



Det helsevitenskapelige fakultetet

**Innføring av HPV-test i primærscreening av livmorhalskreft for kvinner 34-69 år i Troms og Finnmark: Finner man flere tilfeller av CIN2+ ved bruk av HPV-test enn cytologi?**

**Julie Rasmussen Røe**

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin, MED-3950, juni 2022

Hovedveileder: Sveinung Wergeland Sørbye, Klinisk patologi, UNN

Biveileder: Gunnar Skov Simonsen, Institutt for medisinsk biologi, UiT

## Forord

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om man finner flere behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, ved bruk av HPV-test enn cytologi i primærscreening av livmorhalskreft i Troms og Finnmark.

Fra og med 1. januar 2019 har cytologi hvert tredje år blitt gradvis erstattet av HPV-test hvert femte år, som primærscreeningstest for alle kvinner mellom 34-69 år. I januar 2019 skrev og leverte vi andreårsoppgave på medisinstudiet, og jeg skrev da en litteraturstudie som omhandlet HPV-test versus cytologi i primærscreening av livmorhalskreft. Endringen av livmorhalsprogrammet på UNN skjedde derfor samtidig som dette arbeidet foregikk. På grunn av denne nylige endringen, som både vil affisere meg selv og mange rundt meg i framtiden, hadde jeg et ønske om å fremdeles skrive om det samme temaet når vi skulle bestemme tema for masteroppgave nesten to år senere. Denne gangen ønsket jeg å bruke data fra UNN, etter innføring av HPV-test, for å kunne si noe om effekten av innføring av HPV-test hvert femte år i Livmorhalsprogrammet.

Høsten 2020 tok jeg derfor kontakt med Sveinung Wergeland Sørbye, som er overlege på Klinisk patologi og veiledet meg på andreårsoppgaven, og han har fungert som hovedveileder for masteroppgaven også. Han tok igjen kontakt med Gunnar Skov Simonsen, som er avdelingsoverlege på Avdeling for mikrobiologi og smittevern, og han har fungert som biveileder.

Sammen med Sveinung kom jeg fram til hovedfokus for oppgaven, og problemstillingen har senere blitt ytterligere spisset i samarbeid med Gunnar. Jeg ønsker å takke begge veiledere for et supert samarbeid. Jeg setter stor pris på all veiledning, hjelp til analyse av data, tilbakemeldinger og rask korrespondanse via e-post, som har foregått under arbeidet med denne oppgaven. Begge to har vist stor interesse for veiledningsprosessen og temaet i oppgaven, og det har vært motiverende og til stor hjelp under arbeidet.



**Julie Rasmussen Røe**

Hammerfest 31.05.2022

# Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag .....	4
2	Innledning .....	5
2.1	Humant papillomavirus (HPV) er en nødvendig årsaksfaktor til livmorhalskreft .....	5
2.2	HPV-mediert carcinogenese .....	5
2.3	Patologiske forandringer i cervix uteri .....	6
2.4	Livmorhalskreft i Norge og i verden .....	7
2.5	Hvem får livmorhalsprøver? .....	8
2.6	Cytologi i primærscreening .....	9
2.7	HPV-test i primærscreening .....	9
2.8	Utredningsalgoritme i Livmorhalsprogrammet .....	10
2.9	Implementering av HPV-test som primærscreeningmetode i Troms og Finnmark .	11
3	Materiale og metode .....	14
3.1	SymPathy .....	14
3.2	Datamaterialet .....	14
3.3	Studiepopulasjonen .....	15
3.4	Statistiske metoder .....	15
3.5	Studiedesign .....	15
3.6	Hospitering på Klinisk patologi på UNN Tromsø .....	15
3.7	Godkjenninger .....	15
4	Resultater .....	17
4.1	Primærscreeningprøver i aldersgruppen 34-69 år .....	18
4.2	Funn av CIN2+ .....	18
4.3	Funn av CIN3+ .....	19
4.4	Funn av kreft .....	19
5	Diskusjon .....	20
6	Konklusjon .....	27

7	Referanseliste .....	28
---	----------------------	----

## Tabelliste

Tabell 1: Klassifisering av HPV-typer ut ifra assosiasjon med invasiv kreftutvikling (9). .....	6
Tabell 2: Kategorisering av årsaker til hvorfor livmorhalsprøven er tatt (7). .....	14
Tabell 3: Primærscreeningprøver hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, i Troms og Finnmark, i 2019-2021. ....	18
Tabell 4: Funn av CIN2+ hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark. ....	18
Tabell 5: Funn av CIN3+ hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark. ....	19
Tabell 6: Funn av kreft hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark. ....	19

## Figurliste

Figur 1: Flytskjema for cytologi primærscreening (15). ....	12
Figur 2: Flytskjema for HPV-test i primærscreening (15). ....	13
Figur 3: Flytskjema med oversikt over hvilke prøver som ble inkludert og hvilke som ble ekskludert. Tallene i parentes viser antall CIN2+ i hver gruppe. ....	17

# 1 Sammendrag

**Bakgrunn:** HPV er årsak til over 99 % av alle livmorhalskrefttilfeller. Kvinner i alderen 34-69 år i Troms og Finnmark, har siden 1. januar 2019 blitt randomisert til enten HPV-test hvert femte år (ny metode) eller cytologi hvert tredje år (gammel metode), med endelig mål om fullstendig implementering av HPV-test hvert femte år 1. juli 2021. For å trygt kunne utvide screeningintervallet, har denne oppgaven som formål å undersøke om man finner flere CIN2+ ved bruk av HPV-test enn cytologi i primærscreening av livmorhalskreft i Troms og Finnmark.

**Materiale og metode:** Det var totalt 58 027 kvinner med livmorhalsprøve ved Klinisk patologi på UNN i 2019-2021. Inkludert i studien er kvinner i alderen 34-69 år, som har fått primærscreening med enten HPV-test eller cytologi.

**Resultater:** Det var 30 800 kvinner i alderen 34-69 år med primærscreeningprøver i 2019-2021. Henholdsvis 13 840 og 16 960 kvinner fikk primærscreening med cytologi og HPV-test. Det var totalt 164 tilfeller av CIN2+ ved baseline, henholdsvis 68 og 96 tilfeller blant kvinnene som fikk primær cytologi og HPV-test (risiko 0,49 % vs. 0,57 %). Det var 36 tilfeller av CIN3+, henholdsvis 16 og 20 tilfeller blant kvinner som fikk primær cytologi og HPV-test (risiko 0,12 % vs. 0,12 %). Det var fire tilfeller av kreft, henholdsvis ett og tre blant kvinner som fikk primær cytologi og HPV-test (risiko 0,007 % vs. 0,018 %). Det var små forskjeller i absolutte tall, lik risiko og ingen signifikante forskjeller mellom analysemetodene.

**Konklusjon:** Ved baseline finner man i Troms og Finnmark like mange tilfeller av CIN2+ ved bruk av HPV-test og cytologi i primærscreening. Disse resultatene tilsier at man de tre første årene mest sannsynlig vil forebygge minst like mange tilfeller av kreft som tidligere, men det er usikkert om endringen vil forebygge flere tilfeller på lang sikt når screeningintervallet utvides fra tre til fem år.

## 2 Innledning

### 2.1 Humant papillomavirus (HPV) er en nødvendig årsaksfaktor til livmorhalskreft

Humant papillomavirus (HPV) er et nakent DNA-virus som infiserer slimhinne og hud, og kan forårsake celleproliferasjon (1). Celleproliferasjon kan føre til kreft. HPV er årsak til kreft i både vulva, vagina og cervix hos kvinner, penis hos menn, og anus, munnhule og svelg hos begge kjønn (2). Det er identifisert mer enn 200 HPV-typer, og over 40 av disse kan infisere genitaltraktus hos kvinner (1, 3). HPV smitter hovedsakelig ved seksuell kontakt (1). Hos seksuelt aktive er livstidsrisiko for HPV-infeksjon i cervix opptil 80 % (4). De fleste av disse infeksjonene er asymptomatiske og forbigående, og 90 % vil gå i spontan remisjon i løpet av få år (1, 5). Det er persisterende infeksjon med HPV over mange år, som gir økt risiko for utvikling av høygradige celleforandringer og invasiv kreft (1, 6). HPV er årsak til over 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft, men bare en liten andel av HPV-smittede kvinner vil utvikle kreft (4, 7). HPV er derfor en nødvendig, men ikke tilstrekkelig årsaksfaktor til livmorhalskreft (8). Seksuelt overførbare infeksjoner slik som humant immunsviktvirus (HIV) og *Chlamydia trachomatis*, røyking, mange fødsler og langvarig bruk av p-piller er andre viktige medvirkende faktorer (8).

Ved å studere hvilke HPV-typer som er til stede ved livmorhalskreft, har man sett at enkelte HPV-typer oftere fører til invasiv kreft i livmorhalsen enn andre, og dette gir grunnlag for å klassifisere virusene etter deres potensial for å forårsake invasiv kreft (Tabell 1) (1, 9). Det største og viktigste bidraget til kreftrisikoen skyldes HPV-type 16 og 18, som til sammen står for 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (2, 9). HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 og 68 står for 96 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (9). Av de andre HPV-typene er flere assosiert med kreftutvikling, men betydningen av disse for folkehelsen er ekstremt liten (9).

### 2.2 HPV-mediert carcinogenese

De kreftfremkallende egenskapene til de mest høyrisiko HPV-typene er avhengig av langvarig tilstedeværelse av HPV-DNA i slimhinnen i cervix uteri, og virusets evne til å fremme celleforandringer og endre immunrelaterte reaksjonsveier (9, 10). Virusets onkogene egenskaper skyldes hovedsakelig to gener, E6 og E7, som uttrykker onkogene proteiner som

interfererer med et bredt spekter av proteiner som regulerer cellyklus og tumorsuppressorer (9). E6 og E7 virker sammen ved å endre epitelcellenes respons på DNA-skade og stoppe cellulære apoptiske prosesser (6). E6 angriper primært proteinet p53 og er en potent hemmer av apoptotiske responser i cellene, mens E7 primært angriper pRb, p107 og p130 og sørger for proliferasjon og differensiering (6). Sammen fører E6 og E7 til økt levetid, transformasjon, inhibisjon av apoptose, induksjon av genomisk instabilitet og deregulering av immunresponser (6). På sikt fører dette til utvikling av HPV-induserte celleforandringer og eventuelt utvikling av invasiv kreft (6).

*Tabell 1: Klassifisering av HPV-typer ut ifra assosiasjon med invasiv kreftutvikling (9).*

Risikogruppe	HPV-genotype
Gruppe 1 karsinogener	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Gruppe 2A karsinogener	68
Gruppe 2B karsinogener	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
Fylogenetisk analogi med karsinogene typer	30, 32, 69, 85, 97

### 2.3 Patologiske forandringer i cervix uteri

Cervix uteri forbinder uterus med vagina, og består av ektocervix og endocervix. Ektocervix er den delen av cervix som stikker ut i vagina, og er dekket av plateepitel, mens endocervix utgjør den endocervikale kanalen mellom vagina og uterus, og er dekket av sylinderepitel. Overgangen mellom plateepitel og sylinderepitel i henholdsvis ektocervix og endocervix kalles squamocolumnar junction (SCJ), og opprinnelig ligger denne litt på utsiden av ektocervix. Med tiden får man metaplasi hvor plateepitel erstatter sylinderepitel, og dermed flytter SCJ seg innover og blir liggende mer på innsiden av ektocervix (5). Området mellom gamle SCJ og nye SCJ kalles transformasjonssonen (TZ), og er et viktig område fordi dysplasi forårsaket av HPV-virus oftest oppstår her (5). Man tror at HPV forårsaker infeksjon ved å penetrere gjennom mikrotraumer i epitelet for å nå basalcellene, som er målcellene for infeksjon (6). De fleste tilfeller av livmorhalskreft er plateepitelkarsinomer, som utgjør rundt 80 %, mens adenokarsinomer med utspring fra sylinderepitel utgjør rundt 20 % (7). I denne

oppgaven er det inkludert både plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer. Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler at The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization (LAST-terminologien) brukes for plateepiteldysplasi i cervix og andre nedre urogenitale lokalisasjoner, hos både kvinner og menn, undersøkt med histologi (7). Premaligne forandringer i cervix kalles etter denne terminologien for cervikal intraepitelial neoplasi (CIN), og kan ha ulik alvorlighetsgrad som histologisk graderes CIN1, CIN2, CIN3 eller kreft (11). Det tar vanligvis over ti år fra tidspunkt for primærinfeksjon til utvikling av invasiv kreft, og utviklingen går via disse forstadiene (5).

## **2.4 Livmorhalskreft i Norge og i verden**

De siste tallene fra global kreftovervåking er fra 2020, og viser årlig 604 000 nye tilfeller og 342 000 dødsfall av livmorhalskreft på verdensbasis (8). Det største bidraget til den høye insidensen og mortaliteten finner man i Afrika sør for Sahara, Melanesia, Sør-Amerika og Sørøst-Asia, hvor livmorhalskreft er den vanligste diagnostiserte kreftformen, og ledende årsak til kreftassosiert død (8). Livmorhalskreft rangeres på bakgrunn av dette som den fjerde vanligste kreftformen i verden, både når det gjelder insidens og mortalitet (8). Til tross for dette har insidens og mortalitet gått ned i mesteparten av verden de siste årene (8). Dette skyldes hovedsakelig bedring av sosioøkonomiske levekår, og redusert risiko for langvarig infeksjon med høy-risiko HPV-typer på grunn av bedre hygiene, redusert paritet og redusert prevalens av seksuelt overførbare infeksjoner (8). Ved å iverksette primærforebyggingstiltak som vaksiner og sekundærforebyggingstiltak som screeningprogram, regnes livmorhalskreft nesten å kunne forebygges fullstendig (8). Slik forebygging er godt i gang i Europa, Nord-Amerika og Oseania, men er fortsatt ikke tilstrekkelig implementert i resten av verden (8).

Tall fra Kreftregisteret i Norge viser at det var 328 nye tilfeller og 106 dødsfall av livmorhalskreft i Norge i 2020 (12). Siden tidlig på 1970-tallet har det vært en nedgang i insidensen av livmorhalskreft i Norge, og dette skyldes at man har et organisert screeningprogram for livmorhalskreft slik at forstadier oppdages og behandling starter før de utvikler seg til invasiv kreft (12). I tillegg er HPV-vaksiner innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet, men det forventes ikke at denne vil ha effekt på insidensen av livmorhalskreft før om 15-20 år (12). Siden 2000-tallet har det imidlertid vært observert en tendens til økning av antall nye tilfeller av livmorhalskreft, særlig i aldersgruppen 25-49 år (12, 13). Årsaken til dette er ukjent, men deltakelse i Livmorhalsprogrammet og eksponering for HPV påvirker forekomst av livmorhalskreft (13).



## 2.5 Hvem får livmorhalsprøver?

Det tar flere år å utvikle livmorhalskreft fra tidspunktet for primærinfeksjon. Insidensen av livmorhalskreft øker fra 25-årsalderen med en topp i 35-årsalderen (12).

Livmorhalsprogrammet i Norge har derfor vært organisert slik at kvinner mellom 25 og 69 år anbefales å ta livmorhalsprøve regelmessig hvert tredje år med cytologi som analysemetode (14). Fra og med 1. januar 2019 til og med 1. juli 2021 har cytologi hvert tredje år gradvis blitt erstattet av HPV-test hvert femte år, som primær screeningtest, for alle kvinner mellom 34 og 69 år (14). Endring av screeningmetode har vært gjennomført som en 50/50 randomisering med to armer, en HPV-arm og en cytologi-arm (7, 14). Cytologisk undersøkelse av livmorhalsprøver skal fremdeles være primærscreening for kvinner i aldersgruppen 25-33 år (14). Livmorhalsprøven tas på samme måte fra cervix uavhengig av om kvinnen skal ha HPV-test eller cytologi i primærscreening (14).

I tillegg til primærscreeningprøvene tas det også livmorhalsprøver på grunn av symptomer og funn (7). Symptomer og funn kan være postmenopausale blødninger, postcoitale blødninger, intermenstruelle blødninger, blodig utflod, blødning under graviditet, underlivssmerter, erosjon, mosaikk/punktasjon, kliniske kondylomer og leukoplaki (7). Det er både kvinner i alderen over og under 25 år, som får tatt livmorhalsprøver på klinisk indikasjon.

Livmorhalsprøver tatt på klinisk indikasjon blir undersøkt med både cytologi og HPV-test (ko-testing), uavhengig av om kvinnene i alderen 25-69 år skulle ha cytologi eller HPV-test i primærscreening (7).

Alle kvinner med unormale livmorhalsprøver, enten i form av unormal cytologi eller positiv HPV-test, vil få beskjed om å ta ny livmorhalsprøve som en del av oppfølging (15). Det tas også livmorhalsprøver som en del av oppfølging etter konisering (15). Slik som for livmorhalsprøver tatt på klinisk indikasjon, vil disse bli undersøkt med både cytologi og HPV-test (ko-testing) (7). Det er ikke nødvendig å ta prøver fra vaginaltoppen etter total hysterektomi grunnet benign tilstand, men dersom indikasjonen for total hysterektomi var celleforandringer, anbefales celleprøve fra vaginaltoppen og oppfølging etter retningslinjer for gitt tilstand (7). Celleprøver fra vaginaltoppen etter total hysterektomi skal i utgangspunktet ikke ha HPV-test.

Det tas derfor livmorhalsprøver som en del av primærscreening, på klinisk indikasjon, ved oppfølging av uavklarte celleforandringer, ved oppfølging av HPV-positive og ved

oppfølging etter konisering. I tillegg tas det celleprøver fra vaginaltoppen ved oppfølging etter total hysterektomi dersom indikasjonen for total hysterektomi var celleforandringer.

Vaginalprøver omfattes ikke av denne oppgaven.

## 2.6 Cytologi i primærscreening

Det er en rekke krav til hvilke kvinner som kan få cytologi i primærscreening: 1) Tidligere regelmessig oppmøte til screening og normale prøver, 2) Ingen tidligere unormale funn som ikke er avklart, 3) Ikke vært behandlet med konisering siste ti år, 4) Ikke gjennomgått total hysterektomi, 5) Ingen symptomer eller funn, 6) Alder 25-33 år og 7) Alder 34-69 år og født på oddetalls fødselsdato (15). Cytologi brukes også som triage ved positiv HPV-test (15).

Cytologiske prøver undersøkes i mikroskop, og klassifiseres etter Bethesda systemet som normal, lavgradig eller høygradig (7, 15, 16). Lavgradig cytologi inkluderer ASC-US (irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning) og LSIL (lavgradig skvamøs intraepitel lesjon) (15, 16). Høygradig cytologi inkluderer ASC-H (irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller kriteriene til diagnosen HSIL), HSIL (høygradig skvamøs intraepitel lesjon), AGUS (irregulært sylinderepitel/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans), ACIS (adenokarsinoma in situ) og Ca (alle typer cancer) (15, 16). Lavgradige forandringer på cytologi tilsvarer CIN1 på histologi, mens høygradige forandringer på cytologi tilsvarer CIN2 og CIN3 på histologi. Høygradige forandringer slås i forskningssammenheng ofte sammen til CIN2+, som omfatter både CIN2, CIN3, ACIS og kreft. LAST-terminologien omfatter i utgangspunktet bare forandringer i plateepitel, men ACIS regnes som høygradig og er inkludert i CIN2+. Samtidig er ikke cytologiske diagnoser helt overførbare til histologiske diagnoser siden 20 % av kvinner med LSIL ved celleprøve har CIN2+ i biopsi, og 50 % av kvinner med ASC-H ved celleprøve ikke har CIN2+ i biopsi.

## 2.7 HPV-test i primærscreening

Det er flere grunner til at HPV-test skal innføres som primærscreeningstest i Livmorhalsprogrammet i Norge. En av grunnene er årsakssammenhengen mellom høyrisiko HPV-typer og utvikling av forstadier til livmorhalskreft (7). En annen årsak er at de fleste studier viser at HPV-test er en mer sensitiv test enn cytologi for å oppdage forstadier til livmorhalskreft, og at risiko for utvikling av invasiv kreft er lavere etter en negativ HPV-test enn etter normal cytologi (7).

Det er også en rekke krav til hvilke kvinner som i dag får HPV-test i primærscreening: 1) Tidligere regelmessig oppmøte til screening og normale prøver, 2) Ingen tidligere unormale funn som ikke er avklart, 3) Ikke vært behandlet med konisering siste ti år, 4) Ikke gjennomgått total hysterektomi, 5) Ingen symptomer eller funn, 6) Alder 34-69 år og født på partalls fødselsdato (15). HPV-test brukes også som triage ved lavgradig cytologi og ved avklaring av uegnet cytologi (15).

Det finnes flere ulike HPV-tester på markedet, og testene brukes til ulike formål slik som primærscreening, triage, oppfølging etter konisering og vaksineovervåking, alt etter hvilke testegenskaper de respektive testene har (7). Det er utformet nasjonale krav til HPV-tester i Livmorhalsprogrammet i Norge, og disse kravene revurderes annet hvert år basert på ny tilgjengelig evidens (7). Det finnes flere HPV-tester som til enhver tid innfrir disse kravene, og hvilke av disse som kan være aktuelle for bruk i Livmorhalsprogrammet blir vurdert to ganger i året av en faggruppe nedsatt av Helsedirektoratet (17). Hvert enkelt foretak gjør deretter ytterligere vurderinger av hvilken av disse testene som skal brukes, etter en anbudsrunde (17). I Tromsø brukes nå Roche Cobas 4800 HPV-test som tester for HPV 16 og 18, samt tolv andre høyrisiko HPV-typer (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) samlet (18). Cobas 4800 bruker amplifikasjon av target DNA ved hjelp av polymerasekjedereaksjon (PCR) og nukleinsyrehybridisering som analysemetode (19). Testen angis som positiv for HPV 16, positiv for HPV 18 eller positiv for andre høyrisiko HPV-typer ved funn av HPV DNA i prøven (19). Det er ATHENA-studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av Cobas 4800. Studien fant i likhet med mange internasjonale studier at HPV-test var mer sensitiv enn cytologi for påvisning av CIN2+, og at separat deteksjon av HPV-type 16 og 18 kan bidra til mer sensitiv og effektiv screening enn metoder kun basert på cytologi (20, 21). I Tromsø vil Roche Cobas 4800 i løpet av få måneder erstattes med en større analysemaskin kalt Roche Cobas 6800, som har høyere kapasitet og er mer automatisert. IMPACT-studien er designet for å evaluere bruk og sikkerhet av Cobas 6800, og her fant man liknende resultater hva angikk testegenskaper til HPV-test sammenliknet med cytologi, slik som vist i ATHENA-studien og andre tidligere studier (22, 23).

## **2.8 Utredningsalgoritme i Livmorhalsprogrammet**

Utredningsalgoritmene for cytologi og HPV-test ved livmorhalscreening er angitt i Figur 1 og 2, og er basert på risiko for å ha alvorlige celleforandringer (CIN2+).

Ved lavgradig primær cytologi brukes HPV-test som triage. Kvinner med negativ HPV-test har lav risiko for kreft, og kan vente tre år til neste celleprøve, mens kvinner med positiv HPV-test for type 16 og 18 blir henvist til kolposkopi og biopsi umiddelbart. Kvinner med positiv HPV-test for andre typer, skal ha ny HPV-test etter tolv måneder. Ved gjentatt positiv HPV-test uansett type, henvises de til kolposkopi og biopsi. Bruk av HPV-test hos kvinner med lavgradig primær cytologi gjør at man fanger opp flere kvinner med høygradige celleforandringer (CIN2+) på et tidligere tidspunkt, enn hvis alle kvinner med lavgradig cytologi skal følges opp med ny celleprøve etter tolv måneder. Ved høygradig primær cytologi blir kvinnen henvist til kolposkopi og biopsi umiddelbart.

Ved negativ primær HPV-test kan kvinnen komme tilbake etter fem år for ny test. Ved positiv primær HPV-test for type 16 eller 18 brukes cytologi som triage. Kvinner med positiv HPV-test for 16 eller 18 og unormal cytologi, blir henvist til kolposkopi og biopsi, mens de med normal cytologi får ny HPV-test om tolv måneder. Ved ny positiv test vil de bli henvist til kolposkopi og biopsi, og ved negativ test trenger de ikke ta ny HPV-test før om fem år. Kvinner med positiv primær HPV-test for andre typer enn 16 og 18 og lavgradig cytologi får ny HPV-test om tolv måneder, mens de med høygradig cytologi blir henvist til kolposkopi og biopsi. De med normal cytologi tar ny HPV-test om 24 måneder, hvorav de som tester positiv på nytt blir henvist til kolposkopi og biopsi, og de som tester negativt får ny HPV-test om fem år.

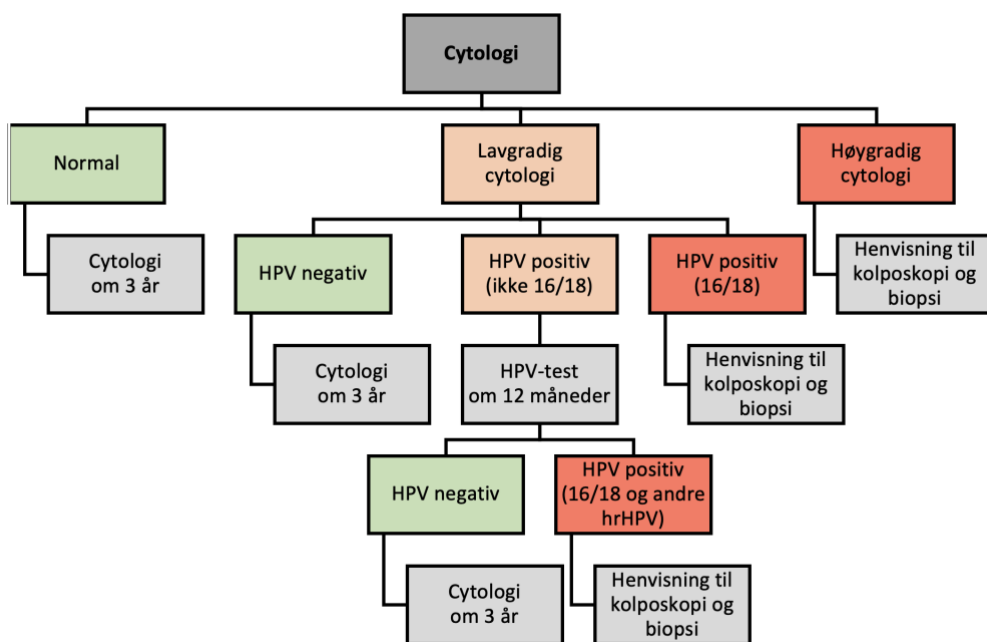
## **2.9 Implementering av HPV-test som primærscreeningmetode i Troms og Finnmark**

HPV-test i primærscreening hvert femte år ble først innført som en pilot i Livmorhalsprogrammet i fire forsøksfylker i 2015, henholdsvis Rogaland, Hordaland og Nord- og Sør-Trøndelag (24). Cytologi har deretter gradvis blitt erstattet av HPV-test som primær screeningtest for alle kvinner mellom 34 og 69 år (7, 14). Kvinner i alderen 34-69 år i Troms og Finnmark har siden 1. januar 2019 blitt randomisert til enten HPV-test hvert femte år (ny metode) eller cytologi hvert tredje år (gammel metode) (7, 14). Erfaringer fra piloten i Rogaland, Hordaland, Nord-Trøndelag og Sør-Trøndelag viser at HPV-test finner flere kvinner med behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) enn cytologi, men algoritmen for oppfølging av kvinner med positiv HPV-test er blitt endret etter dette (24). Det må

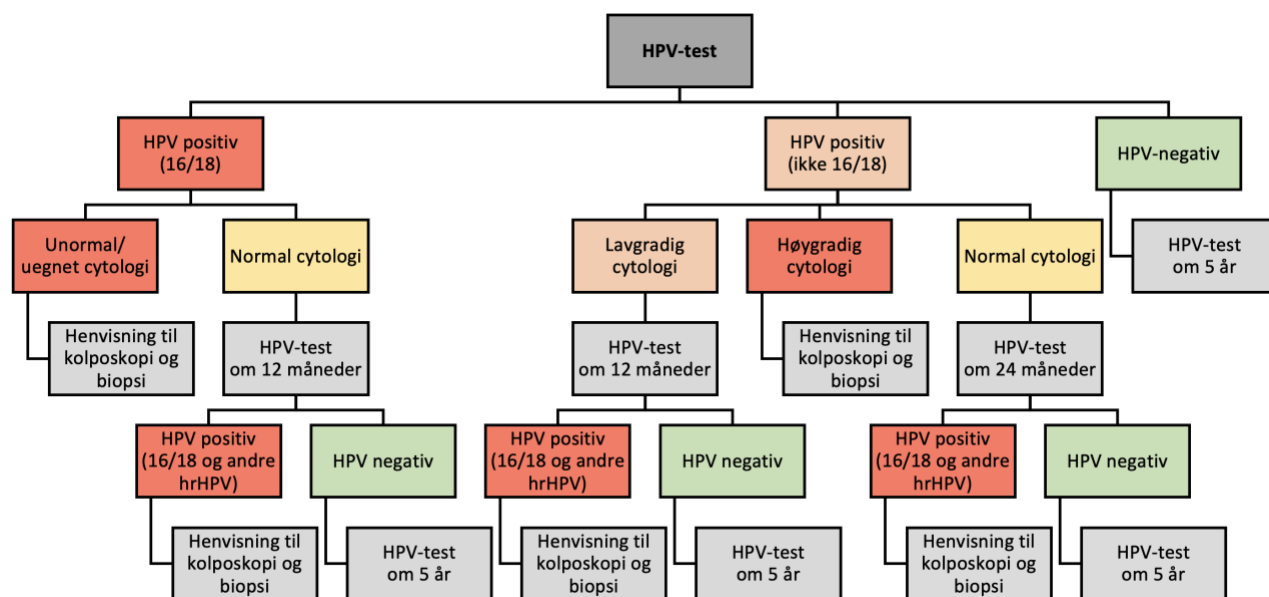
dokumenteres at det samme er tilfellet for kvinner i Troms og Finnmark for å trygt kunne utvide screeningintervallet fra cytologi hvert tredje år til HPV-test hvert femte år.

I denne oppgaven ønsker jeg å undersøke om man finner flere behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) ved bruk av HPV-test enn cytologi i primærscreening av livmorhalskreft i Troms og Finnmark. Ved å inkludere livmorhalsprøver fra kvinner i aldersgruppen 34-69 år analysert ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) i 2019-2021, kan man si noe om funn av CIN2+ ved baseline. Man kan ikke si noe om risiko for kreft tre år etter normal cytologi eller risiko for kreft fem år etter negativ HPV-test, men det er mulig å undersøke om man finner flere kvinner med CIN2+ ved hjelp av HPV-test enn ved hjelp av cytologi slik det er vist i piloten i de fire forsøksfylkene og i internasjonale studier.

Figur 1: Flytskjema for cytologi primærscreening (15).



Figur 2: Flytskjema for HPV-test i primærscreening (15).



### 3 Materiale og metode

#### 3.1 SymPathy

Datamaterialet er hentet fra SymPathy, som er laboratoriesystemet ved Klinisk patologi på UNN Tromsø. Klinisk patologi mottar livmorhalsprøver fra Troms og Finnmark, som har en befolkning på rundt 240 000 mennesker, hvorav 53 000 kvinner er i screeningalderen 34-69 år. Klinisk patologi analyserer omtrent 23 000 livmorhalsprøver hvert år. Alle kvinner i Troms og Finnmark med livmorhalsprøve kan plasseres i én av fem kategorier for årsaker til hvorfor livmorhalsprøven er tatt, og disse har hver sin P-kode i SymPathy (Tabell 2).

Livmorhalsprøvene tas fra transformasjonssonen ved gynekologisk undersøkelse med kombinasjonsbørste eller plastikkspatel og endocervikal børste, og overføres til ThinPrep prøvebeholder (7). Materialet som overføres til ThinPrep prøvebeholder kan brukes både til HPV-test og cytologi.

Tabell 2: Kategorisering av årsaker til hvorfor livmorhalsprøven er tatt (7).

P-kode	Årsak
P06000	Primær cytologi
P06001	Primær HPV
P01541	Symptomer og funn
P01542	Oppfølging etter positiv cytologi eller positiv HPV
P01543	Oppfølging etter konisering

#### 3.2 Datamaterialet

Selve datamaterialet ble laget ved å koble sammen filer med livmorhalsprøver i 2019-2021 med filer med biopsi i 2019-2021. Data fra SymPathy ble eksportert som tekstfiler og importert i Excel. Filene ble deretter restrukturert i SPSS versjon 27.0, og koblet sammen for å lage en samlet oversikt over P-koder i 2019-2021 versus funn av CIN2+, CIN3+ og kreft i 2019-2021. Kvinner med biopsi i 2019-2021 som er tatt uten forutgående celleprøve eller

HPV-test i 2019-2020 er ekskludert i datamaterialet. Det var totalt 58 027 kvinner med livmorhalsprøve analysert ved UNN i perioden 2019-2021.

### **3.3 Studiepopulasjonen**

Studiepopulasjonen er kvinner i aldersgruppen 34-69 år, som er screenet med livmorhalsprøve, som en del av primærscreening med enten HPV-test eller cytologi i 2019-2021. Alle kvinner under 34 år og over 69 år er derfor ekskludert. I tillegg er alle kvinner som har fått gjort livmorhalsprøve på annen indikasjon enn primærscreening ekskludert, det vil si kvinner som har fått gjort livmorhalsprøve grunnet symptomer og funn (P01541), oppfølging etter unormal prøve (P01542) og oppfølging etter konisering (P01543).

### **3.4 Statistiske metoder**

Datamaterialet ble brukt til å fremstille studiepopulasjonen i krysstabeller. I krysstabellene ble datamaterialet gruppert ut fra fordeling av P-koder i SymPathy (P06000 eller P06001), og forekomst av CIN2+, CIN3+ og kreft innenfor hver kodegruppe. Risiko for CIN2+, CIN3+ og kreft er beregnet for både primær cytologi og HPV-test. Prop.test.i i statistikkprogrammet R er brukt for å sammenlikne to andeler i to forskjellige utvalg. 95 % konfidensintervaller er også beregnet i statistikkprogrammet R.  $P < 0,05$  regnes som statistisk signifikant.

### **3.5 Studiedesign**

Denne studien er en kohortstudie som beskriver funn av behandlingsskrevende celleforandringer (CIN2+) hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, som har fått gjort livmorhalsprøve som en del av primærscreening med HPV-test eller cytologi i Troms og Finnmark i 2019-2021.

### **3.6 Hospitering på Klinisk patologi på UNN Tromsø**

I oktober 2020 hospiterte jeg to dager på Klinisk patologi på UNN Tromsø for å få innblikk i prøveregistrering og analysering av prøver. Den ene dagen var jeg med på prøveregistrering på cytologilaboratoriet, og den andre dagen var jeg med å se på prøver bli vurdert og besvart av screener og patolog.

### **3.7 Godkjenninger**

Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Nord-Norge (REK nord) har vurdert at prosjektet prøver praksis mot etablert standard, og har med bakgrunn i dette vurdert at prosjektet er kvalitetssikring. Prosjektet faller derfor ikke innenfor Helseforskningsloven og



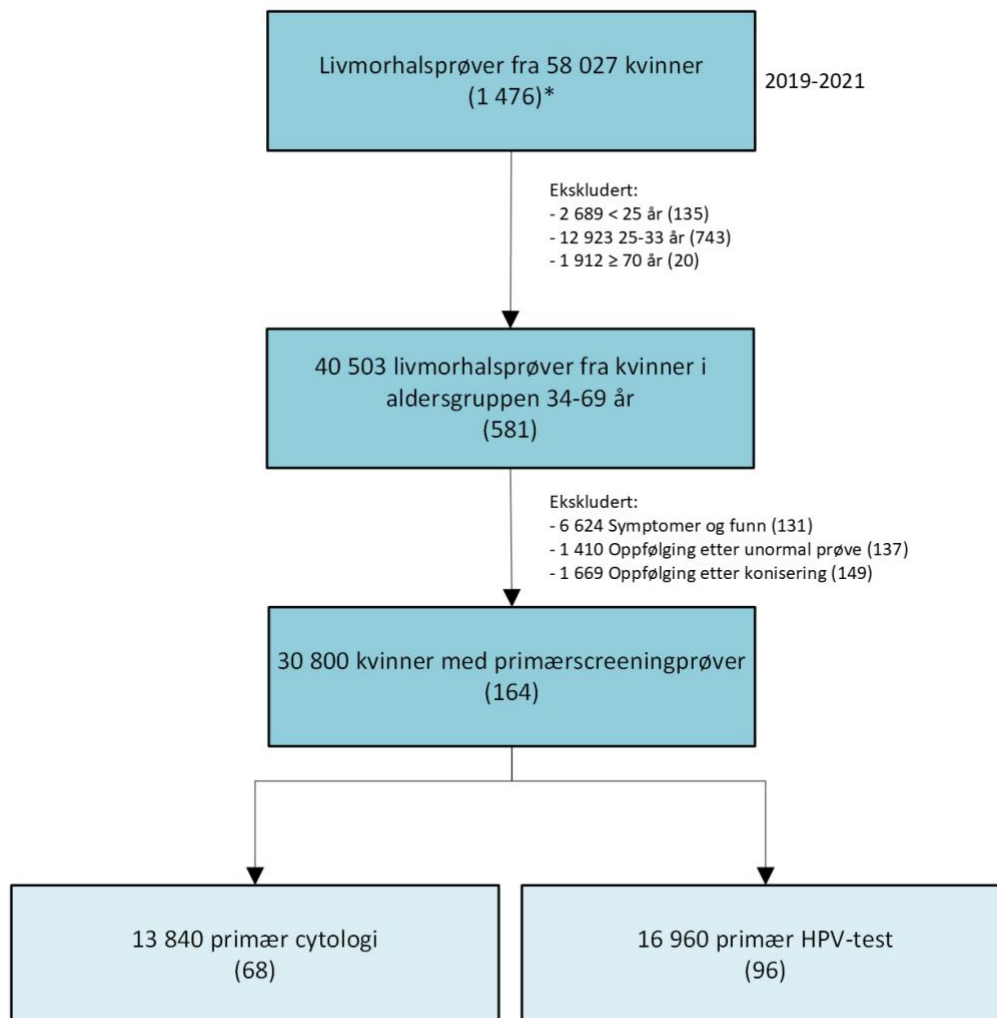
er ikke framleggingspliktig (REK nord 203384). Personvernombudet (PVO) ved UNN har vurdert prosjektet tilsvarende. I sin vurdering skriver de at behandlingen av personopplysninger i denne oppgaven har hjemmel i personvernforordningen, og godkjenner dermed prosjektet. Datamaterialet med samlet oversikt over P-koder i 2019-2021 versus funn av CIN2+, CIN3+ og kreft i 2019-2021, ble utlevert av veileder i Excel, og er fullstendig anonymisert. Dette er i tråd med anbefalinger av PVO. Ingen ytterligere godkjenninger er nødvendig.

## 4 Resultater

Det var totalt 58 027 kvinner med livmorhalsprøve i 2019-2021. Inklusjonskriterier er angitt i materiale og metode, og oversikt over eksklusjon av datamaterialet er illustrert i Figur 3.

17 524 kvinner ble ekskludert fordi de ikke var i aldersgruppen 34-69 år. 9 703 kvinner ble deretter ekskludert fordi de ikke hadde fått primærscreening med HPV-test eller cytologi. Det er derfor totalt 30 800 kvinner i aldersgruppen 34-69 år, som har fått primærscreening med enten HPV-test eller cytologi, som bidrar til resultater i denne studien.

Figur 3: Flytskjema med oversikt over hvilke prøver som ble inkludert og hvilke som ble ekskludert. Tallene i parentes viser antall CIN2+ i hver gruppe.



\* Tallet i parentes er antall CIN2+

## 4.1 Primærscreeningprøver i aldersgruppen 34-69 år

Det var 30 800 kvinner med primærscreeningprøver i 2019-2021. 13 840 av disse fikk cytologi i primærscreening, og 16 960 fikk HPV-test i primærscreening (Tabell 3).

Tabell 3: Primærscreeningprøver hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, i Troms og Finnmark, i 2019-2021.

P-kode	n (%)
P06000 Primær cyt	13 840 (44,9)
P06001 Primær HPV	16 960 (55,1)
Totalt	30 800 (100,0)

## 4.2 Funn av CIN2+

Det var totalt 164 tilfeller av CIN2+ i aldersgruppen 34-69 år, som fikk primærscreening med HPV-test eller cytologi (Tabell 4). 68 av tilfellene var hos kvinner som fikk primærscreening med cytologi, og 96 av tilfellene hos kvinner som fikk primærscreening med HPV-test (Tabell 4). Det var lik risiko for CIN2+ i begge grupper (0,49 % vs. 0,57 %) (Tabell 4).

Tabell 4: Funn av CIN2+ hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark.

P-kode	n (%)	Risiko %	95 % CI
P06000 Primær cyt	68 (41,5)	0,49	0,37 – 0,61
P06001 Primær HPV	96 (58,5)	0,57	0,45 – 0,68
Totalt	164 (100,0)	0,53	0,45 – 0,61

p = 0,41 prop.test

### 4.3 Funn av CIN3+

Av totalt 164 tilfeller av CIN2+, var 36 av disse CIN3+ (Tabell 5). Det var omtrent like mange funn av CIN3+ ved bruk av begge primærscreeningmetoder, og risiko for CIN3+ var den samme (0,12 % vs. 0,12 %) (Tabell 5).

Tabell 5: Funn av CIN3+ hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark.

P-kode	n (%)	Risiko %	95 % CI
P06000 Primær cyt	16 (44,4)	0,12	0,06 – 0,17
P06001 Primær HPV	20 (55,6)	0,12	0,07 – 0,17
Totalt	36 (100,0)	0,12	0,08 – 0,16

p = 1,00 prop.test

### 4.4 Funn av kreft

Det var totalt fire tilfeller av kreft i studiepopulasjonen (Tabell 6). Ett av tilfellene var blant kvinnene som fikk cytologi i primærscreening, og tre av tilfellene var blant kvinnene som fikk HPV-test i primærscreening (Tabell 6). Risiko for kreft var lav, og lik mellom screeningmetodene (0,007 % vs. 0,018 %) (Tabell 6).

Tabell 6: Funn av kreft hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøver i 2019-2021 i Troms og Finnmark.

P-kode	n (%)	Risiko %	95 % CI
P06000 Primær cyt	1 (25,0)	0,007	0,007 – 0,021
P06001 Primær HPV	3 (75,0)	0,018	0,002 – 0,038
Totalt	4 (100,0)	0,013	0,003 – 0,026

p = 0,77 prop.test

## 5 Diskusjon

Formålet med denne oppgaven er å undersøke om man finner flere behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) hos kvinner i aldersgruppen 34-69 år, ved bruk av HPV-test enn cytologi i primærscreening av livmorhalskreft i Troms og Finnmark i 2019-2021. I denne oppgaven er 30 800 kvinner i aldersgruppen 34-69 år, med primærscreeningprøve med enten cytologi eller HPV-test i 2019-2021 inkludert. 13 840 kvinner fikk primærscreening med cytologi, og 16 960 kvinner fikk primærscreening med HPV-test. Det var totalt 164 tilfeller av CIN2+. Det var ingen signifikant forskjell i funn av CIN2+ mellom primær cytologi og primær HPV-test, for kvinner i aldersgruppen 34-69 år ved baseline. Hvis man ser på absolutte tall er det en liten forskjell mellom analysemetodene, hvor man finner 68 tilfeller av CIN2+ ved bruk av primær cytologi og 96 tilfeller av CIN2+ ved bruk av primær HPV-test, men risiko for CIN2+ er omtrent den samme mellom gruppene. Av de 164 tilfellene av CIN2+ var det 36 tilfeller av CIN3+ og fire tilfeller av kreft. Det var også her en liten forskjell i absolutte tall mellom analysemetodene, men forskjellen var ikke signifikant og risiko for CIN3+ og kreft mellom gruppene var den samme.

Studier har vist at man finner flere CIN2+ ved første screeningrunde ved bruk av primær HPV-test enn ved primær cytologi, og risiko for CIN2+ ved andre screeningrunde er lavere etter negativ HPV-test enn etter normal cytologi ved første screeningrunde (25, 26). I et randomisert kontrollert forsøk gjort innenfor et organisert screeningprogram i Canada, fant man signifikant flere tilfeller av CIN2+ og CIN3+ i første screeningrunde ved bruk av HPV-test enn cytologi (risiko ratio HPV-test vs. cytologi CIN2+/CIN3+ 1,61/1,61) (25). Etter 48 måneder var det signifikant færre tilfeller av CIN2+ og CIN3+ hos de kvinnene som fikk HPV-test ved baseline, sammenliknet med cytologi (risiko ratio HPV-test vs. cytologi CIN2+/CIN3+ 0,47/0,42) (25). Kvinnene som var HPV-negativ ved baseline hadde signifikant lavere sannsynlighet for CIN2+ og CIN3+ etter 48 måneder, sammenliknet med kvinnene som hadde negativ cytologi (25). En metaanalyse av fire randomiserte kontrollerte forsøk, gjort innenfor organiserte screeningprogram i Europa, konkluderte med at HPV-basert screening hvert femte år forebygger flere tilfeller av kreft enn cytologi hvert tredje år (26). De fant at det var 60-70 % lavere risiko for invasiv kreft 6,5 år etter negativ HPV-test, sammenliknet med 6,5 år etter negativ cytologi (26). Det er resultater fra slike studier, som ligger til grunn for implementering av HPV-test i primærscreening i det norske screeningprogrammet. Samtidig har de internasjonale studiene vurdert cytologi og HPV-test

ved like screeningintervaller, mens det i Norge sammenliknes cytologi hvert tredje år med HPV-test hvert femte år.

WHO anbefaler bruk av HPV DNA-basert testing i livmorhalskreftscreening framfor cytologi (27). De skriver i sin anbefaling at HPV-test er objektiv diagnostikk som ikke gir rom for tolkning av resultater, sammenliknet med cytologi (27). De legger vekt på at HPV-test er enklere, forebygger flere forstadier til kreft og er mer kostnadseffektiv enn cytologi (27).

HPV-test hvert femte år i primærscreening, ble innført som en pilot i Livmorhalsprogrammet i fire forsøksfylker i 2015 (7). Det er gjort en studie som ser på risiko for forstadier og invasiv kreft, basert på HPV-genotype og cytologi, i forsøksfylkene under implementeringen (28). Resultater fra piloten viser at HPV-test i primærscreening finner flere kvinner med alvorlige celleforandringer enn cytologi, i likhet med funn gjort i internasjonale studier (24). Ved å se på kombinasjoner av HPV-genotyper og cytologi-resultater, fant man at kvinner som testet positivt for HPV 16 eller 18 hadde høyere risiko for CIN2+ og CIN3+, sammenliknet med kvinner som testet positivt for andre HPV-typer uansett cytologi-resultat (28). Studien hadde som formål å evaluere og forbedre screeningalgoritmen i Norge basert på real-world data, risiko og kapasitet (28). Resultatene fra studien førte til en endring i oppfølgingsalgoritmen av HPV-positive kvinner i Norge, og det ble derfor benyttet en annen oppfølgingsalgoritme i piloten i de fire forsøksfylkene, enn i Troms og Finnmark i 2019-2021.

I denne studien, som er basert på livmorhalsprøver fra kvinner med primærscreeningprøver i aldersgruppen 34-69 år analysert ved UNN i 2019-2021, har vi ikke de samme funnene som i internasjonale studier eller i piloten i de fire forsøksfylkene i Norge. På bakgrunn av erfaringer fra de fire forsøksfylkene, har kvinner med lavgradige celleforandringer (ASC-US/LSIL) forårsaket av andre HPV-typer enn HPV-type 16 og 18 blitt fulgt opp mindre aggressivt etter 1. januar 2019, enn de ble i piloten i de fire forsøksfylkene. En grunn til ulike resultater kan derfor være at oppfølgingsalgoritmen, som er evaluert ved UNN, er mindre aggressiv enn den som ble benyttet i piloten i forsøksfylkene og i de internasjonale studiene. I tillegg ble kvinner i cytologiarmen med ASC-US/LSIL og HPV-type 16 og 18, fulgt opp mer aggressivt etter 1. januar 2019. Det har derfor vært omtrent like mange biopsier i HPV-armen som i cytologi-armen etter 1. januar 2019, mens det i piloten i de fire forsøksfylkene var tre ganger så mange biopsier i HPV-armen som i cytologi-armen. Et annet viktig poeng er at kvinner med positiv HPV-test for andre typer enn 16 og 18 og normal cytologi, ikke skal følges opp før etter 24 måneder. Det vil si at det kan komme flere funn av CIN2+ i HPV-

armen enn i cytologi-armen med lengre oppfølgingstid, enn vi har så langt for kvinner i Troms og Finnmark.

Kvinnene som fikk cytologi utgjorde 44,9 % av primærscreeningprøvene i aldersgruppen 34-69 år, mens kvinnene som fikk HPV-test utgjorde 55,1 %. I aldersgruppen 34-69 år var det i utgangspunktet litt flere i cytologi-armen enn i HPV-armen, fordi det er flere oddetalls fødselsdatoer enn partalls fødselsdatoer i et år. 1. juli 2021 ble randomiseringen opphevet, og alle kvinner i aldersgruppen 34-69 år har etter dette fått tilbud om primærscreening med HPV-test. I denne oppgaven er det inkludert data både fra perioden før og etter fullstendig implementering av HPV-test i primærscreening. Når vi ser på hele perioden 1. januar 2019 til 31. desember 2021 blir det derfor litt flere kvinner i HPV-armen enn i cytologi-armen. Vi finner ikke flere CIN2+ med HPV-test til tross for denne lille forskjellen i gruppestørrelse, men kvinnene som fikk HPV-test etter 1. juli 2021 har kortere oppfølgingstid enn kvinner som fikk cytologi fordi det ikke var noen kvinner som fikk primær cytologi etter dette tidspunktet. Dette er enda en grunn til at det kan komme flere funn av CIN2+ i HPV-armen med lengre oppfølgingstid.

Studier har vist at man kan eliminere livmorhalskreft globalt innen et århundre ved å sikre tiltak for høy vaksinasjonsdekning, høy deltakelse i livmorhalsscreeningprogrammer og behandling av forstadier i alle land i verden (29). HPV-vaksine er viktigere enn screening for å eliminere livmorhalskreft, men økt deltakelse og forbedring av testmetoder i screeningprogram har mye å si for eliminasjonstidspunkt i land hvor man allerede har høy vaksinasjonsdekning (29). Det er anbefalt at dekningsgraden i Livmorhalsprogrammet bør være minst 80 % (7, 30). I følge den siste årsrapporten fra Livmorhalsprogrammet var dekningsgraden 70,2 % i 2019, og nedstengingen av landet i forbindelse med Covid-19 pandemien har ført til ytterligere redusert deltakelse (13, 30). Blant kvinner i aldersgruppen 34-69 år ligger Troms og Finnmark blant de fylkene i Norge med lavest deltakelse i prosent (30). En nylig publisert modelleringsstudie så på hvordan HPV-vaksinering og livmorhalskreftscreening kan påvirke eliminasjonstidspunkt av livmorhalskreft i Norge (29). Studien fant at livmorhalskreft kan være nesten utryddet i Norge innen 2039, og et viktig bidrag til dette var primær HPV-testing (29, 31). Innføring av HPV-test kan på sikt føre til økt deltakelse i screeningprogrammet ved at det blir færre undersøkelser for kvinnen i løpet av livet, og fordi det etter hvert vil bli mulig med HPV-selvtesting. Spørsmålet er likevel om dette vil gjøre at man forebygger flere tilfeller av livmorhalskreft, når det gjøres like mange funn av CIN2+ ved bruk av begge analysemetoder ved baseline.

Det var fire tilfeller av kreft blant kvinner i aldersgruppen 34-69 år, som fikk primærscreening med enten HPV-test eller cytologi. Årsaken til få krefttilfeller kan være at screening fungerer, og at man finner forstadier og behandler disse før de utvikler seg til invasiv kreft, men det kan også skyldes at screeningpopulasjonen er en lavrisikopopulasjon. Det er viktig å legge til at i 2016-2020 ble alle kvinner med livmorhalsprøve analysert ved UNN undersøkt med HPV mRNA-test for HPV type 16, 18 og 45, og god screening hos kvinner 25-33 år kan derfor være en medvirkende faktor. Man vil vanligvis forvente noen tilfeller av livmorhalskreft ved baseline, og siden HPV-test har høyere sensitivitet enn cytologi skulle man forvente at HPV-test fant flere prevalente krefttilfeller ved baseline enn cytologi. Det gjør vi ikke i denne studien, og det gjorde de heller ikke i metaanalysen av fire randomiserte forsøk i Europa. Der fant de at kumulativ insidens av kreft var lik for screeningmetodene de første 2,5 årene, men etter dette var den signifikant lavere i gruppen av kvinner som fikk primær HPV-test (26). I denne oppgaven kan vi kun si noe om funn ved baseline, og vi kan derfor ikke si om dette er tilfelle også for kvinner i Troms og Finnmark. Det gjøres ikke flere funn av CIN2+, CIN3+ eller kreft ved bruk av HPV-test enn cytologi ved baseline, men vi kan ikke si noe om risiko for kreft ved neste screeningrunde. Kvinnene som fikk HPV-test i primærscreening skal vente fem år på neste prøve, mens kvinnene som fikk cytologi i primærscreening skal vente tre år på neste prøve. Studier har vist at det er lavere risiko for utvikling av invasiv kreft etter en negativ HPV-test enn etter negativ cytologi, og at man derfor trygt kan utvide screeningintervallene. Når HPV-test og cytologi gjør like mange funn ved baseline, er det derimot usikkert om man vil forebygge flere tilfeller av livmorhalskreft ved bruk av HPV-test enn cytologi når screeningintervallet utvides.

Kvinner i aldersgruppen 34-69 år som fikk primær HPV-test og primær cytologi i 2019 og 2020, ble undersøkt med HPV mRNA-test i tillegg. Dette gjør at vi egentlig sammenlikner primær HPV-test med ko-test bestående av cytologi og HPV mRNA-test. Det er ikke inkludert separate data på dette i denne studien, men HPV mRNA-test har bidratt til å identifisere tilfeller av CIN2+ hos kvinner som opprinnelig har testet negativt med HPV-test eller hatt normal cytologi. Ingen av disse tilfellene var ved bruk av primær HPV-test, men et av tilfellene var ved bruk av primær cytologi. Det har derfor liten innvirkning på resultater i denne studien.

Kvinner som fikk HPV-test og cytologi i primærscreening utgjorde de største gruppene i datamaterialet, men det er ikke blant disse kvinnene man gjør flest funn av CIN2+ (Figur 3). I absolutte tall finner man vesentlig færre tilfeller av CIN2+ blant kvinnene som fikk



primærscreening med HPV-test og cytologi, enn blant kvinnene som fikk tatt livmorhalsprøver på andre indikasjoner (Figur 3). Det er i innledningen nevnt en rekke krav til hvem som kvalifiserer for HPV-test og cytologi i primærscreening. I tillegg er en screeningpopulasjon alltid utsatt for seleksjonsbias, fordi de som møter opp til screeningundersøkelse mest sannsynlig er friskere enn de som ikke møter opp til slik undersøkelse. Når man sammenholder kravene for hvem som kvalifiserer for primær HPV-test og cytologi med det faktum at denne populasjonen også er utsatt for seleksjonsbias, har man en ganske frisk befolkning. Når det påvises like mange tilfeller av CIN2+ ved bruk av HPV-test som cytologi ved baseline, og de fleste tilfeller av CIN2+ er blant kvinner som ikke får primærscreeningstester, er det vanskelig å tro at innføring av HPV-test i primærscreening vil bidra til en vesentlig reduksjon av livmorhalskreft.

Observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte forsøk har strenge eksklusjonskriterier, som kan begrense anvendelighet av resultater til real-world populasjoner fordi studiepopulasjonen blir svært selektert (28). Studien som evaluerte implementeringen av HPV-test i de fire forsøksfylkene i Norge brukte real-world data, og bekreftet funn gjort i internasjonale randomiserte kontrollerte forsøk. Et observasjonsstudie fra et lokalt screeningprogram i Tyskland brukte også real-world data, og så på funn av invasiv kreft blant kvinner som deltok i screeningprogrammet for bedre å kunne si noe om risiko utenfor rammene av randomiserte kontrollerte forsøk (32). De benyttet ko-testing med HPV-test og cytologi, og fant et signifikant fall i fem-års insidens av CIN3+ og invasiv kreft ved ko-testing (32). Siden det ikke ble gjort noen funn av CIN3+ eller invasiv kreft hos kvinner med negativ HPV-test og positiv cytologi, konkluderte de med at reduksjonen i insidens i all hovedsak så ut til å skyldes bruk av HPV-test (32).

Etter implementeringen skal aldersgruppen 25-33 år fremdeles ha cytologi som primærscreeningmetode fram til de er 34 år. I absolutte tall ble det gjort flere funn av CIN2+ i aldersgruppen 25-33 år enn 34-69 år (Figur 3). Flere studier har vist at bruk av HPV-test hos unge kvinner kan føre til overdiagnostikk, fordi de i større grad har forbigående celleforandringer, som vil forsvinne uten behandling. Omtrent 30 % av kvinner under 30 år har positiv HPV-DNA-test ved bruk av Cobas 4800. Dette vil føre til unødvendig mye oppfølging av unge kvinner. Dette er bakgrunnen for at disse skal fortsette å testes med cytologi og ikke HPV-test.

HPV-vaksine er en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge, og har vært et tilbud til jenter i 7. klasse siden 2009 (33). I 2018 ble det også et tilbud til gutter (33). Det ble i perioden 2016-2019 etablert et midlertidig vaksinasjonsprogram for unge kvinner født i 1991 eller senere, men disse kvinnene kan ha vært smittet med HPV ved vaksinasjonstidspunktet og kan derfor være dårligere beskyttet (33). Vaksinen Gardasil, som beskytter mot HPV-type 6, 11, 16 og 18, ble benyttet i barnevaksinasjonsprogrammet fram til høsten 2017 (33). En studie fra Sverige så på risiko for livmorhalskreft etter vaksinerings mot HPV-type 6, 11, 16 og 18 (34). Studien fant en vesentlig reduksjon av invasiv livmorhalskreft i den vaksinerte befolkningen og særlig hos de kvinnene som ble vaksinert før 17 års alder (34). Det er vaksinen Cervarix som benyttes i Norge i dag, og den beskytter mot HPV-type 16 og 18 (33). En studie fra England så på den tidlige effekten av Cervarix på forekomst av CIN3+ og kreft (35). I studien fant man betydelig reduksjon i forekomst av CIN3+ og kreft hos vaksinerte individer, og særlig hos de som fikk vaksine når de var 12-13 år (35). Cervarix beskytter ikke mot alle høyrisiko HPV-typer, og beskyttelsen mot HPV-type 16 og 18 er ikke 100 %. Det er derfor viktig å fremdeles sikre høy deltakelse i Livmorhalsprogrammet. Denne studien, med data fra 2019-2021, kan ikke si noe om effekten av HPV-vaksinering på forebygging av invasiv livmorhalskreft. Det vil være behov for ytterligere forskning på dette i framtiden fordi det vil enda ta flere år før man kan evaluere denne effekten. Insidensen av livmorhalskreft når en topp i 35-årsalderen, og det vil først være om ti år (år 2032) at de første jentene som fikk vaksinen i 2009 blir 35 år.

En styrke med denne studien er at den er basert på data fra et populasjonsbasert organisert nasjonalt screeningprogram, og inkluderer alle kvinner som møter til screening i Troms og Finnmark. Resultater er derfor overførbare til andre screeningprogram med liknende oppbygning og oppfølging. På grunn av at studien er gjort innenfor et screeningprogram er resultatene påvirket av seleksjonsbias, men siden resultatene også skal tolkes og appliseres i slike screeningprogrammer er det stor overførbarhet. Det er en viktig studie for å kunne si noe om effekten av implementering av HPV-test i primærscreening i Troms og Finnmark, men også i resten av Norge. Denne studien har kort oppfølgingstid, og kan derfor ikke si noe om risiko for kreft tre år og fem år etter baseline. I tillegg kan lengre oppfølgingstid enn vi har så langt for kvinner i Troms og Finnmark gjøre at det kommer flere funn av CIN2+ i HPV-armen enn i cytologi-armen. Det er likevel mulig å sammenlikne funn av CIN2+ ved baseline, hos kvinner som har fått primær HPV-test og primær cytologi, og på den måten si noe om forventet effekt. Nettopp fordi studien er utført under implementeringen av HPV-test er det

vanskelig å si noe sikkert om analysemetodens kreftforebyggende egenskaper på lang sikt. Det vil bli nødvendig med ytterligere forskning på dette etter fullstendig implementering og fem år etter innføring av HPV-test for sikkert å kunne bekrefte at HPV-test hvert femte år forebygger minst like mange eller flere tilfeller av invasiv kreft.

## 6 Konklusjon

I Troms og Finnmark finner vi ved baseline like mange tilfeller av CIN2+ ved bruk av HPV-test og cytologi i primærscreening hos kvinner i alderen 34-69 år. Oppfølgingsalgoritmen ble endret etter erfaringer fra forsøksfylkene. Dette kan være med på å forklare hvorfor resultatene fra Troms og Finnmark i 2019-2021 skiller seg fra internasjonale studier og piloten i 2015-2018. I tillegg har denne studien kort oppfølgingstid, noe som kan gjøre at det kommer flere funn av CIN2+ i HPV-armen med lengre oppfølgingstid. Funnene i denne studien kan tyde på at man de tre første årene forebygger minst like mange tilfeller av kreft som tidligere, men det er usikkert om man vil forebygge flere tilfeller på lang sikt når screeningintervallet utvides fra tre til fem år. Denne studien er gjort under implementering av HPV-test i primærscreening, og kan derfor ikke si noe om risiko for kreft tre år etter negativ cytologi og fem år etter negativ HPV-test. Det vil derfor være behov for ytterligere forskning etter fullstendig implementering og fem år etter innføring av HPV-test, for sikkert å kunne bekrefte at HPV-test hvert femte år forebygger minst like mange eller flere tilfeller av kreft. Effekten av vaksiner vil i framtiden påvirke funn av behandlingskrevende forstadier og kreft, og ytterligere forskning vil bli nødvendig også på dette området.

## 7 Referanseliste

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Volume 90. Lyon, Frankrike: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2007.
2. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):119-32.
3. Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(9):808-16.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Oslo, Norge: Helsedirektoratet; 2021 [hentet 24.05 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
5. Schiffman M, Wentzensen N. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):177-85.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. Lyon, Frankrike: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2012.
7. Rådgivningsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Livmorhalsprogrammet kvalitetsmanual [Internett]. Oslo, Norge: Kreftregisteret; 2020 [hentet 13.10 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Faglig-Radgivningsgruppe/kvalitetsmanual2/>.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
9. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431-5.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
11. World Health Organization. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Genève, Sveits: World Health Organization; 2013.

12. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norge: Cancer Registry of Norway; 2021.
13. Krefregisteret. Livmorhalskreft [Internett]. Oslo, Norge: Krefregisteret; 2021 [hentet 24.05. 2022.]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Livmorhalskreft/>.
14. Krefregisteret. Cytologi i primærscreening [Internett]. Oslo, Norge: Krefregisteret; 2019 [hentet 13.10. 2020]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/cytologi-i-primarscreening/>.
15. Krefregisteret. Flytskjema for HPV-screening [Internett]. Oslo, Norge: Krefregisteret; 2020 [hentet 07.10. 2020]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.krefregisteret.no/globalassets/masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/flytdiagram/202003-revidert-algoritme-hpv.pdf>.
16. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Sveits: Springer International Publishing; 2015.
17. Krefregisteret. Krav til HPV-tester som kan brukes i primærscreening [Internett]. Oslo, Norge: Krefregisteret; 2020 [hentet 27.03. 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/krav-til-hpv-tester/krav-til-hpv-tester-som-kan-brukes-i-primarscreening/>.
18. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97.
19. Roche Diagnostics. Cobas HPV Test: Delivering confidence with 3-in-1 HPV test results [Internett]. Rotkreuz, Sveits: Roche Diagnostics; 2021 [hentet 15.12. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-hpv.html>.
20. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880-90.
21. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J. 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.e1-11.

22. Wright TC, Stoler MH, Ranger - Moore J, Fang Q, Volkir P, Safaeian M, et al. Clinical validation of p16/Ki - 67 dual - stained cytology triage of HPV - positive women: Results from the IMPACT trial. *Int J Cancer.* 2022;150(3):461-71.

23. Safaeian M, Wright TC, Stoler MH, Ranger-Moore J, Rehm S, Aslam S, et al. The IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):278.e1-16.

24. Krefregisteret. Status for implementering av HPV-test [Internett]. Oslo, Norge: Krefregisteret; 2020 [hentet 25.10. 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/hpv/status-for-implementeringen/>.

25. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(1):43-52.

26. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-32.

27. World Health Organization. New recommendations for screening and treatment to prevent cervical cancer [Internett]. Genève, Sveits: World Health Organization; 2021 [hentet 20.04. 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>.

28. Hashim D, Engesæter B, Skare GB, Castle PE, Bjørge T, Tropé A, et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. *Br J Cancer.* 2020;122(11):1715-23.

29. Portnoy A, Pedersen K, Trogstad L, Hansen BT, Feiring B, Laake I, et al. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis. *Prev Med.* 2021;144:106276.

30. Engesæter B, Baadstrand GS, Groeneveld LF, Tropé A. Årsrapport 2019: Screeningaktivitet og resultater fra Livmorhalsprogrammet. Oslo, Norge: Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning; 2021.
31. Folkehelseinstituttet. Livmorhalskreft nesten utryddet i Norge innen år 2039 [Internett]. Oslo, Norge: Folkehelseinstituttet; 2021 [hentet 19.04. 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2021/livmorhalskreft-nesten-utryddet-i-norge-innen-ar-2039/>.
32. Horn J, Denecke A, Luyten A, Rothe B, Reinecke-Lüthge A, Mikolajczyk R, et al. Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg, Germany. Br J Cancer. 2019;120(10):1015-22.
33. Folkehelseinstituttet. HPV-vaksine (Humant papillomavirus) - veileder for helsepersonell [Internett]. Oslo, Norge: Folkehelseinstituttet; 2020 [hentet 26.03. 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/>.
34. Lei J, Ploner A, Elfström 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.
35. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet. 2021;398(10316):2084-92.



