøver, mindre tester og reduserte utgifter.

Målrattede forsknings-studier, som *vil bli søkt REK om forhåndsgodkjenning separat*, skal beskrive og kvantifisere:

- hvordan screeningen påvirker livskvalitet og følelsesmessige reaksjoner som sees hos kvinnen ved et positivt screeningresultat og ved kolposkopisk undersøkelse
- tilfredshet blant helsepersonell, offentlighet og befolkning om mottatt informasjon

## 2.5. Statistisk styrkeberegning for primærendepunkter

**Som korttidsendepunkt** skal prosjektet evaluere forekomst av CIN3 og kreft (CIN3+) i første screeningrunde. Diagnosen defineres som oppdaget i første screeningrunden hvis screeningtest (den første screeningprøve etter fordeling i de to gruppene) leder til diagnose.

### CIN3+ som korttids endepunkt i første screeningrunde

En økt deteksjonsrate av høygradige forstadier i første screeningrunde brukes som et surrogatendepunkt for kreftforebyggende effekt. Deteksjonsraten er et tverrsnittestimat der antall lesjoner diagnostisert i første screeningrunde deles med antall kvinner i første screeningrunden. Sykdommen defineres som oppdaget i screeningen hvis screeningtest leder til diagnose gjennom screeningepisoden som består av screeningtest (eventuelt oppfølgingstest(er) etter unormal screeningprøve), diagnostiske utredninger og behandling. I dagens screeningprogram tar hele screeningepisoden 0 (negativ primærtest) til 24 måneder (sekundærscreening med henvisning og diagnostisk utredning). Ved HPV-screening er utredning etter unormal screeningtest beskrevet i kapittel 3.6.

Blant 34-69 åringer i de fire prøvefylkene ble det diagnostisert 440 CIN3+ tilfeller i 2011. Gitt at 50 % fortsetter med celleprøvebasertscreening, forventer vi 220 CIN3+ per år etter prosjektstart blant denne gruppen kvinner. I HPV-gruppen (50 %) forventer vi ved første screeningrunde 30 % mer CIN3+, dette tilsvarer henholdsvis 286 tilfeller.

Hypotesen vi skal teste med 5 % signifikansnivå for CIN3+ er:



- $H_0; p_{31} = p_{32}$
- $H_1; p_{31} \neq p_{32}$

Her er  $p_{31}$  andel kvinner i HPV-gruppen diagnostisert med CIN3+ og  $p_{32}$  er andel kvinner i celleprøvegruppen diagnostisert med CIN3+. I følge historiske tall er  $p_{32} = 260/31500$  (260 CIN3+ tilfeller blant 31500 kvinner som delta i celleprøve screening, der er 50,000 kvinner årlig i celleprøvegruppen, av dem 63 % tar prøve hvert 3 år).

Hvis  $\frac{p_{31}}{p_{32}} = RR$  ønsker vi å være 80 % sikre på at  $H_0$  forkastes. Her RR er risk ratio. For eksempel hvis

risk ratio  $RR=1.3$  ønsker vi å være 80 % sikre på at  $H_0$  forkastes hvis det er minst 30 % flere CIN3+-diagnoser i HPV-gruppen enn i celleprøvegruppen.

Tabell 5: Tilnærmet antall nødvendige CIN3+-tilfeller og nøyaktig antall nødvendige person-år ved 80 % styrke og 5 % signifikansnivå ved insidens i Norge. Tallene er basert på chi-kvadrat test og beregnet ved hjelp av Stata's funksjon Power [92].

RR	CIN3+ tilfeller <sup>§</sup>	Person år*
<b>1.05</b>	13100	1829860
<b>1.1</b>	3436	468540
<b>1.15</b>	1601	213160
<b>1.2</b>	943	122668
<b>1.25</b>	631	80278
<b>1.3</b>	458	56976
<b>1.35</b>	351	42762
<b>1.40</b>	281	33430

§ Tilnærmet antall CIN3+ tilfeller observert i spesifisert antall person år

\*er lik testede kvinner totalt

Evaluering av korttids-endepunktutfall i de to gruppene foregår kontinuerlig etter studiestart. Allerede etter første år kan vi vise økning av CIN3+ i HPV-gruppen.

**Som langtidsendepunkt** skal prosjektet evaluere forekomst av kreft etter første screeningrunde (krefttilfeller i første screeningrunde er utelukket).

#### **Kreft som langtids endepunkt**

220 kvinner i alderen 34-69 år får livmorhalskreft i Norge årlig. I de fire prøvefylkene er forekomsten 55-60 tilfeller per år for denne aldersgruppen. 50 % av krefttilfellene oppstår blant de 25 % som ikke deltar i screening. Ved første runde forventes like mange krefttilfeller i begge grupper og 30 % høyere forekomst av CIN3+ i HPV-gruppen. Etter første runde er avklart, forventer man en lavere forekomst av livmorhalskreft blant de kvinner som deltar i HPV-gruppen enn i celleprøvegruppen. Sammenliknet med celleprøve, viser studier for HPV-gruppen reduksjon av krefttilfeller med 70 % ( $rr=0.30$ ) blant de med negativ screeningprøve, og 40 % ( $rr=0,60$ ) blant alle som har deltatt i screening uansett resultat [10]. I en reell situasjon, hvor vi sammenligner forskjellige screeningrutiner og screeningintervall, er vi mer konservative, og antar at en reduksjon av krefttilfeller i størrelsesorden 10-20 % bør være oppnåelig. Selv med null reduksjon i kreftforekomst, vil HPV-screening være en forbedring av Programmet, dersom en forlenging av screeningintervallet fra tre til fem år medbringer mindre intensiv screeningaktivitet og assosierte ulemper.

Vi gjennomfører en non-inferiority test med signifikansnivå 5 %. Vi vil teste hypotesen

- $H_0: p_1 \geq 1.1 p_2$
- $H_1: p_1 < 1.1 p_2$

Her er  $p_1$  andel kvinner i HPV-gruppen diagnostisert med kreft,  $p_2$  er andel kvinner i celleprøvegruppen diagnostisert med kreft. I følge historiske tall (kilde: Kreftregisteret) er  $p_2 = 30/150\ 000$  (30 krefttilfeller årlig blant 150 000 inviterte kvinner til screening).

1.1 er øverste grenseverdi for non-inferiority

- Hvis  $p_1 = (100-rr)/100 p_2$  ønsker vi å være 80 % sikre på at  $H_0$  forkastes (rr er risikoreduksjon)

Tabell 6: Tilnærmet antall nødvendige krefttilfeller og nøyaktig antall nødvendige person-år ved 80 % styrke, 5 % signifikansnivå og non-inferiority grenseverdi 1.1, ved insidens i Norge. Tallene er basert på ensidig chi-kvadrat test og beregnet ved hjelp av Stata [66]

Reduksjon i kreftforekomst	Krefttilfeller <sup>§</sup>	Person år*
0%	2726	12980642
5%	1704	8208732
10%	1155	5631840
15%	828	4087230
20%	619	3090660
25%	477	2411484
30%	377	1928580
35%	303	1573438

\* Kvinner 34-69 år i Norge, 2011

§ Tilnærmet antall krefttilfeller observert i spesifisert antall person år.

For å eksemplifisere dette kan vi anta en reell reduksjon av kreftforekomst på 15 % ved HPV-screening. Ved dagens insidens trenger vi 828 krefttilfeller som tilsvarer til 4 087 230 person-år for å oppnå signifikant resultat. Hvis vi randomiserer 300 000 kvinner enten til HPV- eller celleprøvescreening må vi følge opp disse kvinnene i 13 år for å oppnå statistisk signifikant resultat. I praksis blir denne tidsperioden noe kortere fordi flere kvinner vil etter hvert bli invitert, (nye fødselskohorter) og dermed inkludert i oppfølgingen.

Et annet aspekt som må tas i betraktning er at celleprøvegruppen tar gynekologiske undersøkelser hyppigere enn HPV-gruppen og har dermed større mulighet til påvisning av sykdom. Endelig sammenlikning bør derfor ta i betraktning prøvetakingshyppighet i HPV-gruppen. HPV-gruppen tar sin andre prøve i år 2023. Tidligst foreligger resultater derfor i år 2024, etter at HPV-gruppen avslutter sin andre screeningrunde med følgende år å følge opp de unormale. Styrkeberegninger viser at vi ikke oppnår nok krefttilfeller for å ha endelig konklusjon i 2024 hvis prosjektet blir limitert i disse fire fylker. Oppfølgingstid kan reduseres ved å øke statistisk styrke ved å innføre prosjekt også i andre fylker, eventuelt i hele Norge.

## 2.6. Screeningstest: Hvilken hrHPV-test skal velges?

Flere kommersielle tester er tilgjengelig for HPV- screening, hvorav fire er godkjent av FDA, etaten innen det føderale amerikanske Helse og omsorgsdepartementet. Hybrid Capture 2 (HC2; Qiagen, Gaithersburg, MD, USA), Cobas 4800 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA), Aptima HPV-Test (Gen-Probe/Hologic, San Diego, CA, USA), og Cervista (Hologic, Bedford, MA, USA). Alle, unntatt HC2 kan detektere, i tillegg til hrHPV, også HPV-typene 16 og 18 eller HPV-typene 16, 18 og 45. Alle, unntatt Cervista har gjennomgått klinisk validering etter anbefalinger av ekspertgrupper [73 93]. En ikke kommersiell, eller in-house testen, GP5+/6+-PCR enzym immunoassay (GP5+/6+- PCR EIA) er også anbefalt til bruk i screening [73 93].

De internasjonale randomiserte studier denne implementeringen baserer seg på er alle utført med HPV-DNA-test; enten den kommersielt tilgjengelige Hybrid Capture II (HC2) testen, eller in-house testen, GP5+/6+-PCR enzym immunoassay (GP5+/6+- PCR EIA) [2-6].

I dette prosjektet er det ønskelig at samme screeningmetode velges for alle testfylkene, slik at resultatene fra testfylkene behandles samlet, uten HPV-typetest som tilleggs-variabel. Testen skal velges gjennom en koordinert anbudsrunde.

## 2.6 Triage

HrHPV-test skiller ikke mellom forbigående infeksjoner og infeksjoner som kan forårsake behandlingstrengende celleforandringer. Dette betyr at en hrHPV-test har lav spesifisitet. På grunn av den lave spesifisiteten vil dobbelt så mange av de som har unormale celleprøver likevel teste positivt på en hrHPV-test. Derfor er en HPV test bedre egnet som "rule out" enn "rule inn" test. Rundt 8 % av kvinner i aldersgruppen 34-69 år vil ventelig ha positiv HPV-test i primærscreening. Siden kolposkopi/biopsi er en invasiv prosedyre, er det ikke ønskelig å henvise alle kvinner med positiv HPV-test direkte til kolposkopi/biopsi. Kvinner med positiv HPV-test må utredes med en triagetest for å avgjøre hvem som har høy nok risiko for CIN3+ til at det er hensiktsmessig med kolposkopi/biopsi, og hvem som skal følges opp med ny HPV-test etter 12 måneder. Til slik triage anbefaler Gruppe II at celleprøve blir benyttet. På denne måten vil de som er definert til å være i en risikogruppe følges opp med hver sin triagetest for de to gruppene (intervensjonsgruppen og referansegruppen). Celleprøve i triage vil bli benyttet i intervensjonsgruppen av kvinner med positiv HPV-test, og HPV-test i triage vil bli benyttet i referansegruppen av kvinner med ASC-US / LSIL. Jo flere ganger en kvinne må kalles tilbake til nye kontroller, desto flere kvinner vil falle ut av kontrollopplegget i det som kalles «lost-to-follow-up». Erfaringer fra Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft viser at det er rundt 20 % lost-to-follow-up for hver tilbakekalling. Studier med HPV-basertscreening og med celleprøve i triage viser at 40 % av kvinner med positiv HPV-test og normal celleprøve ikke kommer tilbake til anbefalt kontroll etter 12 måneder[94]. Gruppe II kommer senere i denne rapporten med forslag til tiltak for å redusere lost-to-follow-up.

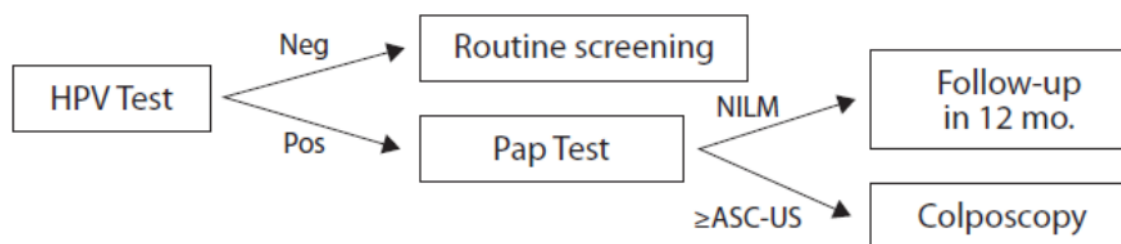
En alternativ tilnærming for forvaltning av de hrHPV-positive kvinnene er delvis HPV- genotyping for påvisning av HPV-typene 16 og 18, eller HPV-typene 16, 18 og 45. Dette er de to eller tre mest kreftfremkallende HPV-genotypene, spesielt for adenokarsinomer. Som nevnt tidligere, kan enkelte hrHPV-tester tilby påvisning av disse hrHPV-genotypene. De hrHPV-positive kvinnene som tester positivt for disse risikable hrHPV kan etter anbefalinger i USA bli henvist til kolposkopi eller bli vurdert for å se om innlemming av hrHPV-genotyping gir fordeler. Det er forventet at innlemming av hrHPV-genotypedeteksjon vil resultere i en noe mer komplisert algoritme, henvise flere hrHPV-positive kvinner til kolposkopi og øke deteksjonen av CIN2 + og CIN3 +. Hvorvidt dette alternativet kan bli aktuelt vil avhenge av utfallet av anbudskonkurransen for hrHPV-testing.

### Screeningsalgoritme/triage

Screeningalgoritmen skal sørge for en adekvat risikostratifisering slik at kvinner med lav risiko for CIN3+ unngår unødvendige invasive prosedyrer, og kvinner med høy risiko for CIN3+ får den utredning de trenger, så raskt som mulig.

De store randomiserte HPV-studiene [2-7] har benyttet celleprøve som triage av HPV-positive kvinner, der kvinner med unormal cytologi (ASC-US+) følges opp med kolposkopi/biopsi, mens kvinner med normal cytologi følges opp med ny test (HPV-testing og/eller cytologi) etter 12 måneder.

Figur 11: Screeningsalgoritmen for HPV-test i primærscreening med cytologi i triage

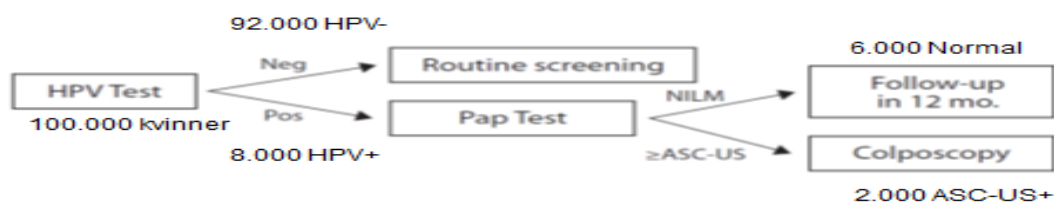


- Kvinner med negativ HPV-test returnerer til screening om 5 år
- HPV-positive kvinner med unormal celleprøve (ASC-US+) henvises til kolposkopi/biopsi
- HPV-positive kvinner med normal celleprøve følges opp med ny HPV-test etter 12 måneder
- Kvinner med persisterende positiv HPV-test etter 12 måneder går direkte til kolposkopi/biopsi uten ny triage
- Kvinner med negativ biopsi følges opp med ny HPV-test etter 12 måneder og skal ha ny kolposkopi/biopsi ved fortsatt positiv HPV-test
- Kvinner med tredje gangs indikasjon for kolposkopi/biopsi henvises til diagnostisk konisering.

Basert på ATHENA-studien[95] vil HPV-test med cytologi i triage pr 100.000 kvinner medføre 1605 kolposkopier og påvise 264 CIN3+ første år med en HPV-test med sensitivitet redusert til 51,9 % og en relativ sensitivitet for CIN3+ på 0,92 %, hvis man har gjennomført en justering for lesjoner som oppstår blant ikke test positive. De sistnevnte lesjoner oppfattes som klinisk irrelevant fordi de ikke fører til kreft som påviser randomiserte studier med kreft som endepunkt [10 90]. ATHENA-studien påviste 8 % flere CIN3+ det første året med HPV-basert screening sammenlignet med celleprøve i

primærscreening med HPV-triage. Det vil dermed være flere kvinner med CIN3+ som blir funnet ved oppfølging av kvinner med positiv HPV-test og normal celleprøve etter 12 måneder, sammenlignet med referansegruppen med cytologi i primærscreening med HPV i triage.

Figur 12: I vårt foreslåtte screeningprogram med HPV-test i primærscreening i de fire foreslåtte fylkene med befolkningsgrunnlag på 300 000 kvinner i alderen 34-69 år, 80 % deltakelse i den foreslåtte implementeringen og 1:1-delning mellom HPV - og celleprøve-screening, vil det være mellom 100 000 til 120 000 kvinner som randomiseres til HPV-armen:



Kvinner som i den nye algoritmen tester positivt på HPV-testen og positivt på cytologien vil bli henvist til kolposkopi. Beregninger tyder på at rundt 2 000 av 100 000 kvinner vil henvises til kolposkopi det første året ved 8 % HPV+, hvorav 25 % har unormal cytologi (ASC-US+), tilsvarende 2 % totalt. Dersom 50 % av de 6 000 HPV+ kvinner med normal celleprøve er persisterende HPV+ etter 12 måneder, antar Gruppe II at 3 000 kvinner vil bli henvist til kolposkopi andre året. I tillegg skal kvinner med negativ kolposkopi følges opp andre, tredje og fjerde år. Totalt antatt antall kolposkopier kommer da opp i 7 000 i løpet av første screeningrunde delt over 5 år.

## 2.7. Alder ved oppstart av dagens program og ved den nye metoden

Programmet er i dag rettet mot alle kvinner i alderen 25-69 år. Innføring av HPV-test vil ikke endre på dette, men HPV-test i primærscreening vil kun bli et tilbud til kvinner 34 år og eldre (34 år+). For kvinner yngre enn 34 år vil man fortsette med dagens praksis med celleprøve fra livmorhalsen i primærscreening og bruk av HPV-test i sekundærscreening ved ASC-US/LSIL. Det betyr at kvinner 25-33 år vil fortsette med screening etter dagens ordning og med et screeningintervall på tre år. Årsaken til dette er at HPV-infeksjoner forekommer hyppig i yngre årsklasser og at den observerte prevalensen ofte skyldes nye produktive HPV-infeksjoner, heller enn vedvarende transformerende infeksjoner, slik som i eldre aldersgrupper. De aller fleste infeksjonene i den yngre aldersgruppen vil derfor gå naturlig over av seg selv uten å forvolde klinisk sykdom. Balansen mellom nytte og ulempe ved å innføre HPV-test til kvinner under 34 år er vurdert til at det blir for mange klinisk falske positive prøvesvar. Dette vil igjen kunne føre til at unødige mange kvinner opplever stress knyttet til oppfølging av midlertidige og ufarlige HPV-infeksjoner, og det vil bli mange som må ha oppfølgende undersøkelser og økt risiko for overbehandling med konisering av kvinner i fertil alder. For å forebygge kreft i disse yngre aldersgruppene ansees celleprøve for å være en mer spesifikk og dermed bedre egnet metode enn HPV-test. For kvinner 34 år+ faller prevalensen av HPV-infeksjoner

betydelig, mens andelen vedvarende (persisterende) hrHPV-infeksjoner som kan gi kreft, øker. Det blir da viktig å ha en metode som er sensitiv for å fange opp de klinisk relevante høyrisikoinfeksjonene. HPV-test anses dermed som en bedre metode.

En annen grunn til at Gruppe II anbefaler oppstart av den nye metoden, HPV-test i primærscreening, på kvinner 34 år+ er at kvinner ved denne alderen normalt har gjennomgått tre screeningrunder med cytologi (25 år, 28 år og 31 år). Når kvinnen blir 34 år er det normalt tid for screeningrunde fire. Det blir derfor naturlig å innføre HPV-test for kvinner 34år+ da det sammenfaller med Programtidspunktet for neste screeningrunde.

Med mindre man innfører innhentingsvaksinering av eldre kvinner bør man senest i 2022 tilpasse screening for HPV-vaksinerte kvinner. Dette kan bety at HPV-test blir benyttet også til yngre aldersgrupper.

## 2.8. Screening interval

Hensikten med HPV-test i primærscreening er å avdekke alle HPV-infeksjoner. Likevel kan testintervallet økes fra tre til fem år med ny metode. Årsaken til dette er det lange tidsintervallet som går fra en oppstått HPV-infeksjon til utvikling av kreft (fra 10 – 15 år).

Begrunnelsen for å øke screeningintervallet ble grundig diskutert i Gruppe II. Konklusjonen er basert på et grunnleggende prinsipp om å definere risiko og risikobaserte intervensjoner for ny screeningrutine ved å estimere tilsvarende risiko i nåværende screeningprogram. Risiko for CIN3+ etter en negativ HPV-test underbygges av empiriske studier og modelleringsstudier fra mange land (se punkt 1.8.1).

Arbeidsgruppen har nøye diskutert hva det optimale testintervallet ville være. I tillegg til vitenskapelige argumenter har kvinnenes og legenes antatte akseptering av seks års intervallet kontra fem års intervallet blitt diskutert. Normalt praktiseres tre års intervall. Det foreligger to randomiserte kliniske studier fra Finland og Nederland der cytologi og HPV-test er sammenliknet med femårs screeningintervall. Dokumentasjonen for at et femårs intervall for HPV er sikkert er således meget god. Selv om mer indirekte analyser og simuleringer tilsier at også et seksårs prøveintervall er godt nok, har arbeidsgruppen valgt å foreslå et intervall på fem år.

Konklusjon om alder og intervall: En hrHPV-positiv test leder til identifisering av flere kvinner som har økt risiko for å utvikle livmorhalskreft tidligere i sykdomsforløpet enn det en celleprøve kan identifisere. Følgelig tar det lengre tid å utvikle CIN3+ blant de som er hrHPV-negative sammenliknet med de som har normal celleprøve. Data fra randomiserte studier med like screeningintervaller i HPV-armen og cytologiarmen, viser at ved første screeningrunde oppdager HPV-test 23-27 % flere kvinner med alvorlige celleforandringer, og ved neste screeningrunde oppdages færre med alvorlige celleforandringer og kreft, enn celleprøve. Dette indikerer at HPV-test finner kvinnene tidligere noe som fører til raskere avklaring. Det blir på denne måten færre funn i screeningrunde nummer to da kvinnene er funnet og tatt hånd om i screeningrunde nummer en. Oppfølgingsstudier av kvinner med negativ HPV-test viser lav kumulativ risiko for CIN3+ sammenliknet med celleprøvebasert screening. I dagens celleprøvebaserte screeningprogram er risikoen for CIN3+ over tre år 0,22 % hos de med negativ screeningprøve. Det er tatt i betraktning at ved et kortere screeningintervall økes ulempene forbundet med prøvetakning, diagnostikk og behandling av lesjoner (CIN2/3) som går spontant

tilbake.

Ved å oppsummere og vurdere kunnskap fra empiriske studier og modelleringsstudier konkluderer Gruppe II med at det er hensiktsmessig å screene kvinner fra 34-års alder med HPV-test og foreslår å forlenge screeningsintervallene fra tre til fem år.

Å HPV-screene kvinner yngre enn 34 år er ikke ønskelig grunnet høy prevalens av hrHPV-DNA og reversible celleforandringer, noe som vil lede til oppfølging av et større antall yngre kvinner, og flere unødvendige koniseringer av kvinner i fertil alder. Derfor vil screening mellom 25- og 34-års alder foregå med celleprøve med tre-års intervall. For kvinner med bare normale prøver vil innføring av hrHPV-test i primærscreening redusere antall screeningtester fra tolv (i dag) til åtte i tidsperioden hvor kvinnen er fra 34-69 år. Før HPV-basert screening starter ved 34 år vil kvinnene ha vært gjennom tre screeningtester med celleprøve.

## 2.9. Valg av implementerings og referansefylker

Som testfylker er Rogaland, Hordaland og Trøndelagsfylkene foreslått i studien. Disse fire fylkene har til sammen 283 741 kvinner innenfor aldersintervallet 34 – 69 år. Fylkene er blitt valgt på grunn av at de bruker væskebasert cytologi (LBC) og har en etablert molekylærbiologisk laboratorievirksomhet, som inkluderer HPV-deteksjon. Disse fire fylkene har sentralisert vurdering av celleprøvene, og liten "lekkasje" av prøver til private laboratorier i andre fylker/regioner. Derved egner de seg særlig godt for en representativ og fullstendig populasjonsovervåking av ny og forbedret teknologi. Tabell 7 nedenfor viser en oversikt over den kvinnelige populasjonen i de fire testfylkene:

Tabell 7

Alder	Fire fylker	Andre fylker	Norge
00-24	219452	543460	762912
25-33	78998	200377	279375
34-69	292310	823324	1115634
70+	77424	224111	301535
Sum:	688184	1791272	2459456

## 2.10. Randomisering

Implementeringen av HPV-basert screening bør skje på en måte som gjør at den kan evalueres. Dette er viktig for å forsikre seg om at forandringer i prosessindikatorer og diagnostiske endepunkter kan relateres til den nye screeningalgoritmen [96]. *Selection bias* er en systematisk feil som gjøres under utvelgelsen av deltakere i evalueringen, og innebærer at individer eller grupper som deltar i sammenlikningen, er forskjellige. Konklusjonene kan dermed være biased. Det er viktig at kunnskapen om effekten av ny screening er velfundert og faglig forsvarlig. Den beste måten å lage sammenliknbare grupper på, er å randomisere på individnivå. Et organisert populasjonsbasert screeningprogram gir mulighet til dette. Allikevel, for å gjennomføre et prosjekt med varighet over 10



år, hvor to store grupper skal behandles ulikt må det være klare retningslinjer som skiller disse to gruppene. En pseudorandomisering basert på fødselsdato vil gi en tilstrekkelig tilfeldighet i allokeringen og sørge for at gruppetilhørighet er utvetydelig ved enhver tid. Logistiske utfordringer for å gjennomføre prosjektet blir mindre når man til enhver tid kan vite, basert på fødselsdag, hvordan screeningprøve skal analyseres og når kvinnen skal inviteres til neste runde ved normal prøvesvar. Randomiseringen er derfor forhåndsbestemt og informasjon er tilgjengelig ved evalueringsenheten /koordineringssenter ved Kreftregisteret og ved alle laboratoriene.

Av praktiske grunner er allokering til gruppene enklere å gjennomføre i laboratoriene og derfor foreslått i denne implementeringen. Fra implementeringsstartdato vil analyserende laboratorier sjekke fødselsdato og analysere celleprøven med primært HPV-test hvis kvinnen er 34 + år og født på en partallsdato. Er dette ikke tilfelle, analyseres celleprøven med primærcytologi (dagens praksis). Laboratoriet anbefaler videre oppfølging ifølge den aktuelle algoritmen i et brev til prøvetakere og kvinnen. Etter første screeningrunde må laboratoriene sjekke intervallet til eventuell tidligere primærscreeningprøve med HPV og kun analysere med primær HPV-test hvis intervallet er minst 4,5 år (ved et fem års screeningintervall). Ellers analyseres en "klinisk" eller «opportunistisk» celleprøve (som i dag) uavhengig av allokering til HPV eller cytologi i primærscreening. Det er ønskelig at status som klinisk prøve vs screeningprøve indikeres allerede av rekvirerende lege, deretter kontrolleres av laboratoriet og til slutt dokumenteres og registreres i screeningdatabasen. Detaljert beskrivelse blir utarbeidet i samarbeid med laboratoriene og sekretariat i løpet av forberedende år.

Det er videre sannsynlig at en invitasjon til ny primærscreeningprøve er hensiktsmessig. Programmet må da endres fra å være påminnellesbasert til å bli invitasjonsbasert. Slik ville Programmet ta ansvar for å opprettholde det anbefalte screeningintervallet, og tilslutningen til retningslinjene vil sannsynligvis bli bedre. Ulike informasjons- og samtykkestrategier vises i vedlegg 3.

### **2.11. Villscreening:**

I implementeringen ønskes det å ha kontroll på villscreening med HPV-testing både i cytologi - og i HPV-armen. Dette kan oppnås gjennom regulering av refusjonsordning, dvs. refusjon gis kun hvis HPV-testingen er utført etter retningslinjene gitt i Masseundersøkelsen. Strenge regler for refusjonsordning sammen med omlegging av rutinene i Kreftregisteret til innkalling fremfor påminnelse vil være metoder som benyttes for å holde villscreening med HPV-testing på et så lavt nivå som mulig. Informasjon om studien, algoritmene og viktigheten av at screeningintervallene opprettholdes må gis til patologilaboratoriene, kvinnene og legen i implementeringsfasen og under hele perioden. Denne informasjonen vil bli en del av et stort informasjonsarbeid som anbefales igangsatt når implementeringen starter.

### 3. LOGISTIKK, INFORMASJON OG KVALITETSSIKRING AV SCREENINGPROSEDYRER

#### Oppsummering

Logistikken for det nye programmet må ferdigstilles innen utgangen av 2014. Det må nedsettes et sekretariat besøkende av en prosjektleder og en prosjektkoordinator. Det naturlige vil være om dette sekretariatet nedsettes i Kreftregisteret som dermed blir ledende etat for implementeringen.

Informasjonsflyten: I løpet av 2014 må informasjonsflyten organiseres og ferdigstilles. De som må informeres i forkant av innføringen er: laboratoriene som involveres i analysearbeidet og randomiseringen, Kreftregisteret, legene (fastlegene og gynekologene) og kvinnene som bor de i aktuelle fylkene. Kvinnens rett til å velge å ikke ville delta i HPV-armen må også være utarbeidet. Ved siden av dette bør det avgjøres om og evt når resten av landets befolkning skal informeres om implementeringen.

Prøveflyten: Logistikk for hvordan og hvor prøvene som tas skal sendes og hvordan de skal merkes, må også være på plass i god tid for implementeringen starter. Laboratoriene der randomiseringene skal foregå må vite hvordan dette skal gjøres og hvordan og til hvem dette skal formidles. Det må sikres at dette gjøres på en lik måte i alle de impliserte laboratoriene. Legene må vite hvordan de skal ta prøvene og hvordan de skal merkes og sendes. Hvilken informasjon og svar de skal utlevere kvinnene både før under og etter undersøkelse må også planlegges. Videre må logistikken for lagring av væskebasert prøvemateriale til biobanker fra de diagnostiske enheter være på plass. På samme måte må prøveflyten i de diagnostiske laboratoriene være klarlagt.

Diagnostiske biobanker: Lagring av biologisk materialer tatt som ledd i implementeringen må ferdigstilles. Alle ledd i hele prosessen må være klart før prosjektstart 1.1.15.

Oppgaven med logistikken er ikke detaljplanlagt av Gruppe II da det anses som en oppgave for det kommende sekretariatet. Gruppe II understreker at oppgaven må prioriteres og ferdigstilles innen utgangen av 2014.

#### 3.1. Informasjon om HPV-test i primærscreening, målgruppe og innhold

I forbindelse med endring av Masseundersøkelsesprogrammet fra cytologibasert screening til HPV-test i primærscreening i fire fylker i Norge vil det være et stort behov for informasjon. Denne skal rettes spesielt mot kvinner 34 til 69 år i de aktuelle fylker, til fagmiljøene, dvs. prøvetakere (allmenntillegger og gynekologer) og de aktuelle laboratorier, men også den generelle befolkningen.

En omlegging av en innarbeidet klinisk praksis vil kreve at alle som blir berørt tilegner seg nødvendig ny kunnskap, samt innarbeider nye rutiner for å tilfredsstille omleggingen. Hovedutfordringene ved en omlegging av dagens praksis vil være å formidle informasjon til kvinnene og legene. Befolkningen og deltagende kvinner har et annet kunnskapsgrunnlag og kan derved ha et annet tenkesett enn helsepersonell. Dette må det tas høyde for når informasjonen utarbeides. Utarbeiding av informasjonsmaterieil må være et samarbeid mellom fagkunnskap (informasjonsgruppen) og informasjonskunnskap (kommunikasjonsavdelingen i Helsedirektoratet).

Kvinner som er smittet med HPV vil bli identifisert, for noen kan det representerer en ”byrde ved å vite”. Studier viser at kvinner som får beskjed om at hun har HPV og/eller celleforandringer kan oppleve følelser som frykt, panikk, angst, isolasjon og selvbebreidelse [97 98]. Kvinnen vil kunne ha behov for repetert informasjon og kunnskap i forkant og under hele prosessen for å kunne forholde seg til at hun er smittet med HPV, og om hun har celleforandringer uten å oppleve utrygghet. Informasjonen kvinnen får utlevert må være nøye gjennomtenkt, og rutiner for dette arbeidet må være på plass før en omlegging gjennomføres. En må sikre at kvinnen har mottatt informasjonen både muntlig og skriftlig, og gjøre det klart at hun kan velge å ta en celleprøve som tidligere. Hvis hun etter å ha mottatt informasjonen ikke ønsker HPV-test, men en vanlig celleprøve, må hun få anledning til å si ifra om dette. Legen som skal ta prøven og gi informasjon til kvinnen må sikres tilgang til informasjon for å kunne svare på spørsmål både i forbindelse med prøvetaking og etter at kvinnen har fått svar fra laboratoriet om resultatet av HPV-testen og/eller celleprøven.

En annen svært viktig utfordring blir å sikre at behandlende allmennlege/gynekolog i de aktuelle fylkene faktisk forholder seg til den nye rutinen og tar tester etter nye gjeldende retningslinjer. Temaene virus, kreft, smitte og kjønnsliv kan skape uro. Det må i den sammenheng understrekes at informasjonen ut til kvinner i aktuelle aldersgruppe i deltagende fylker må være gjennomtenkt og at den formidles før implementeringen begynner.

Følgende informasjonsstrategier med informasjon på ulike plan må derfor være forberedt før implementeringen gjennomføres:

### **3.2. Informasjon til kvinnene**

Informasjonen som utleveres må ha som mål å opplyse kvinnene slik at de kan motta et budskap om at de er HPV-positive og/eller har celleforandringer, uten at det medfører unødig usikkerhet og bekymring. De deltagende kvinnene må få informasjon før prøvetaking og denne må være lettfattelig og klar slik at kvinnene leser og forstår det som formidles dem.

Informasjon til aktuelle kvinner kan sendes ut via påminnelsesbrevene i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dersom påminnelsesbrevene sendes ut i forkant av treårs intervallet for anbefalt prøvetaking, vil man nå kvinner som ikke har tatt prøver de tre til fire siste år. Informasjonen kan gis som et eget skriv sammen med påminnelsesbrevet. Det er viktig at kvinnene informeres først når det er aktuelt for dem å ta prøve. Dersom kvinnene som omfattes av implementeringen skal deles i to grupper på laboratoriet, må informasjon som omfatter de ulike situasjonene gis alle de aktuelle kvinnene.

Det må utarbeides informasjon som kan hentes ut fra nettsiden til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft og gis kvinnen i tillegg til den informasjonen hun har mottatt sammen med påminnelsesbrevet. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har i dag sin egen nettside[99]. Her finnes informasjon til kvinner med ”ofte stilte spørsmål”, som blant annet omfatter spørsmål om HPV, og egen informasjon til helsepersonell. Denne nettsiden kan videreutvikles. Andre nettsider som blant annet Gynkreftforeningen, Hdir, FHI osv. kan legge ut lenker til denne nettsiden. All skriftlig informasjon må vise til denne nettsiden.

Det kan gjennomføres informasjonskampanjer rettet spesielt mot kvinner om HPV, celleforandringer og livmorhalskreft generelt. Aktuelle kanaler er TV, radio, ukeblader, tabloidpresse og kinoreklame i aktuelle fylker. Informasjonen kan med fordel gjøres som intervjuer med fagpersoner.

### **Forslag til innhold i informasjonen**

Når du som kvinne i alderen 34 – 69 år skal til din faste underlivsundersøkelse, vil legen undersøke deg og ta prøve fra livmorhalsen på samme måte som tidligere. Prøven din kan bli HPV-testet i stedet for den vanlige mikroskopiske undersøkelsen på laboratoriet. Grunnen til dette er at ved å benytte HPV-test istedenfor celleprøve vil man kunne oppdage celleforandringene på et tidligere tidspunkt. Forstadier til kreft kan behandles raskere enn ved ordinær celleprøvetakning og færre kvinner vil på sikt vil utvikle livmorhalskreft.

#### Negativ prøve:

Dersom HPV-testen din er negativ kan du vente i fem år før du tar ny prøve, med mindre du har symptomer fra underlivet som krever en legesjekk. Tidligere var anbefalingen å ta ny celleprøve hvert tredje år ved en normal screeningprøve.

#### Positiv prøve:

Dersom HPV-testen din er positiv, vil laboratoriet også undersøke celler i prøven din med mikroskop og sende svar til legen din. Legen din har ansvar for å kalle deg inn til oppfølging og videre utredning dersom det er behov for dette. Legen vil gi deg den informasjonen du trenger.

Du kan finne mer informasjon om oppfølging, utredning og behandling på nettsiden til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft:

<http://www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/>

### **HPV-test og HPV-infeksjon**

En HPV-test er et godt forebyggende tiltak mot livmorhalskreft. Kvinner med positiv HPV-test følges tett og eventuelle celleforandringer kan fanges opp i tidlig fase og behandles. HPV-virus betyr ikke nødvendigvis at du utvikler livmorhalskreft. Mange har viruset i seg uten at det blir sykdom. Det er beregnet at opptil 70 - 80 % av alle voksne seksuelt aktive mennesker blir smittet en eller flere ganger av dette viruset.

De fleste HPV-infeksjoner er forbigående, og gir en symptomfri underlivsinfeksjon som hos de aller fleste går over av seg selv i løpet av et par år uten å gi sykdom. Kroppens immunapparat tar hånd om viruset. En kronisk infeksjon med en av de kreftfremkallende HPV-typene kan, dersom den ikke oppdages og behandles, gi livmorhalskreft i løpet av 15-20 år. Overlevelse av livmorhalskreft er god, men det følger alvorlige kroniske bivirkninger etter behandling (bl.a. barnløshet, lymfødem, smerter). Man har i dag kunnskap om at humant papilloma virus (HPV) i de aller fleste tilfeller (99 %) er årsaken til alvorlige celleforandringer på livmorhalsen og til utvikling av livmorhalskreft.

I enkelte tilfeller kan HPV-testen være positiv samtidig som den cytologiske testen en tar for å kontrollere funnet er negativ. Dette indikerer at du er smittet med HPV-viruset, men at det ikke foreligger behandlingskrevende celleforandringer. I slike tilfeller vil du bli tilbudt ny HPV-test innen ett år for å følge med på utviklingen. Sannsynligheten for at du kvitter deg med viruset er i alle tilfeller stor [99].

### 3.3. Informasjon til befolkningen, media og presse

#### Informasjon kan meddeles gjennom følgende kanaler:

- Hdir kan bidra med informasjonskampanjer via TV (Puls, God Morgen Norge), radio, ukeblader, tabloidpresse og kinoreklame i aktuelle fylker
- Informasjonsbrev/skriv til kvinner i aktuell alder sammen med påminnelse
- Ny HPV-hjemmeside (som en del av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft[99]), Hdir, Kreftforeningen, FHI, HOD, Den norske legeforening, Norsk gynekologisk forening og Allmennlegeforeningen
- "Hvilepuls" der TV skjermer som står på en del legers venterom kan benyttes for å legge inn informasjon til pasientene.
- Dagens Medisin (når Helsepersonell og media)
- Sosiale medier

### 3.4. Informasjon til fagmiljøene

Fagmiljøene er prøvetakerne (allmennleger og gynekologer) og laboratoriene i de aktuelle fylker. Fagmiljøene må informeres om endringer i screeningsprosedyrene og praksis knyttet til dette. Det må sikres at legene har oppdatert kunnskap om ny screeningsmetode og konsekvenser av omleggingen.

Legene får to viktige oppgaver: Informasjon og prøvetaking.

Den legen som utfører testen må være i stand til å svare på kvinnens spørsmål om viruset, hvordan det smitter og om prognose. De må kunne formidle hvor vanlig viruset er og at smitte med viruset i de aller fleste tilfeller vil gå i spontan regress. Informasjon til prøvetakende lege må utleveres i god tid, og sikre at legene, allmennleger og gynekologer lærer seg riktig prøvetakingsteknikk[100] og gir ut relevant informasjon.

Det må utarbeides kortfattet og målrettet informasjon til legene om deres rolle og oppgaver. Dette kan formidles skriftlig i brev form, ved utarbeidelse av et sjekkskjema, oppfølging av svar på ofte stilte spørsmål og henvisning til HPV-nettside.

Hdir kan sende ut informasjon til Legeforeningen, Norsk forening for allmennmedisin (har en referansegruppe for gynekologi) og Norsk gynekologisk forening. Informasjon kan eventuelt bli forsøkt lagt inn på NEL (norsk elektronisk legehandbok.no) som mange allmennleger abonnerer på.

Tidskifter som kan brukes er Tidsskrift for den norske legeforening, Tidsskriftet sykepleien, Helsesekretæren, Gynekologen (gynekologforeningen) Utposten (blad for allmennmedisin) og Bioingeniøren.

Hjemmesider: Hdir, FHI, Norsk gynekologisk forening, Norsk forening for allmennmedisin, Kreftregisteret.

Praksiskonsulentordningen (PKO) er et samarbeid mellom 1. og 2. linjetjenesten. De har brevutsendinger til allmennlegene i nedslagsfeltet og har regelmessige møter (Møteplassen). De lokale legeföreningene har også møter som eventuelt kan brukes som informasjonsarenaer.

NOKLUS, Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus, har laboratoriekonsulenter i hvert fylke med primærhelsetjenesten som ansvarsområde. De bør også ha kjennskap til endringen i metode.

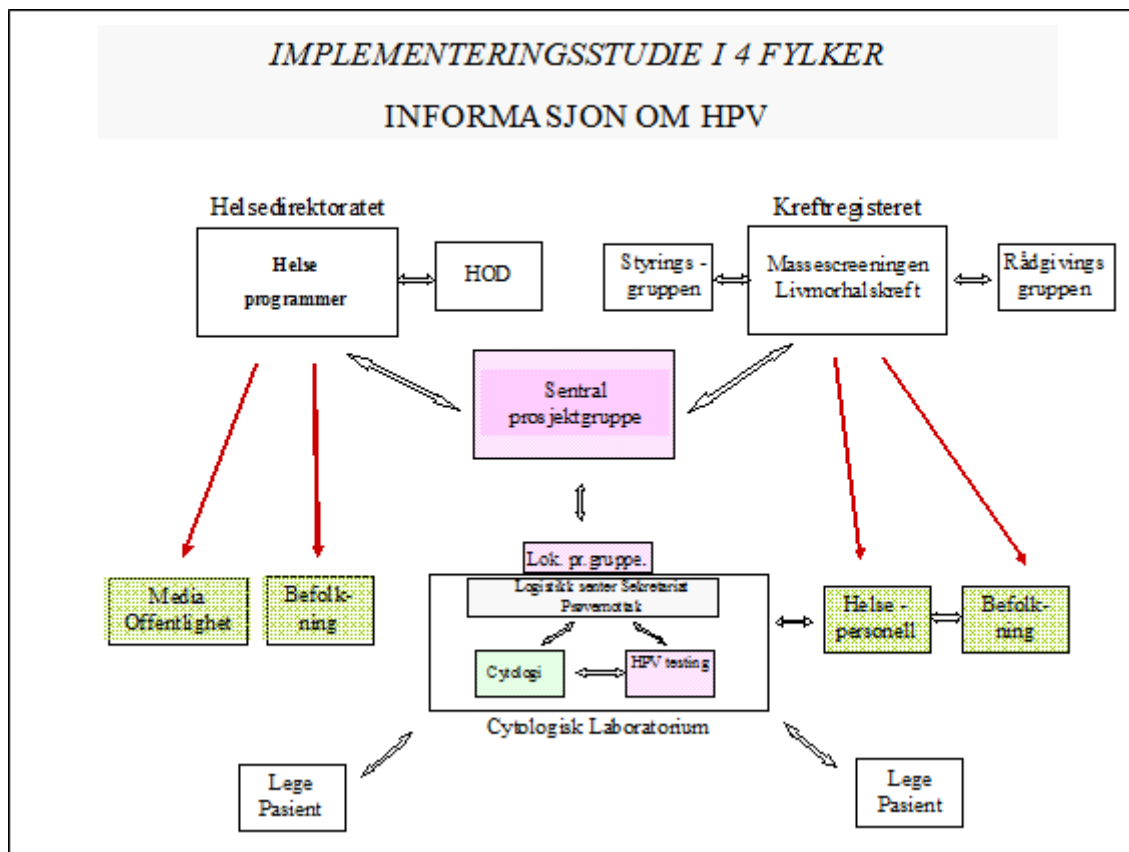
### **Forslag til innhold i informasjon til legene**

Ved å benytte HPV-test istedenfor celleprøve vil man kunne oppdage flere celleforandringer og forstadier til kreft som kan behandles, slik at færre kvinner på sikt vil utvikle livmorhalskreft. Selve undersøkelsen vil utføres på samme måte som tidligere celleprøver[100]. Ved en overgang til HPV-basert screening vil kvinner i økende grad få beskjed om at de har en onkogen HPV-type. I dag tas HPV-test sekundært kun dersom det er funn på den primære celleprøven. Per i dag utføres det totalt 10 000 HPV-tester i Norge hvert år[54]. Ved en omlegging i screeningprogrammet til HPV-test i primærscreening vil antall HPV-tester stige, og langt flere kvinner enn i dag vil bli konfrontert med at de er smittet med HPV. På bakgrunn av dette må legen vite hvordan kvinnen bør informeres om HPV-smitten. Det vil være naturlig om kvinnen i en slik situasjon har spørsmål om hvor hun har fått smitten fra, om partner har vært utro, om hun er smittsom, om hun kommer til å få kreft osv. For å unngå en situasjon der kvinner unødige bekymres må en sørge for at legen utleverer informasjon som svarer på disse spørsmålene og at budskapet blir forstått av kvinnen.

Prøvesvar skal gis samlet fra patologene til behandlende lege med anbefaling om den aktuelle oppfølging for kvinnen. Ved patologisk svar skal det oppgis hvilke prøver som skal tas videre og når disse skal tas. Det må utarbeides felles standardformuleringer slik at alle laboratoriene rapporterer likt til prøvetakerne. Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft bør være med i utformingen av standard svar. Legen kan da etter en samlet vurdering presentere kvinnen for den videre oppfølging og eventuelle behandling.

Hvis det blir aktuelt å ta i bruk selvtest (selvprøvetakning) må informasjon om denne gjøres tilgjengelig. Mer informasjon finnes på: <http://www.kreftregisteret.no/livmorhals>[99]

Figur 13: implementering av HPV-test i 4 fylker



### 3.5. Informasjon til laboratoriene

Deltakende laboratorier er etablerte organisasjoner og omfatter et begrenset antall personer, de fleste med spesialisert fagbakgrunn. Ved å bruke interne og eksterne kommunikasjonskanaler/fora til informasjonsformidling, vil en målrettet kunne nå eget personell med felles informasjon og kunne diskutere og løse problemstillinger som oppstår i forberedelse og implementering av primær HPV-testing. Implementeringen vil mest angå screenere, de som analyserer HPV-tester og leger som driver med cytologi, men også merkantilt personell. Også histologibesvarelser av cervixprøver vil påvirkes, ettersom disse prøvene kan besvares av enhver patolog og erfarne leger i spesialisering (LIS) i avdelingen. De ulike screeningalgoritmene må derfor være allment kjent og videre oppfølging/anbefalinger, forventes gitt. Ledende personell i laboratoriene vil ha en nøkkelrolle for gjennomføringen, og bør bidra til å spre informasjon til relevante aktører.

Når beslutning om oppstart foreligger må en raskt gå i gang med å planlegge og legge til rette for nye rutiner og prosedyrer, samt kjøreregler for tvilstilfeller og eksklusjon. Etablering av trygg prosesskontroll er særlig viktig, spesielt ved innregistrering og randomisering av tilsendte væskebaserte prøver. Anskaffelser av eventuelt nytt utstyr og innkjøring av dette må prioriteres.

Distribusjon av HPV-basert algoritme med implikasjoner og mest mulig standardisering foreslås, selv om individuelle vurderinger og anbefalinger basert på funn og pasienthistorikk også vil måtte gjøres av besvarende patolog.

Ikke-deltakende laboratorier skal også ha kjennskap til implementeringen.



#### 4. KONKLUSJON

Resultater fra en rekke studier tyder på at tiden er moden til å forandre/modernisere masseundersøkelsesprogrammet mot livmorhalskreftscreening i Norge. Som følge av Gruppe II anbefalinger skal Helsedirektoratet forandre livmorhalskreftscreening i Norge, slik at kvinner i alderen 25-33 år følger dagens program med celleprøvetakning hvert tredje år og kvinner i alderen 34-69 år skal screenes for hrHPV. De som tester negativt gjentar den samme screeningprøve om fem år, og de med positiv screeningresultat blir umiddelbart undersøkt for samtidige celleforandringer. Dette ansees som et paradigmeskifte i screening hvor celleprøver kun anvendes hos de som har forutsetninger for at livmorhalskreft oppstår. Anbefalingen er basert på resultater fra kliniske randomiserte studier om bruk av hrHPV-test i screening, observasjonsstudier og matematiske modelleringsstudier sett i lys av det norske livmorhalskreftscreeningprogrammet. Ny screening basert på HPV-testing med fem års intervall vil eliminere om lag 30 % av celleprøvene og sparer samfunnet for 20 millioner kroner årlig. Sett fra den enkeltes perspektiv får kvinner med positiv HPV-test umiddelbart svar på om de finns celleforandringer som kan føre til raskere avklaring for den enkelte kvinne. Kvinner med negativ test tar færre screeningundersøkelse i løpet av livet.

Et viktig moment for Gruppe II har vært at omlegging av screeningen ikke skal redusere den nåværende kreftforebyggende effekten, men isteden fører til mer effektiv kreftforebygning. Forventningene er realistiske blant annet fordi screening med celleprøver nå blir forbeholdt gruppen av kvinner som har positiv HPV-test. I tillegg, blir informasjonen om HPV og omlegging av screeningen tilgjengelig både for helsepersonell og i befolkning. Den generelt økte kunnskapen om HPV og den økte bevissthet om screening kan dermed føre til bedre forståelse av og oppslutning til Programmet.

Et viktig aspekt ved omlegging er å forsikre at endringene i rutinedrift innføres gradvis, under systematisk kontroll og overvåking. Dette vil gjelde hele landet, ikke bare i prøvefylkene. Slik gradvis innføring vil kunne avdekke de utfordringene som kliniske randomiserte studier ikke har fanget opp. Som regel vil effekten av ny metode være lavere når den blir implementert i rutinedrift. Blant annet krever ny screening en betydelig omlegging av kompetanse hos helsepersonell. En gradvis overgang til ny metode gir mulighet å adaptere nye metoder under kontroll slik at den total effekten av screening opprettholdes under omleggingsprosessen.

Evaluering av den forventede effekten av HPV- basert screening i Norge står sentralt i prosjektet. Innføring av den nye rutine må skape forutsetning til en framtidig sammenlikning med nåværende metode. Basert på pseudo-randomisering lages sammenliknbare grupper hvor 50 % får HPV - og 50 % får celleprøvebasert - screening og følger de respektive anbefalinger. Gruppe II foreslår innføringen innledningsvis i fire fylker, Rogaland, Hordaland, Nord - og Sør-Trøndelag. Om to år kan man se komparativt på forekomst av behandlingstrengende celleforandringer og viktige prosessindikatorer. Likevel er målet å vise at HPV-screening har tilsvarende eller bedre effekt på reduksjon av livmorhalskrefttilfeller. Dette kan gjøres ved en komparativ evaluering av antall krefttilfeller som oppstår blant kvinner uten kreft etter første screeningrunde. Dette kan foretas tidligst etter at HPV-gruppen har hatt sin andre screeningprøve, i 2024. Sannsynligvis ville dette ta lengre tid hvis prosjektet forblir begrenset i disse fire fylker med begrenset antall av forventede krefttilfeller. Å utvide prosjektet til flere fylker vil bidra til at den endelige evalueringen kan utføres tidligere.

Prosjektet skal også kartlegge prosessindikatorer for å kunne kvantifisere både fordeler og ulemper ved screeningen. Til sammen forventer vi at HPV-basert screening sammenliknet med celleprøve-basert screening er et bedre helsetilbud med økt sikkerhet for den enkelte kvinne.

## REFERANSELISTE

1. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;**340**:c1804.
2. Bulkmand NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;**370**(9601):1764-72.
3. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;**10**(7):672-82.
4. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;**101**(23):1612-23.
5. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;**357**(16):1589-97.
6. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;**11**(3):249-57.
7. Kitchener HC, Denton K, Soldan K, et al. Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ* 2013;**347**:f4781.
8. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;**30** **Suppl 5**:F88-99.
9. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;**121**(3):621-32.
10. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2013.
11. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;**22**(12):2675-86.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;**127**(12):2893-917.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;**189**(1):12-9.
14. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**(9):690-8.
15. Lie AK. [Human papillomavirus as a risk factor in carcinogenesis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;**120**(23):2771-6.

16. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;**55**(4):244-65.
17. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Cmaj* 2001;**164**(7):1017-25.
18. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;**370**(9590):890-907.
19. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;**348**(6):518-27.
20. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009;**4**:8.
21. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;**10**(4):321-2.
22. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;**11**(11):1048-56.
23. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013;**63**(1):57-81.
24. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**(5):325-39.
25. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;**354**(25):2645-54.
26. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**(7):453-9.
27. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**(5):315-24.
28. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;**20**(4):699-707.
29. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;**2**(5):342-50.
30. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;**30** **Suppl 5**:F24-33.
31. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;**12**(2):186-92.

32. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;**9**(5):425-34.
33. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;**110**(5):525-41.
34. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;**7**(1):11-22.
35. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;**353**(20):2101-4.
36. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;**13**(6):607-15.
37. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;**30 Suppl 5**:F12-23.
38. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;**24 Suppl 3**:S3/11-25.
39. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;**125**(2):362-6.
40. Nichols AC, Palma DA, Dhaliwal SS, et al. The epidemic of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in a Canadian population. *Current oncology* 2013;**20**(4):212-9.
41. Nygard M, Aagnes B, Bray F, et al. Population-based evidence of increased survival in human papillomavirus-related head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2012.
42. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;**88**(1):63-73.
43. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013;**40**(2):130-5.
44. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;**377**(9783):2085-92.
45. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011;**11**(1):39-44.
46. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2013.
47. Roberts CC, Tadesse AS, Sands J, et al. Detection of HPV in Norwegian cervical biopsy specimens with type-specific PCR and reverse line blot assays. *J Clin Virol* 2006;**36**(4):277-82.

48. Long-term immunogenicity, safety and effectiveness of gardasil® in the nordic countries. 31th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2013; Milano, Italy.
49. Haldorsen T, Skare GB, Steen R, et al. [Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;**128**(6):682-5.
50. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;**9**(2):86-91.
51. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987;**1**(8544):1247-9.
52. Nygard J. Effectiveness of Cervical Cancer Screening. An epidemiological Study Based on Register Data from a Population-Based, Co-ordinated Cervical Cancer Screening Programme. University of Oslo, 2005.
53. Bjorge T. Epidemiological studies of uterine cervical cancer with emphasis on time trends in incidence, survival and mortality, risk factors, prognostic factors and screening. University of Oslo, 1996.
54. Lönnberg S, Skare G. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2009-2011. Oslo: Kreftregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, 2013.
55. Nygard JF, Nygard M, Skare GB, et al. Screening histories of women with CIN 2/3 compared with women diagnosed with invasive cervical cancer: a retrospective analysis of the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program. *Cancer Causes Control* 2005;**16**(4):463-74.
56. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;**14**(3):677-86.
57. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;**100**(5):1035-44.
58. Stigum H, Samuelsen SO, Traeen B. Analysis of first coitus. *Arch Sex Behav* 2010;**39**(4):907-14.
59. Jensen KE, Munk C, Sparen P, et al. Women's sexual behavior. Population-based study among 65,000 women from four Nordic countries before introduction of human papillomavirus vaccination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;**90**(5):459-67.
60. Olesen TB, Jensen KE, Nygard M, et al. Young age at first intercourse and risk-taking behaviours--a study of nearly 65 000 women in four Nordic countries. *Eur J Public Health* 2012;**22**(2):220-4.
61. Peto J, Gilham C, Fletcher O, et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;**364**(9430):249-56.



62. Hristova L, Hakama M. Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncologica* 1997;**36 Suppl 9**:1-60.
63. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;**337**:a1343.
64. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;**345**:e5174.
65. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, et al. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. *Eur J Cancer* 1993;**29A**(5):745-9.
66. Arbyn M, Antoine J, Magi M, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer* 2011;**128**(8):1899-907.
67. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;**81**(24):1879-86.
68. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, et al. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2008;**12**(1):1-7.
69. Katki HA, Wacholder S, Solomon D, et al. Risk estimation for the next generation of prevention programmes for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2009;**10**(11):1022-3.
70. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2012;**62**(3):147-72.
71. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**(5):1095-101.
72. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;**132**(10):810-9.
73. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;**124**(3):516-20.
74. Ronco G, Dillner J, Tunesi S, et al. A pooled analysis of 4 large randomised screening trials: HPV-based screening is more effective than cytological screening in preventing invasive cervical cancer. *International Papillomavirus Conference. Puerto Rico, 2012*:169.
75. Gesundheitswesen IfrQtuWi. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms, 2011.



76. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;**201**(1):1-6.
77. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;**337**:a1754.
78. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**(19):1478-88.
79. Duration of protective effect for HPV-negative women: An up to 14 years follow-up of the Swedescreen primary HPV screening trial. *International Papillomavirus Conference; 2012; Puerto Rico.*
80. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012;**106**(9):1571-8.
81. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;**357**(16):1579-88.
82. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;**13**(1):78-88.
83. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;**7**(7):547-55.
84. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**(11):765-74.
85. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;**341**:c3493.
86. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**(1):46-52.
87. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, et al. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol* 2005;**124**(5):716-21.
88. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, et al. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol* 2004;**122**(2):238-45.
89. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *Jama* 2001;**285**(11):1500-5.

90. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;**360**(14):1385-94.
91. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;**339**:b2569.
92. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd ed. New York: Wiley, 2003.
93. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, et al. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007;**127**(3):335-7.
94. Rebolj M, Lynge E. Incomplete follow-up of positive HPV tests: overview of randomised controlled trials on primary cervical screening. *Br J Cancer* 2010;**103**(3):310-4.
95. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;**208**(3):184 e1-84 e11.
96. Hakama M, Malila N, Dillner J. Randomised health services studies. *Int J Cancer* 2012.
97. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, et al. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *Journal of health psychology* 2010;**15**(2):279-90.
98. Mortensen GL, Adeler AL. [Women's experiences with cell changes]. *Ugeskrift for laeger* 2009;**171**(23):1934-8.
99. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Secondary Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.
100. Kvalitetsmanual. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Quality assurance manual. Cervical cancer screening programme. In: Bjorge T, ed. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2012.