

Monitorering/evaluering af HPV-screening vs. Cytologiscreening

Dette dokument beskriver den planlagte monitorering af implementeringsperioden for HPV-screening i Danmark. Dokumentet skal ses i sammenhæng med notatet "Differentieret implementering af HPV screening hos kvinder i alderen 30-59 år".

Sundhedsdirektørkredsen har besluttet, at implementeringen igangsættes d. 1. januar 2021. Af figur 1 fremgår de tidspunkter (milepæle), hvor der efterfølgende udfyldes tabeller med henblik på overvågning af indsatsen. Ved hver milepæl udføres dataudtræk til de tabeller (tabel 1 – 5 i dette dokument), som det er muligt at udfylde på pågældende tidspunkter. Ved hver milepæl opdateres desuden tabeller fra foregående milepæle.

Population som indgår i opgørelserne

Populationen er en lukket kohorte. Kohorten består af kvinder i alderen 30-59 år, som får en cervixcytologisk screeningsprøve (efter invitation eller opportunistisk) analyseret på en dansk patologiafdeling fra 1. januar 2021. Indeksprøven defineres som den første prøve efter 1. januar 2021. Kvinder med en indeksprøve analyseret som led i kontrolprogram og selvopsamlede prøver ekskluderes. Desuden ekskluderes kvinder, som dør eller fraflytter Danmark i opfølgingsperioden.

Datakilder

I monitoreringen anvendes følgende datakilder:

- Patobankens Indkaldemodul: CPR-numre på inviterede kvinder.
- Patobanken: Resultat af indeksprøve samt efterfølgende cytologiske og histologiske prøver.
- CPR-registeret: Oplysninger om dato for evt. udrejse og død.

Tabeller

Alle tabeller stratificeres som udgangspunkt pr region. Da patologiafdelingen i Vejle har haft et HPV-implementeringsstudie siden maj 2017, vil prøver i dette område opgøres selvstændigt. Der er mellem regionerne aftalt en fordeling af supplerende triagering, og i nogle tabeller vil der være opgørelser stratificeret efter disse.

Dette dokument opdeler tabeller i følgende afsnit

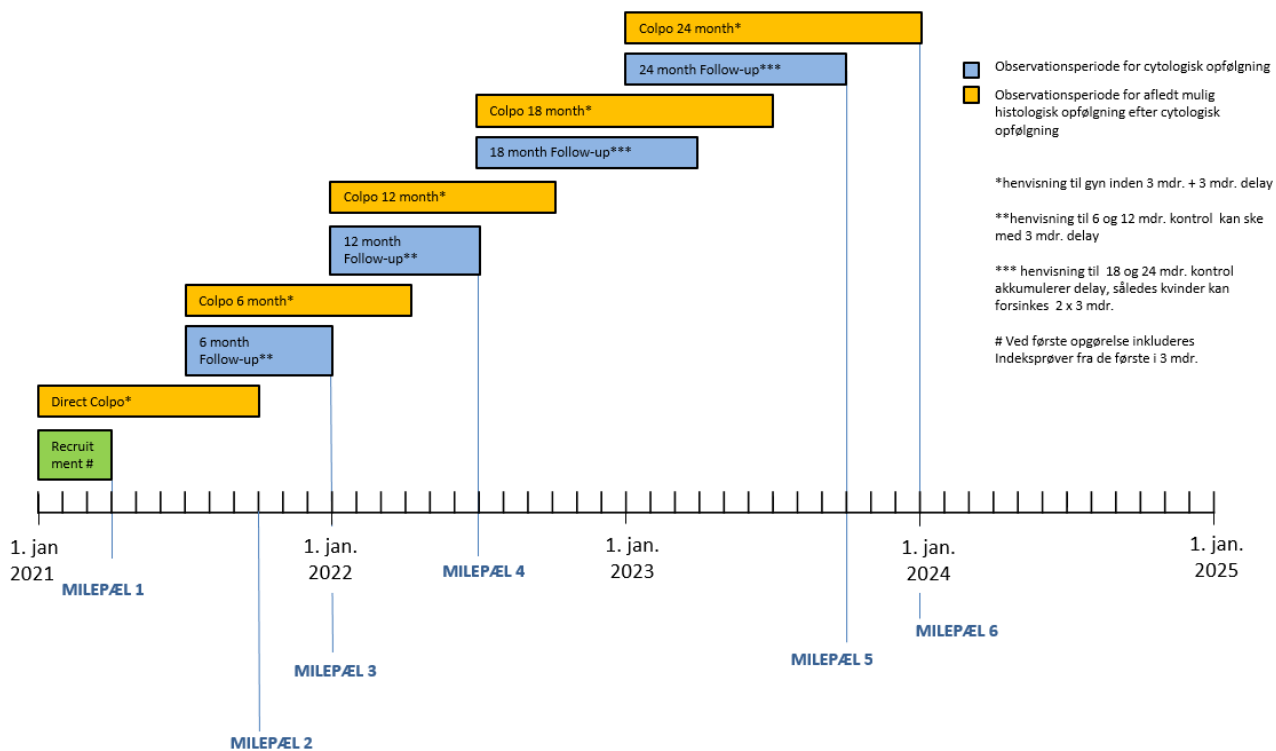
1. Deltagelse i screeningsprogrammet
2. Antal inkluderede kvinder pr region
3. Deskriptive resultater af cytologiscreening
4. Deskriptive resultater af HPV-screening
5. Sammenligning af HPV-screening og cytologiscreening

Udtræk i tabellerne i afsnit 5 vil være udgangspunkt for en endelig beslutning det fremtidige livmoderhalskræftscreeningsprogram; øvrige tabeller kan betragtes som baggrundstabeller. For flere tabeller henvises til figur 2 og 3, der beskriver det niveau i flowchart som tabellens beregninger forholder sig til.

Figur 1

Tidsplan for milepæle - for monitorering/evaluering af HPV screening

Figuren viser tidspunkter (milepæle) for opgørelser af tabeller jf. monitoreringsplanen med udgangspunkt i en 3 måneders rekrutteringsperiode. Ved efterfølgende milepæle gentages tidligere udførte tabeller med længere rekrutteringsperiode.

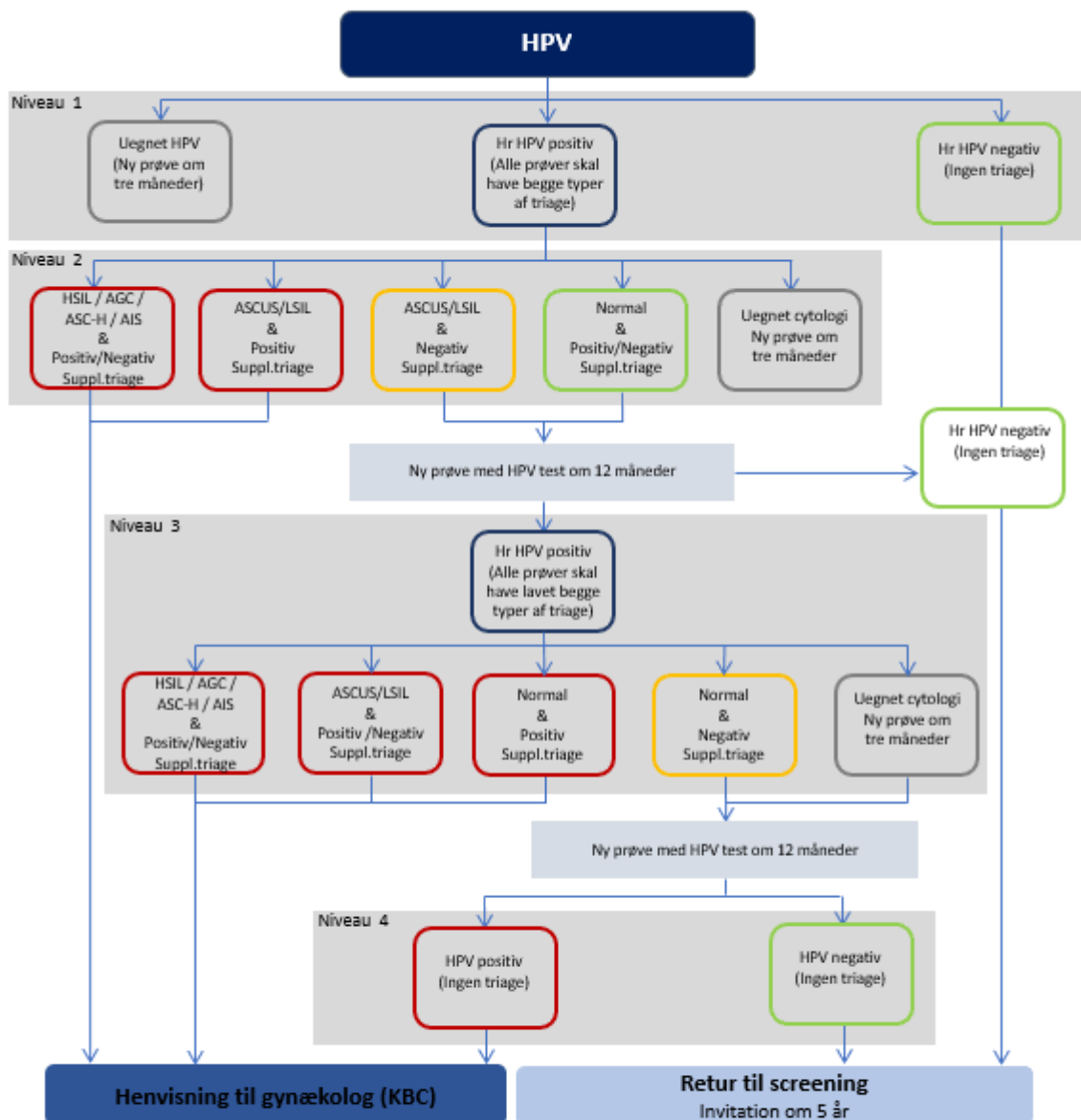


Figur 2

HPV screening af kvinder 30-59 år.

Triage: cytologi

Supplerende triage: Udvidet genotypning¹, HPV16/HPV18 genotypning² eller P16/Ki67³



Noter:

1: En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16, 18, 31, 33 eller 52 identificeres. En prøve er negativ hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 35, 39, 45, 51, 56, (58), 59, 66 eller 68). Det er ikke alle HPV platforme der kan skelne mellem HPV 33 og HPV 58. I de tilfælde vil HPV 58 i praksis blive henvist til gynækolog

2: En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16 eller 18 identificeres. En prøve er negativ hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, (58), 59, 66 eller 68).

3: En prøve er positiv i supplerende triage hvis P16/Ki67 er positiv. En prøve er negativ hvis P16/Ki67 er negativ

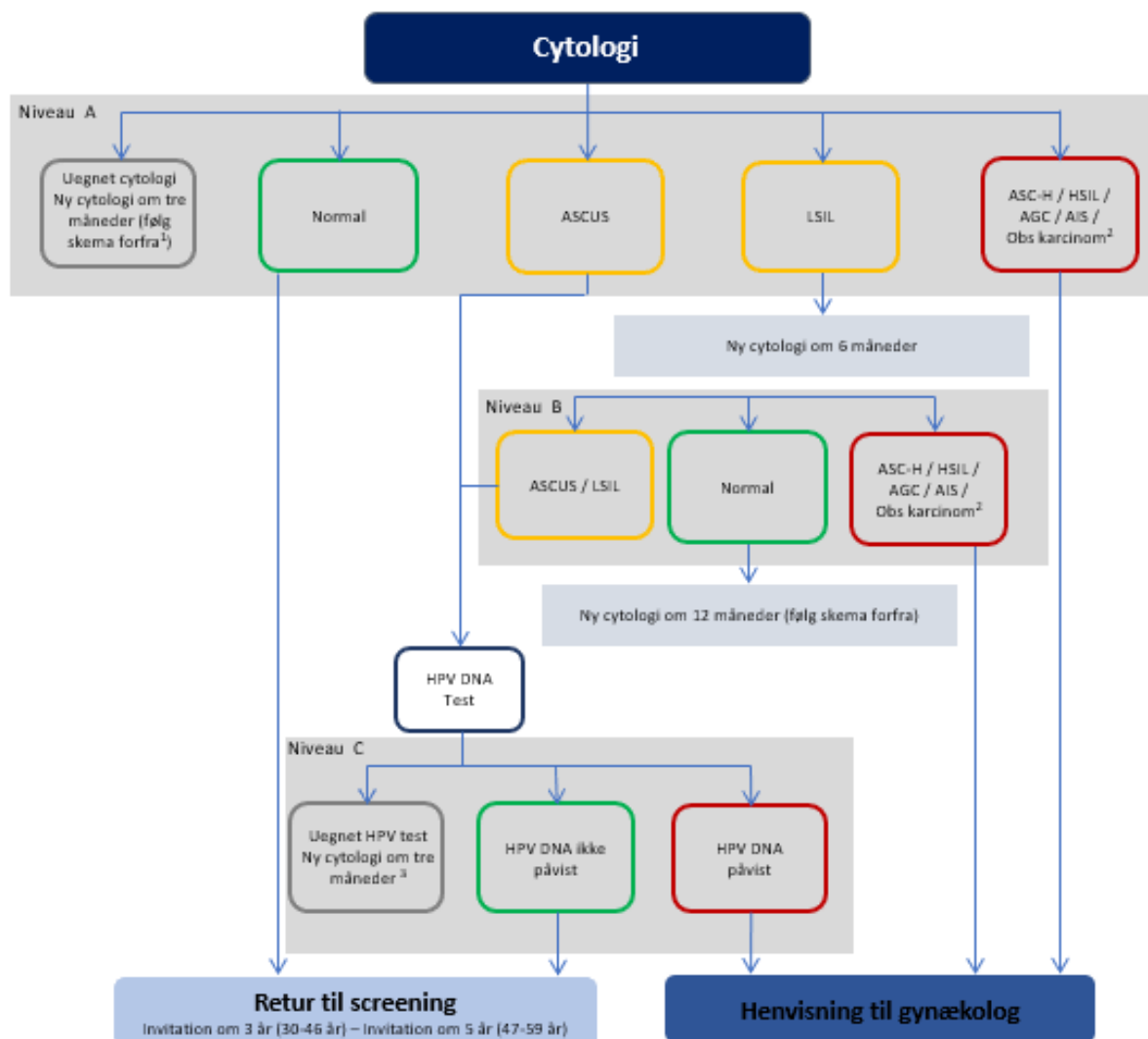
Forkortelser:

ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning
 LSIL: Let grad af pladeepitelforandring
 ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

AGC: Atypiske cylinderepitelceller
 AIS: Adenokarcinom in situ
 HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring

Figur 3

Cytologi screening af kvinder 30-59 år.



Noter:

- 1: Ny prøve inden 3 mdr. og ved gentagen uegnet prøve tilrådes henvisning til gynækolog
- 2: Cytologi eller histologi fra livmoderhalsen med mistanke om carcinom skal medføre henvisning iht. kræftpakkeforløb <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/~media/C2FFDC7DA669498CABF54F20C9F345FA.ashx>
- 3: Ved ASCUS/LSIL ny HPV test. Ved ASCH, HSIL, AGC, AIS, obs. karcinom henvisning til gynækolog. Ved normal ny cytologi om 12 mdr.

Forkortelser:

- | | |
|--|--|
| ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning | AGC: Atypiske cylinderepitelceller |
| LSIL: Let grad af pladeepitelforandring | AIS: Adenokarcinom In situ |
| ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL | HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring |

1. Deltagelse i screeningsprogrammet

Tabel 1:

Formålet er at måle om deltagelsen efter invitation til HPV-screening er mindst ligeså god som deltagelse efter invitation til cytologiscreening. Dette opgøres både nationalt og regionalt.

Tabellen kan opgøres første gang ved milepæl 2

	Inviterede N (%)	Deltagelse <6 mdr. N(%)	Deltagelse <12 mdr. N(%)
RSJ Cytologiscreening HPV-screening			
RN Cytologiscreening HPV-screening			
RH Cytologiscreening HPV-screening			
RM Cytologiscreening HPV-screening			
RSD (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			
Vejle Cytologiscreening HPV-screening			
I alt (incl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			
I alt (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			

2. Antal kvinder med en indeksprøve pr region

Tabel 2:

Formålet er at sikre, at allokering til HPV-screening og cytologiscreening er ens mellem regioner og at visitationsalgoritmen virker efter hensigten. Formålet er også løbende at vurdere størrelsesordenen af datamateriale.

Tabellen kan opgøres første gang ved milepæl 1

N (%)
RSJ Cytologiscreening HPV-screening
RN Cytologiscreening HPV-screening
RH Cytologiscreening HPV-screening
RM Cytologiscreening HPV-screening
RSD (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening
Vejle Cytologiscreening HPV-screening
I alt (incl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening
I alt (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening

3. Deskriptive resultater af Cytologiscreening

Tabel 3a:

Formålet er at beskrive prøveresultatet for kvinder screenet ved cytologiscreening, herunder at se om der er forskel mellem regionerne. Dette svarer til niveau A (& C) i Algoritme for Cytologiscreening figur 3.

Tabellen kan opgøres første gang ved milepæl 1.

Cytologi screenede kvinder														
	Anbefales henvisning til gynækolog							Anbefales kontrol med celleprøve efter 3 eller 6 mdr.			Anbefales at returnere til screening			Andre
	Karcinom	HSIL	ASCH	AIS	AGC	ASCUS HPV pos	I alt	LSIL	Uegnet	I alt	ASCUS HPV neg	Normal	I alt	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
RSJ														
RN														
RH														
RM														
RSD (excl. Vejle)														
Vejle														
I alt (incl. Vejle)														
I alt (excl. Vejle)														

Tabel 3b:

Formålet er at afdække resultater for opfølgning af LSIL i Danmark. Tabellen opgøres regionalt og nationalt.

I tabellen indgår kun prøver med LSIL fra tabel 3a. Således beskrives niveau B (& C) i algoritme for cytologiscreening figur 3.

Tabellen kan opgøres første gang ved milepæl 3.

LSIL – henvist til kontrol efter 6 mdr.							
Anbefales henvisning til gynækolog			Anbefales fornyet kontrol med celleprøve efter 12 mdr.			Anbefales at returnere til screening	Ikke fulgt op <9 mdr. ¹
ASC-H, HSIL, AGC, AIS Karcinom N(%)	ASCUS, LSIL HPV pos N(%)	I alt N(%)	Uegnet N(%)	Normal N(%)	I alt N(%)	ASCUS, LSIL HPV neg N(%)	N(%)
RSJ							
RN							
RH							
RM							
RSD (excl. Vejle)							
Vejle							
I alt (incl. Vejle)							
I alt (excl. Vejle)							

1: Kategorien dækker over prøver der ikke er fulgt op 9 mdr. efter initial LSIL diagnose, svarende til prøver, der ikke er fulgt op 3 mdr. efter anbefalet opfølgingsdato

4. Deskriptive resultater af HPV-screening

Tabel 4a:

Formålet er at beskrive prøveresultat for kvinder screenet ved HPV-screening. Dette svarer til niveau 1 i algoritme for HPV-screening figur 2.

Tabellen kan opgøres første gang ved milepæl 1

HPV screenede kvinder			
	hr-HPV positiv N(%)	hr-HPV negativ N(%)	Uegnet HPV N(%)
RSJ			
RN			
RH			
RM			
RSD (excl. Vejle)			
Vejle			
I alt (incl. Vejle)			
I alt (excl. Vejle)			

Tabel 4b:

Formålet er at præsentere fordeling af HPV typer national og regionalt. Forskelle i analyseudstyr forklarer hvor detaljeret det kan opgøres i de enkelte regioner. Dette svarer til niveau 1 i algoritme for HPV-screening figur 3.

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 1.

hr-HPV positive kvinder						
	hr-HPV positiv N(%)	hr-HPV type ¹				
		16 N(%)	18 N(%)	X N(%)	X N(%)	X N(%)
RSJ						
RN						
RM						
RM						
RSD (excl. Vejle)						
Vejle						
I alt (incl. Vejle)						
I alt (excl. Vejle)						

1: En kvinde kan have flere forskellige hr-HPV typer på en gang.

Tabel 4c:

Formålet er at beskrive andelen af hr-HPV-positive kvinder der anbefales henvist til gynækologisk undersøgelse med KBC eller til kontrol med ny celleprøve efter 12 mdr.

I tabel 4c indgår hr-HPV positive prøver fra tabel 4.a. Således beskrives niveau 2 i algoritme for HPV-screening figur 2.

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 4.

hr-HPV positive kvinder										
	Anbefales henvist til gynækologisk undersøgelse med KBC				Anbefales kontrol med ny celleprøve efter 12 mdr.				Kontrol	Ikke fulgt op < 15 mdr. ¹
	ASC-H/HSIL/AGC/AIS/Obs karcinom & suppl. triage positive	ASC-H/HSIL/AGC/AIS/Obs karcinom & suppl. triage negativ	ASCUS/LSIL & suppl. triage positive	I alt	ASCUS/LSIL & suppl. triage negativ	Normal & suppl. triage positiv	Normal & suppl. triage negativ	I alt	Uegnet	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
RSJ - 16/18 genotypning										
RN - 16/18 genotypning										
RH - udvidet genotypning										
RM - p16/Ki-67										
RSD (excl. Vejle) - p16/Ki-67										
Vejle - p16/Ki-67										
I alt (incl. Vejle)										
I alt (excl. Vejle)										

¹: Kategorien dækker over prøver der ikke er fulgt op 15 mdr. efter initial HPV positiv prøve, svarende til prøver, der ikke er fulgt op 3 mdr. efter anbefalet opfølgingsdato

I appendix vil tabellen yderligere stratificeres pr cytologidiagnose i kombination med positiv eller negativ supplerende triage, og specifik HPV type

Tabel 4d:

Formålet er at beskrive resultat af kontrol for HPV screenede kvinder, der er anbefalet kontrol med ny celleprøve efter 12 mdr. (se tabel 4c). Således beskrives niveau 3 i algoritme for HPV-screening (jf. figur 2).

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 4 (jf. figur 1).

hr-HPV positive kvinder, der er anbefalet kontrol med ny celleprøve efter 12 mdr.							Anbefales fornyet kontrol med celleprøve efter 12 mdr.	Anbefales kontrol	Ikke fulgt op < 15 mdr.¹
Anbefales henvist til Gynækologisk undersøgelse med KBC									
ASC-H/HSIL/AGC/AIS/Obs karcinom & suppl. triage positiv	ASC-H/HSIL/AGC/AIS/Obs karcinom & suppl. triage negativ	ASCUS/LSIL & suppl. triage positive	ASCUS/LSIL & suppl. triage negativ	Normal & suppl. triage positiv	I alt	Normal & Suppl. triage negativ	Uegnet		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
RSJ - 16/18 genotypning									
RN - 16/18 genotypning									
RH - udvidet genotypning									
RM - p16/Ki-67									
RSD (excl. Vejle) - p16/Ki-67									
Vejle - p16/Ki-67									
I alt (incl. Vejle)									
I alt (excl. Vejle)									

1: Kategorien dækker over prøver der ikke er fulgt op efter 15 mdr., svarende til prøver, der ikke er fulgt op 3 mdr. efter anbefalet opfølgingsdato.

Tabel 4e:

Formålet er at beskrive resultat af kontrol for HPV screenede kvinder, der er henvist til kontrol med celleprøve efter 12 + 12 mdr. (se tabel 4d).

Således beskrives niveau 4 i algoritme for HPV-screening (jf. figur 2).

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 5 (jf. figur 1).

Hr-HPV positive kvinder, der er anbefalet kontrol med celleprøve efter 12 + 12 mdr.				
Anbefales henvist til Gynækologisk undersøgelse med KBC		kontrol	Anbefales at retur til screening, 5 års interval	Ikke fulgt op < 15 mdr. N(%)
Hr-HPV positiv N(%)	Uegnet HPV N(%)	Hr-HPV negativ N(%)		
RSJ - 16/18 genotypning				
RN - 16/18 genotypning				
RH - udvidet genotypning				
RM - p16/Ki-67				
RSD (excl. Vejle) - p16/Ki-67				
Vejle - p16/Ki-67				
I alt (incl. Vejle)				
I alt (excl. Vejle)				

5. Sammenligning af HPV-screening og cytologiscreening

Tabel 5a:

Formålet er at beskrive udfald af første analyse afhængig af om kvinden er undersøgt ved HPV-screening eller cytologiscreening, uden at der tages hensyn til triage.

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 1 (jf. figur 1).

	Uegnet¹ N(%)	Negativ² N(%)	Positiv³ N(%)
RSJ Cytologiscreening HPV-screening			
RN Cytologiscreening HPV-screening			
RH Cytologiscreening HPV-screening			
RM Cytologiscreening HPV-screening			
RSD (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			
Vejle Cytologiscreening HPV-screening			
I alt (incl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			
I alt (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening			

1: Uegnet defineres som grå boks i niveau 1 eller A (jf. figur 2 og 3)

2: Negativ defineres som grøn boks i niveau 1 eller A (jf. figur 2 og 3)

3: Positiv defineres for HPV-screening som hr-HPV positiv uanset type (dvs. blå boks i niveau 1), og for Cytologiscreening som ASCUS+ (dvs. rød/gul boks i niveau A) (jf. figur 2 og 3)

Tabel 5b:

Formålet er at beskrive udfald af analyser afhængig af, om kvinden er undersøgt ved HPV-screening eller cytologiscreening. Således beskrives niveau 2 for HPV screening og niveau A (+C) for cytologi screening. Kvinder indgår i analysen hvis indledende analyse er positiv (se positive tabel 5a), og der tages hensyn til udfald forskellige triageringsmetoder.

Tabellen opgøres første gang ved milepæl 1 (jf. figur 1).

hr-HPV positive kvinder eller cytologi positive kvinder	
	Kun anbefalet kontrol med celleprøve N(%)
	Anbefalet henvist til Gynækologisk undersøgelse med KBC N(%)
RSJ Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: 16/18 genotypning Cytologi og supplerende triage	
RN Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: 16/18 genotypning Cytologi og supplerende triage	
RH Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: udvidet genotypning Cytologi og supplerende triage	
RM Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: p16/Ki-67 Cytologi og supplerende triage	
RSD (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: p16/Ki-67 Cytologi og supplerende triage	
Vejle Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage: p16/Ki-67 Cytologi og supplerende triage	
I alt (incl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage Cytologi og supplerende triage	
I alt (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening Cytologi triage Supplerende triage Cytologi og supplerende triage	

Tabel 5c, 5d og 5e:

Formålet er, at beskrive en kvindens værste histologi i forskellige populationer afhængig af resultat af indledende screeningsprøve har været positiv (og har været henvist til gynækolog eller ej) eller negativ.

Populationer:

- Tabel 5c inkluderer kvinder med positiv prøve fra tabel 5a, der på et givent tidspunkt i kvindens kontrolforløb er blevet anbefalet opfølgning ved gynækolog af en patologi afdeling.
- Tabel 5d inkluderer kvinder med en positiv prøve fra tabel 5a, der ikke på et givent tidspunkt i kvindens kontrolforløb er blevet anbefalet opfølgning ved gynækolog af en patologi afdeling.
- Tabel 5e inkluderer kvinder med en negativ prøve fra tabel 5a.

Tabel 5c, 5d og 5e opgøres samtidigt og tidligst ved milepæl 1. Tabellerne opgøres på et bestemt tidspunkt, uden skellen til hvor langt en kvinde er i sit kontrolforløb.

Nedenfor præsenteres et udkast til et ens layout for tabel 5c, 5d og 5e.

	Ingen histologi	Normal	CIN1	CIN2	CIN2+	CIN3+	Ikke klassificeret CIN
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
RSJ Cytologiscreening HPV-screening -16/18 genotypning							
RN Cytologiscreening HPV-screening-16/18 genotypning							
RH Cytologiscreening HPV-screening – udvidet genotypning							
RM Cytologiscreening HPV-screening- p16/Ki-67							
RSD (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening- p16/Ki-67							
Vejle Cytologiscreening HPV-screening-p16/ki 67							
I alt (incl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening							
I alt (excl. Vejle) Cytologiscreening HPV-screening							

Tabel 5f:

Formålet er at opsummere fordele og ulemper ved cytologiscreening i forhold til HPV screening.

Ved hjælp af tabellen muliggøres beregning af fx antal kvinder der skal screenes pr identificeret CIN2+/CIN3+, antal kvinder med positiv prøve pr identificeret CIN2+/CIN3+ og antal histologier pr identificeret CIN2+/CIN3+.

Tabellen opgøres ved milepæl 6

	Samlet antal indeks prøver N	Positive indeks prøver N(%)	Anbefalet henvisning til gynækolog N(%)	Har fået foretaget histologi ¹ N(%)	Normal histologi N(%)	CIN1 N(%)	CIN2 N(%)	CIN2+ N(%)	CIN3+ N(%)	Ikke klassificeret CIN N(%)	PPV ²
RSJ											
Cytologiscreening											
HPV-screening -16/18 genotypning											
RN											
Cytologiscreening											
HPV-screening-16/18 genotypning											
RH											
Cytologiscreening											
HPV-screening – udvidet genotypning											
RM											
Cytologiscreening											
HPV-screening- p16/Ki-67											
RSD (excl. Vejle)											
Cytologiscreening											
HPV-screening- p16/Ki-67											
Vejle											
Cytologiscreening											
HPV-screening- p16/Ki-67											
I alt (incl. Vejle)											
Cytologiscreening											
HPV-screening											
I alt (excl. Vejle)											
Cytologiscreening											
HPV-screening											

1: Der skelnes for histologi ikke mellem portiobiopsi eller konus

2: PPV: Positiv Prædiktiv Værdi = $SP / (SP + FP)$ (positiv indekssprøve & positiv histologi) / (positiv indekssprøve & positiv histologi) + FP (positiv indekssprøve & negativ histologi))

% er i alle tilfælde ud af antal indekssprøver