Cervixcancer

Epidemiologi, screening og vaccination

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. december 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
12. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2027

INDEKSERING
DGCG, cervixcancer, screening, vaccination)

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Epidemiologi og screening for cervixcancer 2
HPV vaccination 2
English summary 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Epidemiologi og screening for cervixcancer 5
HPV vaccination 8
4. Referencer 12
5. Metode 14
6. Monitorering 15
7. Bilag 16
8. Om denne kliniske retningslinje 17

1. Anbefalinger (Quick guide)

Epidemiologi og screening for cervixcancer

1. **Danske kvinder bør anbefales deltagelse i screeningsprogram for cervixcancer (B)**

HPV vaccination

2. **HPV-vaccination anbefales til alle børn i det danske vaccinationsprogram (A)**
3. **HPV-vaccination kan anbefales til kvinder op til 26-års alderen (A)**
4. **HPV-vaccination anbefales ikke som standard til kvinder > 26 år (A)**
5. **HPV-vaccine anbefales ikke efter behandling for cervixcancer (D)**

English summary

The age-standardized incidence rate of cervical cancer in Denmark is 10/100.000 with incidence peaks around the age of 30-45 and >70 years. During the next 20-30 years it is expected that the incidence peak in the elderly women will drop due to the effect of screening and a drop in the younger group is also expected due to the effect of HPV vaccination in the next generations. The incidence of cervical cancer has dropped dramatically since the introduction of screening in the mid 60's. Despite a comparatively high adherence to the Danish screening program for cervical cancer, it has been shown that 45% of cervical cancer cases in the screening population are diagnosed in women who did not adhere to the screening program.

In Denmark women are offered cervical cancer screening from the age of 23 until the age of 64. A differentiated age-dependent screening program has been introduced recently, now implementing differentiated HPV-testing in women aged 30-59 years. There is level 2a evidence that the Danish Screening program for cervical cancer is associated with a reduced incidence of cervical cancer and a reduced life-time risk of dying from cervical cancer.

In Denmark, children (girls and boys) are offered prophylactic 9-valent HPV vaccine at the age of 12. There is level 1 evidence of a significant effect of the HPV vaccine on HPV-related outcomes: HPV infection, CIN2+, and condylomas. There is level 2 evidence that the HPV vaccine prevent cervical cancer and some non-cervical HPV -related cancers. The effect of the HPV vaccine is strongest in girls and women who are vaccinated before their sexual debut or who are tested negative for the hrHPV types 16/18.

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler epidemiologi, screening og vaccination for cervixcancer. I Danmark diagnosticeres der cirka 350-400 nye tilfælde af cervixcancer om året og cirka 100 kvinder dør årligt af cervixcancer. Til sammenligning var der i 1960'erne mere end 900 nye tilfælde af cervixcancer årligt i Danmark. Incidensen har været støt faldende siden indførelsen af systematisk screening og forventes at falde yderligere gennem de næste 10-20 år i takt med at effekten af screening slår igennem på den ældre generation og med effekten af HPV vaccinationsprogrammet på den yngre generation.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Indenfor de seneste 5-10 år er der sket store ændringer indenfor screening og vaccination for cervixcancer. Retningslinjen er således relevant mhp opdatering i nye tiltag for at sikre ensartet fortolkning af evidens samt information og anbefalinger til patienter.

Patientgruppe

Alle patienter med cervixcancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er dog offentlig tilgængelig og kan fungere oplysende overfor kvinder, der ønsker opdateret information om epidemiologi, screening og vaccination for cervixcancer.

3. Grundlag

Epidemiologi og screening for cervixcancer

1. Danske kvinder bør anbefales deltagelse i screeningsprogram for cervixcancer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Den epidemiologiske gennemgang er ikke baseret på PICO spørgsmål. De relevante tal for incidens og død er søgt i relevante registre. De danske tal på området er nøje gennemgået af en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen i forbindelse med skriveprocessen for anbefalinger om screening for livmoderhalskræft, hvorfor denne er refereret (1). Relevante populationsbaserede danske registerstudier er medtaget til at beskrive og fortolke på incidens og aldersfordeling, samt overlevelse (LOE 2c).

For viden om HPV som ætiologisk faktor er anvendt opdaterede fact-sheets fra WHO publikationer.

Sundhedsstyrelsen har primo 2021 publiceret et baggrundsnotat som opfølgning på publikation fra 2018 om screening for livmoderhalskræft. Man gennemgår systematisk evidensgrundlaget for effekten af screeningsprogrammet som baggrund for en delvis indførelse af HPV-test som primær screeningstest. De inkluderede videnskabelige studier er fundet ved tre litteratursøgninger, foretaget primo juli 2020. I baggrundsnotatet gennemgås litteraturgrundlaget meget nøje og er derfor ikke gentaget i nærværende retningslinje (2).

Evidensgrundlaget er følgende: data fra danske sundhedsregistre, danske observationelle studier (3-10), en systematisk oversigtsartikel på baggrund af udenlandske, primært observationelle studier og monitoreringsdata fra det danske screeningsprogram (11).

Epidemiologi

Cervixcancer forekommer i alle aldre men er dog sjælden før 25-års alderen. I perioden 2006-2015 fik gennemsnitlig 375 kvinder cervixcancer i Danmark og i samme periode døde 104 kvinder årligt af cervixcancer (12, 13).

Den aldersstandardiserede incidensrate af cervixcancer i Danmark er 10/100.000/år. Incidensen af livmoderhalskræft i Danmark er højst hos kvinder i 30-45 års alderen og hos kvinder >70 år. Incidensen af cervixcancer har været støt faldende siden indførelsen af screeningsprogrammet for cervixcancer. I fremtiden forventes yderligere fald i incidencen når effekten af HPV-vaccination slår igennem.

Oftest vises kurver over incidens af livmoderhalskræft med disse to incidenstoppe (14). Hvis der tages højde for de kvinder, der tidligere er hysterektomeret er incidensen af cervixcancer højest blandt ældre kvinder. Dette er dog næppe et udtryk for sygdommens naturhistorie, men med stor sandsynlighed et udtryk for, at de kvinder, som i dag er i de ældre aldersgrupper, tilhører fødselsårgange, som har haft en høj incidens af livmoderhalskræft livet igennem og ikke har været screenet i samme omfang som de senere fødselsårgange. Disse ældre kvinder har heller ikke fået HPV test som check-out som sidste screeningsprøve i modsætning til i dag. Det er uklart hvordan incidenstoppen kommer til at se ud i fremtiden idet der hos de yngre, og siden på de ældre, vil ses en effekt af HPV vaccinationsprogrammet.

Cirka halvdelen af kvinder med livmoderhalskræft i Danmark diagnosticeres i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft og er ofte symptomfri. Næsten halvdelen (45%) af kvinder, der får påvist livmoderhalskræft i

Danmark er < 45 år. Blandt kvinder i screeningsalderen forekommer 45% af kræft-tilfældene blandt de kvinder, der ikke har taget imod tilbud om screening (4, 15). Cirka halvdelen af de kvinder, der diagnosticeres med livmoderhalskræft i Danmark, har symptomer eller patologiske fund på livmoderhalsen

Mindst 99% af alle tilfælde af livmoderhalskræft forekommer blandt kvinder med persisterende infektion med høj-risiko HPV. Livstidsrisikoen for at få en HPV-infektion er ca 80%. I langt de fleste tilfælde (ca. 90%) forsvinder infektionen igen inden for 6-24 måneder, men hos nogle kvinder persisterer den (16).

HPV findes i ca. 200 forskellige genotyper, hvoraf 40 kan inficere anogenitalregionen. Tretten genotyper anses for at være onkogene og betegnes høj-risiko-typer(hr-HPV). To genotyper, 16 og 18, er tilsammen skyld i omkring 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde (17). Syv af de onkogene HPV-typer (16/18/31/33/45/52 og 58) antages at være årsag til 90% af cervixcancer-tilfælde.

I de sjældne tilfælde, hvor der ikke påvises HPV-infektion ved livmoderhalskræft, har undersøgelser vist, at det oftest skyldes at det rent teknisk ikke var muligt at påvise virus ved laboratorieundersøgelse, eller at kræften ikke udgik fra livmoderhalsens celler. Sygdomsudviklingen fra smitte med hrHPV til cervikal intraepithelial neoplasi (CIN) til cancer tager oftest mange år (15-20 år) hos kvinder med normalt immunforsvar
Hidtil har stadieinddeling af cervixcancer været rent klinisk ved GU i GA suppleret med patologi. Årsagen hertil var, at man i 3. verdens lande ikke havde avanceret billeddiagnostik samt kirurgiske og onkologiske færdigheder til kirurgisk/onkologisk kurativ behandling og stadieinddeling tilgængelig. Man har derfor, indtil 2018, fastlagt stadiet af cervixcancer ud fra en klinisk undersøgelse og histologi fra primær tumor samt evt. biopsi fra synlige/palpable fjernmetastaser. Stadiet blev ikke ændret selv ved fund af fx lymfeknudemetastaser eller udvækst i parametriet ved endelig histologi efter operation.

I 2018 publicerede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) en ny stadieinddeling, som i højere grad svarer til, hvad der er gældende for alle øvrige kræftformer (18-20). Der henvises til retningslinie om Udredning og stadieinddeling af cervixcancere for yderligere detaljer

Der foreligger ikke overlevelsesdata med relation til FIGO 2018 stadieinddeling. Dette vil tage flere år at tilvejebringe, men vil formentlig på sigt give et betydeligt mere retvisende billede af overlevelse efter cervixcancer. De aktuelle overlevelsesdata for fx stadium IB, indeholder 10-20% af patienter med lymfeknudemetastaser, som i FIGO 2009 havde stadium IB sygdom men i FIGO 2018 allokeres til stadium IIIC. De første retrospektive studier er dog nu publiceret, der viser bedre overlevelse for disse patienter, som fx allokeres til stadium IIIC pga. en enkelt mikrometastase i bækkenet end pt med udbredt sygdom i bækkenet, som har stadium IIIB. FIGO 2018 forventes således ikke helt at afspejle den ønskede prognose.

Et nyligt dansk studie har vurderet overlevelse blandt alle patienter med stadium IA2 og IB sygdom opereret siden 2005. Her fandtes en 5 års cancer-specifik overlevelse på ca 95% og en generel overlevelse på 92-94% (21). En del af disse patienter ville dog i dag allokeres til stadium IA iht FIGO 2018 og en del ville også allokeres til stadium IIIC. I et nyligt publiceret dansk databasebaseret studie har man allokeret alle patienter diagnosticeret med cervixcancer i Danmark siden 2005 til FIGO 2018 (22). Lidt overraskende ses ingen væsentlig ændring af overlevelsen for patienter med stadium IB (FIGO 2018) i forhold til overlevelsen stadium IB FIGO 2009. Dette skyldes dog højst sandsynligt, at en stor del af disse patienter ikke har fået foretaget sentinel node mapping og således ikke har fået diagnosticeret mikrometastaser. Gruppen af patienter, nu allokeret til FIGO 2018 stadium IB i det pågældende studie, indeholder således en del patienter med stadium IIIC.
I u-justerede overlevelsesanalyser fra DGCD årsrapport 2021/2022 (endnu ikke publiceret) ses en 5-års overlevelse for stadium IA: 98% og for stadium IB-IIA1: 92% på landsplan.

Det er således vanskeligt at angive korrekte overlevelsesdata for tidlig cervixcancer, men overordnet kan det konkluderes at overlevelsen for tidlig cervixcancer er overordentlig høj; og forventeligt højere i fremtiden, hvor patienter med lymfeknudemetastaser helt er frasorteret analyserne.

For patienter med lokal avanceret cervixcancer foreligger der ikke opdaterede danske overlevelsestal. I et studie fra 2016 med dansk deltagelse opgives lokal kontrolrate (dvs ingen recidiv sv.t. det bestrålede område i bækkenet) og 5-års overlevelse. Her findes 5-års lokal kontrolrate på hhv 98%, 91% og 75% for patienter med henholdsvis stadium IB, IIB og IIIB (FIGO 2009). Endvidere fandtes 5-års general overlevelse på hhv 83%, 70% og 42% for patienter med stadium IB, IIB og IIIB (23).
I u-justerede overlevelsesanalyser fra DGCD årsrapport 2021/22 ses en 5-års overlevelse for stadium IIA2-III: 67% på landsplan.

For patienter med stadium IVB er der ikke et kurativt intenderet behandlingstilbud. Der foreligger ikke opdaterede overlevelsesdata på denne patientgruppe. Kemoterapi kan være livsforlængende. Overlevelsen vil være afhængig af sygdomsbyrden og tidligere behandling. Den estimerede 5-års overlevelse angives i litteraturen at være ca 10% og dette er også hvad der angives i ujusterede analyser fra Dansk Gynækologisk Cancer Database.

Screening for cervixcancer

Screening for livmoderhalskræft indførtes i Danmark i en række kommuner og amter fra 1960'erne og der findes i dag et landsdækkende screeningsprogram omfattende alle kvinder mellem 23 og 64 år. Anbefalingerne er senest opdateret i 2018 og i 2021 yderligere uddybet med et baggrundsnotat, der redegør for evidensen bag effekten af screeningsprogrammet (1, 2).

Der foreligger ingen større randomiserede studier, der har undersøgt effekten af indførelsen af screening for cervixcancer. De følgende estimater er derfor behæftet med en vis usikkerhed (LOE 2a-2b). Sammenfattende estimeres effekten af det danske screeningsprogram at være associeret med et fald i forekomsten af cervixcancer på 68-71%. Livstidsrisikoen for danske kvinder estimeres til at være faldet fra 3.5% til 1% sv.t. et relativt fald på 71%. Den aldersstandardiserede dødelighed for cervixcancer er faldet fra 11/100.000 før indførelse af screening til 3/100.000 i 2002 sv.t. en risikoreduktion på 73%. Livstidsrisikoen for at dø af cervixcancer for en dansk kvinde er faldet fra 1.5/100.000 før indførelse af screening til 0.3/100.000 sv.t. en risikoreduktion på 80%. Dette skyldes formentlig en kombination af forebyggede kræfttilfælde og diagnostik af cancer i tidligt stadium som følge af screeningsprogrammet men også bedre behandlingsmuligheder uafhængigt af screeningsprogrammet.

Af danske kvinder, der deltager i screeningsprogrammet, vil ca. 17% opereres for svære celleforandringer på et tidspunkt i livet. Det estimeres at 5-8 kvinder opereres med keglesnit for svære celleforandringer for hvert kræfttilfælde, som forebygges som følge af screeningen.

På baggrund af den tilgængelige evidens anbefalede SST i 2018, at man i regionerne indførte HPV-test på en måde, der gav mulighed for sammenligning med den hidtil anvendte cervixcytologiske test. Pr. 1.1.2021 indførtes således differentieret implementering af HPV-test i screeningsprogrammet, som anført nedenfor:

Kvinder i alderen 23-29 år:

- Tilbydes celle-baseret screening hver 3. år
- Kvinder i denne aldersgruppe har høj forekomst af forbigående HPV-infektion. Screening med hrHPV vil derfor medføre unødig opfølgning / overbehandling

Kvinder i alderen 30-59 år og ulige fødselsdato Tilbydes HPV baseret screening hver 5. år.

- Findes der HPV i prøven, undersøges den også for celleforandringer

Kvinder i alderen *30-49 og lige* fødselsdato:

- Tilbydes cellebaseret screening hver 3. år*

Kvinder i alderen *50-59 år og lige* fødselsdato

- Tilbydes cellebaseret screening hver 5. år*

Kvinder i alderen *60-64 år*:

- Tilbydes HPV baseret screening hver 5. år

*Ved atypisk pladeepitel (ASCUS) eller lette celleforandringer (LSIL) udføres yderligere triagering med HPV-test.

Patientværdier og – præferencer

Deltagelse i det danske screeningsprogram for cervixcancer er frivilligt og skal betragtes som et tilbud til den enkelte kvinde. Ved screening vil der forekomme både falsk negative og falsk positive svar. Falsk negative svar kan give anledning til falsk tryghed mens falsk positive svar kan give anledning til bekymring og unødvendige ekstra undersøgelser. Det bemærkes dog, at blandt kvinder i screeningsalderen forekommer 45% af cervixcancer-tilfælde blandt de kvinder, der ikke har taget imod tilbud om screening.

Rationale

Som anført foreligger der ingen større randomiserede undersøgelser om effekten af det danske screeningsprogram for cervixcancer. Der foreligger imidlertid mange og store velgennemførte danske kohorteundersøgelser, der alle peger i samme retning omkring effektiv forebyggelse og nedsat risiko for at dø af cervixcancer som en effekt af screeningsprogrammet.

Dansk kvalitetsdatabase for livmoderhalskræftscreening udfører årligt audit på i alt 11 indikatorer, herunder bl.a. andel af kvinder i alderen 23-64 år der har deltaget i screeningsprogrammet, andel af uegnede prøver, andel med svære cytologiske forandringer, der ikke er blevet fulgt op, antal nye tilfælde med cervixcancer (24).

Bemærkninger og overvejelser

Ikke anført.

HPV vaccination

2. HPV-vaccination anbefales til alle børn i det danske vaccinationsprogram (A)

3. HPV-vaccination kan anbefales til kvinder op til 26-års alderen (A)

4. HPV-vaccination anbefales ikke som standard til kvinder > 26 år (A)

5. HPV-vaccine anbefales ikke efter behandling for cervixcancer (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen om HPV-vaccination er yderst omfangsrig. Det er i denne gennemgang valgt at fokusere på 4 nylige opdaterede reviews og metaaanlyser samt et større registerbaseret svensk studie; 1 Cochrane review fra 2019, der har vurderet litteraturen vedrørende HPV vaccinations profylaktiske effekt på cervixcancer og cervix prækankroser) (LOE 1a), 1 meta-analyse fra 2019 publiceret i The Lancet, der har vurderet alle populationsbaserede studier om HPV vaccinations effekt på alle HPV relatede outcomes og som har inkluderet data på ca 60 mio individer (LOE 1a), samt et nyligt publiceret amerikansk studie der vurderer effekt og cost-effectiveness ved at udvide det aktuelle vaccinationsprogram til at inkludere kvinder og mænd op til 45 års alderen (LOE2c) (25-27). Endelig inkluderes en nyligt publiceret større svensk registerstudie der har evalueret effekt af HPV vaccination på forekomst af cervixcancer (LOE 2c) men primære outcome kan ikke vurderes pga behov for lang 10-20 års follow up.

Der foreligger ingen studier der har evalueret effekten af HPV-vaccination på recidiv af cervixcancer. Man har i flere cohortestudier undersøgt effekten af HPV-vaccination på recidiv/persisterende CIN ved konisation for CIN (cervikal intrapithelial neoplasi). Der er udført flere metaanalyser på området men disse er problematiske idet man har poolet data for kvinder der var HPV-vaccineret både før og efter konisation. I et nyligt dansk registerstudie kunne der ikke påvises signifikant effekt af HPV-vaccination på forekomst af CIN2+ efter vaccination (28). I et nyligt publiceret systematisk review og metaanalyse inkluderes 8 studier, der primært inkluderer observationelle studier, men også det danske registerbaserede studie. Metaanalysen har til formål at afdække effekt ved HPV-vaccination efter konus. I u-justerede analyser indikeres en mulig effekt men i justerede analyser er der ingen effekt (29). Alle studierne er behæftet med høj grad af bias.

Langt hovedparten (>99%) af alle tilfælde med cervixcancer forekommer blandt kvinder med HPV-infektion. I de sjældne tilfælde hvor der ikke påvises HPV infektion ved cervixcancer skyldes det enten, at det rent teknisk ikke var muligt at påvise virus ved laboratorieundersøgelse, eller at kræften ikke udgik fra livmoderhalsens celler. Det er primært de onkogene HPV-typer; højrisiko (hr)HPV-typer, der fører til CIN2/3 og cancer. To genotyper, HPV 16/18 er tilsammen årsag til 70% af alle cervixcancer-tilfælde. Den ni-valente Gardasil 9 HPV-vaccine, der i dag anvendes i det danske børnevaccinationsprogram, dækker syv onkogene HPV-typer (16/18/31/33/45/52 og 58) og to lav-risiko HPV typer (6 og 11) og antages at kunne forebygge ca. 90% af cervixcancer-tilfælde.

Hovedkonklusionerne fra Cochrane reviewet (Arbyn M et al 2018) er:
Der er høj evidens for at HPV-vaccination forebygger CIN2+ hos børn og unge kvinder op til 26-års alderen. Effekten er størst for de forandringer, der er forårsaget af HPV 16/18 og størst hos individer, der er negative for hrHPV på vaccinationstidspunktet (LOE 1a).

Der er moderat evidens for, at HPV-vaccination nedsætter forekomst af CIN2+ hos kvinder op til 45 års-alderen, som på vaccinationstidspunktet er negative for HPV16/18 (LOE 2a) (30).

Metaanalysen (Drolet M et al 2019) har vurderet alle HPV relatede outcomes indenfor de første 5-9 år efter indførelsen af HPV-vaccination. I alt 65 studier vurderes at kunne indgå i metaanalysen heraf 23 med HPV-infektion som primært outcome og 13 studier med CIN2+ som primært outcome (26).

Hovedresultaterne er at:

- Efter 5-8 års start på HPV-vaccination er prævalensen af HPV infektion med HPV type 16/18 faldet med 83% hos de 13-19 årige og med 66% hos de 20-24 årige.
- Efter 5-9 års start på HPV-vaccination er forekomsten af CIN2+ faldet med 51% blandt screenede piger i 15-19 års alderen og med 31% hos kvinder i 20-24 års alderen.

Det nyligt publicerede amerikanske studie (Laprise JF et al 2020) bygger primært på amerikanske registerdata. Man har appliceret en simuleret prediktionsmodel og matematisk modeleret data på individniveau for på populationsniveau at vurdere effekten og cost-effectiveness af at udvide det amerikanske HPV vaccinationsprogram til kvinder i alderen 27-45 år (27)

Hovedresultaterne for effekt af det aktuelle amerikanske HPV børnevaccinationsprogram, der inkluderer catch-up program for kvinder up til 26 år, indenfor de næste 100 år i USA er:

- Forekomsten af CIN2/3 reduceres med 80%, sv.t. 13 mio tilfælde med CIN2/3
- Forekomsten af cervixcancer reduceres med 59%, sv.t. 653.000 tilfælde af cervixcancer
- Forekomsten af non-cervical HPV relateret cancer reduceres med 39%, sv.t. 769.000 tilfælde
- Dette er cost-effektivt men med størst potentiale for effekt ved høj vaccine-tilslutning.
- Udvidelse af vaccinationsprogrammet til 45 år for kvinder (og mænd) reducerer kun HPV-associeret sygdom minimalt og er ikke cost-effektivt

I det nyligt publicerede registerbaserede svenske studie (Lei J et al 2020) har man inkluderet data fra godt 1.6 mio svenske pige og kvinder i alderen 10-30 år fra 2006-2017 (31). Alle er fulgt til deres 31-års fødselsdag. Man har estimeret effekten af den quadrivalente HPV-vaccination på incidencen af cervixcancer. Man fandt 47 cases af cervixcancer per 100.000 i den vaccinerede gruppe mod 94 cases/100.000 i den uvaccinerede gruppe. Efter fuld justering var hovedfundet en signifikant nedsat incidensrate ratio for cervixcancer på 0,12 [95% CI 0.00-0.34] blandt piger vaccineret før deres 17. år og ligeledes en signifikant nedsat incidensrate ratio på 0.47 [95% CI 0.27-0.75] blandt kvinder, der var vaccineret i alderen 17-30 år.

I et nyligt nordisk 14 års follow-up studie efter 4-valent HPV vaccination i alderen 16-23 år ses varig immunitet op til 12 år med indikation af samme immunitet minimum 14 år (32).

Sammenfattende er der høj evidens for både effekt og cost-effektiveness af HPV-vaccination af børn og unge kvinder op til 26-års alderen på både HPV infektion, forekomst af CIN2+ og cancer. Effekten er størst hos piger og kvinder, der er påvist negative for HPV 16/18 og det er derfor absolut det mest rationelle at vaccinere inden seksuel debut.

Patientværdier og – præferencer

Tilslutningen til det danske børnevaccinationsprogram har gennem tiderne været relativ høj. Således var tilslutningen til HPV-vaccination også høj de første mange år. I 2015 bragte TV2 en dokumentar ”de vaccinerede piger” hvor HPV-vaccinen blev sat i forbindelse med en række uforklarlige neurologiske symptomer og lidelser. Dette affødte voldsom debat på de sociale medier og affødte over de efterfølgende to år en stort fald i HVP vaccinationstilslutningen. Sundhedsstyrelsen indledte sammen med Lægemiddelstyrelsen og Kræftens bekæmpelse en større informationskampagne og Statens Serum institut gennemførte et større registerstudie på 1.4 mio danske piger og kvinder, der viste, at der ikke var sammenhæng mellem HPV-vaccine og de anførte neurologiske symptomer. I dag er vaccinetilslutningen

næsten på niveau med før kampagnen, men der vil stadig være skeptiske, der undlader at vaccinere sine børn.

Rationale

Evidensen for effekt af HPV-vaccine hos børn og unge er velunderbygget med relation til forekomst af HPV-relaterede sygdom. Det er væsentligt at fastholde, at effekten er størst hos individer, der ikke tidligere har haft en hrHPV infektion. Det nyligt publicerede amerikanske studie om effekt og cost-effectiveness sætter netop dette i perspektiv og understreger at populationsbaseret HPV-vaccination hos ældre kvinder, hvor forekomsten af HPV er lav, ikke er cost-effektivt.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Screening af livmoderhalskræft - Anbefalinger 2018.
2. Sundhedsstyrelsen. Baggrundsnotat - Sundhedsstyrelsens informationsmateriale om livmoderhalskræftscreening. 2018.
3. Bchtawi AKS, S.; Schledermann, D.; Christensen, R. P.; Jochumsen, K. . Screening history and FIGO-stages among Danish women with cervical cancer in 2012-2014: a register-based study. . Scientific Reports. 2019.
4. Dugue PA, Lynge E, Bjerregaard B, Rebolj M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. Prev Med. 2012;54(3-4):266-9.
5. Dugue PA, Lynge E, Rebolj M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. Int J Cancer. 2014;134(11):2674-82.
6. Hammer A, Soegaard V, Maimburg RD, Blaakaer J. Cervical cancer screening history prior to a diagnosis of cervical cancer in Danish women aged 60 years and older-A national cohort study. Cancer Med. 2019;8(1):418-27.
7. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. Gynecol Oncol. 2011;120(1):68-72.
8. Lynge E, Andersen B, Christensen J, Ejersbo D, Jochumsen K, Johansen T, et al. Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation. Acta Oncol. 2018;57(3):354-61.
9. Lynge E, Madsen M, Engholm G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. Cancer Res. 1989;49(8):2157-60.
10. Ingemann-Hansen OL, M.; Niemann, I.; Dinesen, J.; Baandrup, U.; Svanholm, H.; Petersen, L. K. Screening history of women with cervical cancer: a 6-year study in Aarhus, Denmark. . British Journal of Cancer. 2008.
11. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013;2:35.
12. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisteret. . 2017.
13. Sundhedsdatastyrelsen. Dødsårsagsregistret. 2017.
14. Hammer A, Kahlert J, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates in Denmark during 2002-2015: A registry-based cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(8):1063-9.
15. Lynge E, Rygaard C, Baillet MV, Dugue PA, Sander BB, Bonde J, et al. Cervical cancer screening at crossroads. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2014;122(8):667-73.
16. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer -Fact sheet. 2016.
17. WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice, 2nded. . 2014.
18. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:22-36.
19. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-35.

20. Corrigendum. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. Int J Gynaecol Obstet. 2019;147(2):279-80.
21. Jensen PT, Schnack TH, Froding LP, Bjorn SF, Lajer H, Markauskas A, et al. Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer - A population-based study. Eur J Cancer. 2020;128:47-56.
22. Mohamud A, Hogdall C, Schnack T. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022;165(3):506-13.
23. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazeron R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. Radiother Oncol. 2016;120(3):428-33.
24. DKLS. Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftcreening - Årsrapport 2019. 2020.
25. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. Expert Rev Vaccines. 2018;17(12):1085-91.
26. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019;394(10197):497-509.
27. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Benard E, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Ann Intern Med. 2020;172(1):22-9.
28. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. Int J Cancer. 2020;147(3):641-7.
29. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022;101(6):597-607.
30. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD009069.
31. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020;383(14):1340-8.
32. Kjaer SK, Nygard M, Sundstrom K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. EClinicalMedicine. 2020;23:100401.

5. Metode

Litteratursøgning

Områderne screening for cervixcancer og audit er velbeskrevet af arbejdsgrupper der arbejder under RKKP og Sundhedsstyrelsen. Man har derfor i høj grad lænet sig op ad disse nyligt publicerede litteratursøgninger og fortolkninger.
Litteratursøgning på området HPV-vaccination har koncentreret sig om de største metaanalyser og Cochrane-reviews som ligeledes er publiceret indenfor de seneste år. Man har derfor ikke gentaget en systematisk søgning på dette område, men uddraget essensen til anvendelse i nærværende retningslinje.

Litteraturgennemgang

Cervixcancergruppen har gennemgået litteraturen med vægt på metaanalyser og systematiske reviews. Man har refereret og anvendt nyligt publiceret litteratursøgning og fortolkning vedr. det danske screeningsprogram som er udført af arbejdsgruppen bag det såkaldte baggrundsnotat, publiceret på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.
Retningslinien er gennemgået af hele cervixgruppen under DGCG og evidens niveauer samt anbefalinger drøftet og fastsat herefter.

Formulering af anbefalinger

Cervixcancergruppen har formuleret forslag til anbefalingen, der er drøftet i cervixgruppen under DGCG. Man har konsulteret medlemmer af screeningsgruppen (overlæge Kirsten Jochumsen, Odense Universitetshospital og Overlæge Doris Schledermann Odense Universitetshospital) med henblik på drøftelse og evt. justering af anbefalinger. Man har beskrevet afvejninger af positiv og negativ effekt af både screening og HPV-vaccination

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter involveret i udfærdigelsen af nærværende retningslinje.

Høring og godkendelse

Efter drøftelse og evt. justering i cervixcancer gruppen under DGCG, sendes retningslinjen i høring på DGCGs hjemmeside blandt alle medlemmer og/eller andre interessenter. Retningslinjen drøftes og vedtages herefter i DGCGs forretningsudvalg og bestyrelse efter evt. justering.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen anbefalinger der medfører en merudgift

Behov for yderligere forskning

Der afventes studier, der afdækker effekt og cost-effektiveness ved HPV-vaccination efter konisation for CIN på cervix og efter behandling for cervixcancer.

Forfattere og habilitet

(Forperson) Professor, Overlæge PhD, Pernille T. Jensen, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital (ingen interessekonflikt)

Med høring og kommentering i den øvrige cervixgruppe:

- Overlæge Ligita Paskeviciute Froeding, Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Algirdas Markauskas, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Charlotte Søgaard, Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Katrine Fuglsang, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Afdelingslæge Caroline Ewertsen, Radiologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Annika Loft, Nuclearmedicinsk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Malene Hildebrandt, Nuclearmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Jon Asmussen, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Jacob Lindegaard, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Trine Nøttrup, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Overlæge Hanne From, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Overlæge Henrik Roed, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Overlæge Gitte-Bettina Nyvang, Kræftafdelingen, Odense Universitetshospital
- Overlæge Anne Pernille Christiansen, Patologisk afdeling, Rigshospitalet
- Afdelingslæge Nadia Villena, Patologisk afdeling, Aalborg
- Afdelingslæge Jolinda van Heusden, Patologisk afdeling Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Doris Schledermann, Patologisk afdeling, Vejle Sygehus (nu udgået af gruppen)

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Anbefalinger vedr. cervixcancer screening og HPV vaccination monitoreres centralt og ikke under denne DMCG.

7. Bilag

Ingen Bilag

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.