



## **National klinisk retningslinje for celleforandringer på livmoderhalsen**

Udredning, behandling og opfølgning  
med fokus på kvinder over 60 år.

2019

### **Kontaktperson**

Lone Kjeld Petersen

Lone.Kjeld.Petersen@gmail.com

### **Sponsorer / Finansiering**

Denne nationale kliniske retningslinje er udarbejdet med midler bevilliget under Finansloven 2017 til udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer i perioden 2017-2020.

### **Ansvarsfraskrivelse**

*De ansvarlige for denne nationale retningslinje skal indsætte ansvarsfraskrivelse.*

*Den skal som minimum indeholde følgende:*

*Denne NKR skal betragtes som vejledende og fritager ikke sundhedspersoner for individuelt ansvar for at træffe korrekte beslutninger vedrørende den individuelle patient, i samarbejde med og under hensyntagen til denne. De nationale kliniske retningslinjer 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 vil anden behandling end den anbefalede være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.*

# Indhold

Centrale budskaber .....	4
1 - Læsevejledning.....	7
2 - Indledning.....	9
3 - PICO 1: Triage af kvinder over 60 år med HPV 16/18 positive prøver .....	11
4 - PICO 2: Triage af kvinder over 60 år med hr-HPV positive prøver.....	16
5 - PICO 3: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - keglesnit eller kontrol?.....	19
6 - PICO 4: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - "See and treat" eller kontrol? .....	24
7 - PICO 5: Kontrol efter kegleoperation uden sikre frie rande (alle aldersgrupper).....	28
8 - PIRO 6: Metode til udredning af celleforandringer i cervikalkanalen.....	31
9 - Baggrund .....	38
10 - Implementering.....	40
11 - Monitorering .....	41
12 - Opdatering og videre forskning.....	42
13 - Beskrivelse af anvendt metode.....	43
14 - Bilag 0: Flowcharts.....	44
14.1 - Flowchart 1: Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG´s guideline 2012 .....	44
14.2 - Flowchart 2: Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test.....	45
14.3 - Flowchart 3a: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande.....	46
14.4 - Flowchart 3b: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke-frie / ikke-vurderbare resektionsrande.....	47
15 - Bilag 1: Fokuserede spørgsmål.....	48
16 - Bilag 2: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer .....	53
17 - Bilag 3: Søgebeskrivelse .....	55
18 - Bilag 4: Evidensvurderinger .....	56
19 - Bilag 5: Arbejdsgruppen og referencegruppen .....	57
20 - Bilag 6: Begreber og forkortelser.....	59
21 - Bilag 7: Rapport Fokusgruppe interview .....	61
22 - Bilag 8: DSOG Guideline 2012 - med indsat referencer til NKR.....	62
23 - Bilag 9: Lægmandsbeskrivelse .....	63
24 - Bilag 10: Risk of Bias og QUADAS-2.....	65
25 - Bilag 11: Høringsparter.....	66
Referencer .....	67

## Centrale budskaber

### 1 - Læsevejledning

### 2 - Indledning

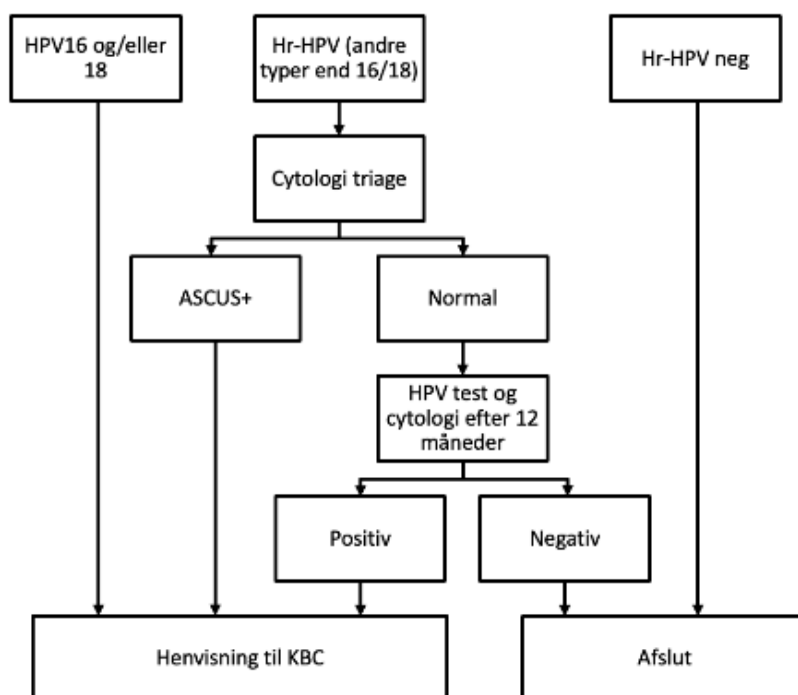
### 3 - PICO 1: Triage af kvinder over 60 år med HPV 16/18 positive prøver

#### God Praksis (Konsensus)

✓ Kvinder over 60 år, som har HPV 16/18 i deres cervixprøve, skal henvises direkte til kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervikalkanalen da deres risiko for moderate til svære vævsforandringer – uanset cytologi – er stor.

✓ Alle kvinder over 60 år, som har positiv hr-HPV, bør have lavet cytologisk triage på samme prøve af hensyn til udredning og behandling.

#### Triage af kvinder over 60 år screenet med test for high-risk HPV test



Udkast til algoritme, som der kan arbejdes videre med i National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.

#### 4 - PICO 2: Triage af kvinder over 60 år med hr-HPV positive prøver

##### God Praksis (Konsensus)

- √ Det anbefales at kvinder over 60 år får lavet HPV-test med typebestemmelse for HPV 16/18, så denne højrisikogruppe kan identificeres.
- √ Såfremt typebestemmelse ikke er udført bør cytologisk triage udføres for at mindske antallet af unødige KBC undersøgelser.

#### 5 - PICO 3: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - keglesnit eller kontrol?

##### God Praksis (Konsensus)

Hos kvinder over 60 år med positiv hr-HPV på livmoderhalsen og ikke repræsentative prøver er det god klinisk praksis:

- √ I samråd med kvinden overveje diagnostisk keglesnit.
- √ Hvis kvinden ønsker kontrol da forsøges behandling med vaginalt administreret østrogen før ny kontrol kolposkopi.
- √ Hvis der ikke foretages kegleoperation, da anbefales kontrol efter 12 måneder med ny celleprøve med HPV-test og cytologisk triage. Ved fortsat positiv HPV-test skal patienten henvises mhp. stillingtagen til kegleoperation.
- √ At anbefale diagnostisk keglesnit ved mistanke om glandulær forandringer (adenocarcinoma in situ eller AGC).

#### 6 - PICO 4: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - "See and treat" eller kontrol?

##### God Praksis (Konsensus)

Hos kvinder over 60 år med positiv hr-HPV på livmoderhalsen og en ikke synlig transformationszone er det god klinisk praksis

- √ i samråd med kvinden at overveje diagnostisk keglesnit evt. i form af "see and treat", hvis sufficient prøvetagning ikke er muligt.

#### 7 - PICO 5: Kontrol efter kegleoperation uden sikre frie rande (alle aldersgrupper)

##### God Praksis (Konsensus)

- √ Opfølgning efter kegleoperation uden frie rande (eller hvor randene ikke kan vurderes) kan hos alle aldersgrupper udgøres af cervix cytologi og HPV-test på celleprøven (dobbeltest).
- √ Kolposkopi øger ikke sensitiviteten af kontrollen og er derfor ikke nødvendig.
- √ Kontrol med dobbelttest udføres efter 6 og 12 måneder.
- √ Ved positiv HPV-test og/eller abnorm cytologi, henvises til KBC
- √ Ved to på hinanden følgende negative dobbelttests kan patienten sendes tilbage til screeningsprogrammet.
- √ Ved påvist AIS og ikke frie rande foretages fortsat kontrol hos gynækologisk speciallæge hvis der ikke foretages ny kegleoperation eller hysterektomi.

## 8 - PIRO 6: Metode til udredning af celleforandringer i cervikalkanalen

### Svag Anbefaling

- svag anbefaling for begge metoder

Både cytobrush, samt cervix abrasio kan anvendes til diagnostik af forandringer i cervikalkanalen. Da de forskellige prøvetagningsteknikker giver henholdsvis et cytologisk og et histologisk prøvesvar er metoderne ikke direkte sammenlignelige og et aktivt valg af metode i forhold til den kliniske situation anbefales.

## 9 - Baggrund

### 10 - Implementering

### 11 - Monitorering

### 12 - Opdatering og videre forskning

### 13 - Beskrivelse af anvendt metode

### 14 - Bilag 0: Flowcharts

#### 14.1 - Flowchart 1: Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG´s guideline 2012

#### 14.2 - Flowchart 2: Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test

#### 14.3 - Flowchart 3a: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande

#### 14.4 - Flowchart 3b: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke-frie / ikke-vurderbare resektionsrande

### 15 - Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

### 16 - Bilag 2: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

### 17 - Bilag 3: Søgebeskrivelse

### 18 - Bilag 4: Evidensvurderinger

### 19 - Bilag 5: Arbejdsgruppen og referencegruppen

### 20 - Bilag 6: Begreber og forkortelser

### 21 - Bilag 7: Rapport Fokusgruppe interview

### 22 - Bilag 8: DSOG Guideline 2012 - med indsat referencer til NKR

### 23 - Bilag 9: Lægmandsbeskrivelse

### 24 - Bilag 10: Risk of Bias og QUADAS-2

### 25 - Bilag 11: Høringsparter

## 1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

### 1. Lag - Anbefalingen

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

#### Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

#### Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

#### Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

#### God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

### 2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

**Evidensprofilen:** De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

**Sammenfatning:** Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

#### Kvaliteten af evidensen:

**Høj:** Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

**Moderat:** Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

**Lav:** Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

**Meget lav:** Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

**Nøgleinformation:** Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

**Rationale:** Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

**Praktiske oplysninger:** Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

**Adaption:** Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

**Diskussion:** Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

**Referencer:** Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ intriduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.



## 2 - Indledning

Formålet med den kliniske retningslinje er at sikre danske kvinder ensartet, evidensbaseret udredning og behandling af vævsforandringer på livmoderhalsen. Indførelse af HPV-test til screening af kvinder i alderen 60-64 år og anbefalingen i kræftplan IV[1] om et engangsscreeningstilbud til kvinder født før 1948, har affødt kliniske problemstillinger, som ikke er omfattet af de nuværende nationale retningslinjer på området. Arbejdsgruppen har ønsket at belyse problematikken vedrørende håndtering af HPV screeningspositive kvinder over 60 år gennem udvalgte fokuserede spørgsmål.

Overordnet vil vi undersøge hvordan HPV positive kvinder over 60 år bør udredes og eventuelt behandles.

Spørgsmål 1 og 2 omhandler håndtering af HPV positive kvinder - skal de undersøges primært eller triageres med HPV genotype og cervix cytologi?

Spørgsmål 3 og 4 omhandler mulige undersøgelsesmetoder og konsekvenser af testresultater.

Desuden har vi ønsket at undersøge kontrolforløbet efter behandling af vævsforandringer på livmoderhalsen med henblik på sufficient kontrol med minimal gene og sygeliggørelse (spørgsmål 5).

Diagnostiske test for vævsforandringer i cervikalkanalen anvendes regionalt forskelligt. Gennem evidensbaseret evaluering af de forskellige test vil vi om muligt skabe grundlag for en ensartet optimal udredning (spørgsmål 6).

### Patientgruppen

Denne retningslinje har specielt fokus på screeningsafledte konsekvenser hos kvinder over 60 år, da en udvidelse af screeningstilbuddet har afsløret et behov for anbefalinger med henblik på relevant triagering, udredning og behandling af denne aldersgruppe.

Arbejdsgruppen har desuden fokuseret på kontrol efter keglesnit i alle aldersgrupper. Introduktion af HPV-test i kombination med cervix cytologi - den såkaldte "Test of Cure" åbner nye muligheder for opfølgning med minimal sygeliggørelse. Kvinder, hvor keglesnits præparatet ikke har frie resektionsrande tilhører en højrisikogruppe. Vurdering af behov for speciel opfølgning af subgrupper vil indgå f. eks. for at sikre compliance i kontrolforløbet.

Alle patienter, som udredes for vævsforandringer på livmoderhalsen får taget en prøve fra livmoderhalskanalen i forbindelse med kolposkopi og biopsitagning (KBC). Baggrunden for arbejdsgruppens fokus på dette spørgsmål, er regionale forskelle i den praktiske udførelse af udredningsproceduren.

### Målgruppen

Målgruppen for den kliniske retningslinje er primært sundhedspersoner involveret i screening for livmoderhalskræft og screeningsafledte konsekvenser - fra den alment praktiserende læge til cytobioanalytikere og patologer såvel som læger på gynækologiske afdelinger og gynækologiske speciallæger. Arbejdsgruppen har tilstræbt at skabe en tværfaglig klinisk anvendelig retningslinje for at sikre bedst mulige patientforløb.

Det har været vigtigt for arbejdsgruppen også at omsætte den fremsøgte viden i kortfattede algoritmer i form af flowcharts, da dette efterspørges i den kliniske hverdag.

Sekundært henvender retningslinjen sig til interesseorganisationer og beslutningstagere på nationalt og regionalt niveau, samt til patienter med celleforandringer eller positiv HPV prøve fra livmoderhalsen.

### Emneafgrænsning

Indholdet i denne retningslinje er defineret af de spørgsmål, som efter arbejdsgruppens vurdering var vigtige i forhold til fremsøgning af evidens. Arbejdsformen har været defineret af Sundhedsstyrelsen som også har godkendt valg af spørgsmål. Dermed supplerer retningslinjen Sundhedsstyrelsen anbefalinger for Screening for Livmoderhalskræft[2]. Da den aktuelle retningslinje omhandler "punktnedslag i patientforløbet", skal den ses som supplement til den tidligere udarbejdede guideline for udredning, behandling og kontrol af dysplasi på livmoderhalsen, som blev udgivet af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik i 2012[3] (Bilag 8). Spørgsmål vedr screeningsprogrammet for livmoderhalskræft er ikke fokus for den aktuelle kliniske retningslinje, men håndteres i regi af Den nationale styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.

HPV positive kvinder over 60 år uden påviste celleforandringer har øget risiko for senere udvikling af dysplasi og livmoderhalskræft. Triagering og opfølgning ved hjælp af risikostratificering skal sikre høj sensitivitet og samtidig optimering af specificitet, så antallet af screeningsudløste kolposkopier med biopsi og cervikal prøvetagning (KBC) reduceres under hensyntagen til bevarelse af sensitiviteten.

I 2012 blev screeningstilbuddet for livmoderhalskræft udvidet til også at omfatte kvinder over 60 år og i 2017 kom engangstilbuddet om screening til alle danske kvinder født før 1948. Disse nye tiltag har medført at håndteringen af screeningspositive kvinder over 60 år er blevet meget aktuel i den kliniske hverdag. Blandt disse kvinder udfordrer de aldersrelaterede anatomiske forandringer i livmoderhalsen den diagnostiske procedure (KBC) ved udredning for vævsforandringer. Transformationszonen med eventuelle vævsforandringer trækkes med alderen op i cervikalkanalen og bliver helt eller delvist usynlig. Som konsekvens kan prøvetagning og sufficient diagnostik vanskeliggøres. Ved keglesnitoperation tilstræbes at fjerne hele den zone, hvor eventuelle vævsforandringer er lokaliseret. Det operative indgreb kan derfor betragtes som diagnostisk, men er forbundet med øget morbiditet sammenlignet med KBC. Derfor har arbejdsgruppen ønsket at sammenligne forskellige strategier til udredning af et positivt screeningsfund.

Kvinder, som får foretaget keglesnit pga. vævsforandringer på livmoderhalsen, tilbydes intensiveret kontrol efter operationen pga. øget

risiko for efterfølgende udvikling af livmoderhalskræft. En risikostatificering ud fra radikaliteten af indgrebet har medført kontrol i almen praksis hos patienter, hvor keglesnittet er beskrevet med frie resektionsrande, hvilket er omfattet af tidligere guidelines[2]. Hos kvinder med ikke frie resektionsrande er kontrollen generelt blevet udført hos gynækologisk speciallæge eller på specialafdeling med mulighed for samtidig kolposkopi og eventuel biopsitagning. Arbejdsgruppen ønsker at vurdere om HPV og cytologi test kan erstatte speciallægevurdering inkl. kolposkopi med mulighed for biopsitagning.

Prøvetagning fra cervikalkanalen er en del af KBC proceduren. Der er betydelige regionale forskelle i anvendelsen af forskellige diagnostiske tests og arbejdsgruppen har ønsket på et evidensbaseret grundlag at evaluere både den diagnostiske præcision, det patientrelaterede ubehag samt mulige kliniske scenarier, hvor valg af procedure er af betydning.

Denne nationale kliniske retningslinje fokuserer på de definerede fokusområder. For at skabe sammenhængskraft i de udarbejdede retningslinier og Flowcharts har vi i begrænset omfang inddraget materiale fra Sundhedsstyrelsens nye anbefalinger til organisering af screening for livmoderhalskræft [4] samt fra den nationale guideline udgivet af DSOG i 2012[3] (Bilag 8). Under arbejdet er det blevet klart, at den anvendelige videnskabelige litteratur på området er begrænset. De udarbejdede anbefalinger er således kun i begrænset omfang evidensbaserede. Konsensus vedrørende anbefalinger af god klinisk praksis såvel som styrken af de evidensbaserede anbefalinger, er opnået gennem diskussioner i arbejdsgruppen. Arbejdsgruppen er med sin brede geografiske og tværfaglige sammensætning garant for at sikre bred national opbakning og implementering af anbefalingerne.

### **Patientperspektivet**

Patientforeningen KIU – Kvinder med Kræft i Underlivet har udpeget repræsentanter, som har været konsulteret i forbindelse med definering af PICO spørgsmål. Ligeledes vil KIU være høringspart, når rapporten sendes i høring. Det var fra starten klart, at evidensgrundlaget for anbefalingerne ville være sparsomt. Derfor er der, parallelt med arbejdsgruppens arbejde, taget initiativ til fokusgruppe interviews med ældre kvinder med positiv HPV-test, for at klarlægge kvindernes opfattelse og præferencer i relation til udredning, eventuel behandling og kontrol. En sammenfatning af disse interviews er vedhæftet rapporten som bilag og relevant materiale inddraget under de enkelte spørgsmål (Bilag 7).

### 3 - PICO 1: Triage af kvinder over 60 år med HPV 16/18 positive prøver

#### Fokuseret spørgsmål 1

Bør kvinder over 60 år med positiv HPV type 16/18 fra livmoderhalsen henvises til kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervikalkanalen (KBC) uanset cytologisk diagnose, eller bør det kun være kvinder med abnorm cytologi (ASCUS+)?

#### Baggrund for valg af spørgsmål

De ældste kvinder i screeningsprogrammet fra 60-64 år bliver screenet med HPV-test på celleprøven fra livmoderhalsen, den såkaldte "exit test", hvor kun HPV negative kvinder kan forlade screeningsprogrammet. Primær HPV screening blev ligeledes benyttet i "engangstilbudet" givet i 2017 til alle kvinder født før 1948[1]. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger for livmoderhalskræftscreening fra 2012[2] er der retningslinjer for kvinder mellem 60 og 64 år, men der foreligger ikke retningslinjer for hvordan kvinder over 64 år bør følges og kontrolleres.

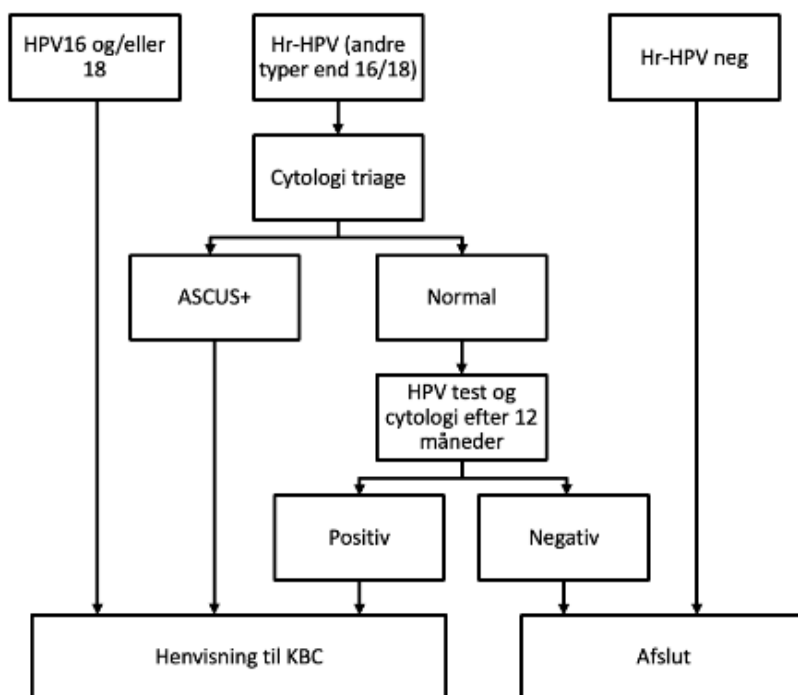
Denne ældre aldersgruppe bør måske håndteres anderledes, da de har kortere restlevetid, forventeligt højere procedurerelateret morbiditet og lavere HPV forekomst. Hertil kommer, at det generelt er vanskeligere at tage repræsentative prøver fra denne aldersgruppe, da transformationszonen er trukket op i cervikalkanalen.

God Praksis (Konsensus)

✓ Kvinder over 60 år, som har HPV 16/18 i deres cervixprøve, skal henvises direkte til kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervikalkanalen da deres risiko for moderate til svære vævsforandringer – uanset cytologi – er stor.

✓ Alle kvinder over 60 år, som har positiv hr-HPV, bør have lavet cytologisk triage på samme prøve af hensyn til udredning og behandling.

### Triage af kvinder over 60 år screenet med test for high-risk HPV test



Udkast til algoritme, som der kan arbejdes videre med i National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening.

#### Praktiske Oplysninger

I særlige tilfælde kan det overvejes at foretage keglesnit umiddelbart efter positiv HPV prøve. F.eks. ved manglende overblik over transformationszonen. Se øvrige anbefalinger for yderligere information.

Kvinder med hr-HPV af andre typer end 16/18 er ikke direkte behandlet i dette spørgsmål. Der er dog generel enighed om, at disse kvinder bør have foretaget cytologitriage. De cytologi negative i denne triage bør kontrolleres med cytologi og HPV-test efter 1 år (se figur).

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig e og skadelige virkninger

Cytologitriage på HPV 16/18 positive lader til at overse op imod halvdelen af celleforandringer. Arbejdsgruppen vurderer derfor at triage bør udelades, selvom der skal laves næsten dobbelt så mange KBC procedurer. Da HPV infektion er sjælden hos

kvinder over 60 år, er den absolutte stigning i antal kolposkopier beskednen.

#### Kvaliteten af evidensen

Der er kun indirekte evidens. De indirekte kohortestudier har i forskellig grad forsøgt at undgå verifikationsbias. Verifikationsbias er det fænomen at dem der tester positivt bliver undersøgt grundigere og der derfor er større sandsynlighed for at finde sygdom i denne gruppe.

#### Patientpræferencer

Vi antager, at de fleste gerne vil undersøges grundigere for at forebygge flere celleforandringer. Det er også vores opfattelse, at mange patienter i denne aldersgruppe gerne vil færdigbehandles med det samme, hvis muligt. Dette understøttes af vores fokusgruppe interviews. Se mere i dette afsnit.

#### Andre overvejelser

Vi har lagt vægt på at komme med en anbefaling på trods af meget dårlig evidens for at sikre ensartet håndteringen på landsplan. PICO 1 og PICO 2 er tæt forbudne.

### Rationale

Vi har lagt vægt på at vælge den sikreste løsning, som er at henvise alle HPV 16/18 positive kvinder til gynækolog uden triage. Kvinder som er HPV 16/18 positive, har meget høj risiko for celleforandringer, også selvom den aktuelle cytologi er normal. Henvisning af alle HPV 16/18 positive kvinder uden triage vil initielt føre til, at dobbelt så mange bliver henvist, men denne forskel vil udlignes over tid, når patienterne i kontrolprogrammet (ved triage) følges. Vi har også lagt vægt på at komme med en anbefaling trods manglerne i evidensen, for at ensarte håndtering på landsplan.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Alle kvinder over 60 år inviteret i det nuværende screeningsprogram med positiv HPV-test fra cervix.
- Intervention:** Alle HPV 16/18 positive kvinder skal have foretaget triage med cervixcytologi og kun henvises til KBC ved abnorm cytologi.
- Sammenligning:** Alle kvinder med HPV 16/18 henvises direkte til KBC.

### Sammenfatning

#### Litteratur

Vi har identificeret flere internationale guidelines, som har behandlet triagering af HPV positive kvinder[2][5][6][4][7][8][9][10][11]. Ingen af dem refererede dog til overbevisende evidens. Vi søgte efter systematiske reviews, men ingen svarede direkte på vores spørgsmål. Herefter søgte vi primær litteratur men fandt ingen randomiserede eller observationelle studier, der svarede på vores PICO spørgsmål.

Vi fandt dog indirekte evidens, idet prognostiske kohortestudier angav risiko for udvikling af CIN 2+ over en årrække for subgrupper (f.eks. kvinder som er HPV 16/18 positive men cytologi negative). Selvom der er tale om store kohorte studier vil risikoestimer i de enkelte subgrupper være påvirket af studierne design vedrørende håndtering af abnorme screeningsfund i den enkelte subgruppe.

Vi fandt også studier, der forsøgte at beregne hvor mange tilfælde af celleforandringer, der ville findes ved forskellige triage- og screeningsstrategier.

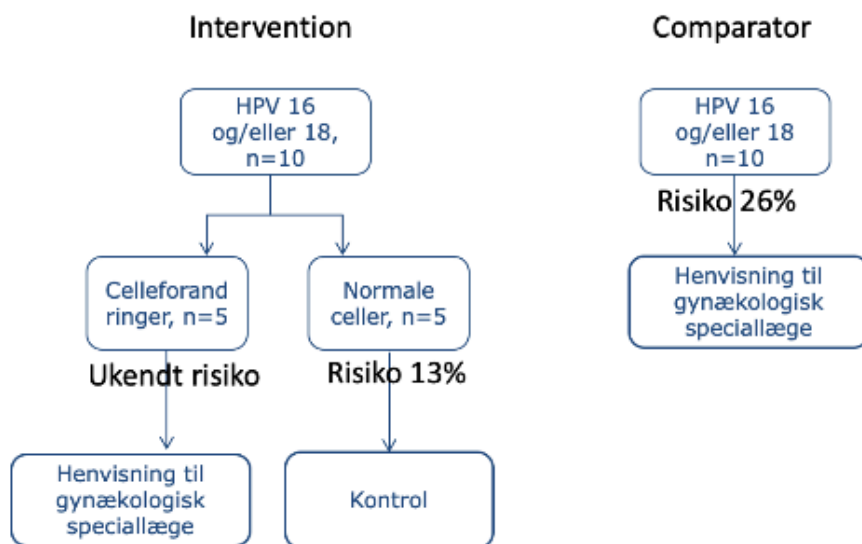
#### Gennemgang af evidensen

Kun én guideline anbefaler genotypebestemmelse[5], tre angiver dog at både cytologi og genotypning kan anvendes til

triage[2][9][11] mens fire primært anbefaler cytologitriage[6][7][8][10]. Kun Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 omhandler specifikt ældre kvinder, mens alle andre guidelines behandler kvinder i alle aldre.

Ingen guidelines anbefaler cytologitriage af HPV 16/18, skønt flere anbefaler triage af hele hr-HPV gruppen.

En del studier har opgivet risikoen for CIN3+ for forskellige subgrupper og dette kan bidrage til identifikation af subgrupper med særlig risiko og behov for intensiveret kontrol. Et hollandsk kohortestudie, som fulgte 25.000 kvinder med både cytologi og HPV-test har opgjort risikoen for mange relevante undergrupper og kan bruges til at beskrive risikoen for de muligheder vi er interesseret i (figur 1, [12]). Studiet angiver risiko for kvinder med en gennemsnitlig alder på 44 år. Specifikke data for ældre kvinder har vi ikke kunnet finde.



Figur 1. PICO 1 på figurform og beskriver de 2 muligheder vores spørgsmål omhandler. Risiko for CIN3+ over 3 år er indtastet (tallene er fra yngre kvinder[12]). På figuren er også indtastet hvor mange, der forventes at falde i hver gruppe. Forudsat at ca. 2 % af kvinder over 60 år tester positiv for HPV[13] og at ca. halvdelen er 16/18 (I overensstemmelse med andre studier[14]). For begge strategier har vi forudsat, at der foretages cytologitriage på non 16/18 HPV typer.

Nedenfor er en oversigt over de studier, der har regnet på forskellige triage strategier.

	PICO 1		PICO 2		HPV+ n	CIN2+ /%	Alder
	I: 16/18-> KBC	C: 16/18+ & cyt+> KBC	I: hrHPV-> KBC	C: hrHPV+ & cyt+> KBC			
Isidean2017[15]	Ja	Beregnet	Nej	Ja	550	12	38 år
Cox2013[16]	Ja	Nej	Ja	Ja	2872	10	45 år
Naucler2009[17]	Ja	Nej	Nej	Ja	346	20	32-38år
Rijkaart2012[18]	Ja	Nej	Nej	Ja	1303	17	29-61

Tabel 1. Liste over fundne studier, der kan bruges til indirekte at besvare PICO 1 og PICO 2. I: Intervention. C: Comparator.

Ingen studier har undersøgt cytologitriage af HPV 16/18, men det har været muligt at regne på tallene fra Isidean 2017[15]. Dette studie er også det eneste, der har tal for både vores intervention og comparator i vores spørgsmål (se tabel 2). Det fremgår af tabel 2 at cytologitriage fører til en halvering af henvisninger til kolposkopi men med et uacceptabelt fald i sensitivitet fra 80-90 til 49 %. De 49 % er dog kun for den initiale triage og dette tal vil formentlig stige når gruppen af HPV positive med normale celler bliver kontrolleret. Kolposkopi henvisningsraten vil dog også stige.

Intervention	Reference	Henvist til KBC/%	Sensitivitet	Specifcitet	PPV
16/18-> KBC	Naucler 2009[17]	68	95	28	39
	Rijkaart2012[18]43		82	67	39
	Cox 2012[16]	42	64	89	37
	Isidean 2017[15]	34	83	64	28
16/18+ & Cyt+> KBC	Isidean 2017[15]	18	49	82	31

Tabel 2. Oversigt over de studier der har regnet på triage strategier der ligner vores PICO. Altså studier hvor kvinder med HPV 16/18 går direkte til KBC eller studier hvor kun HPV 16/18 positive med positiv cytologi sendes til KBC. Flere af ovenstående tal er beregnet ud fra tal i studierne for at gøre tallene sammenlignelige. PPV: positiv prædiktiv værdi. 16/18: Positiv med HPV 16 og/eller 18. Cyt+: Abnorm cytologi

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Alle HPV 16/18 positive henvises til KBC	Cytologisk triage		
Alle outcomes					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome

## 4 - PICO 2: Triage af kvinder over 60 år med hr-HPV positive prøver

### Fokuseret spørgsmål 2

Bør kvinder over 60 år med positiv hr-HPV fra livmoderhalsen henvises til KBC uanset cytologisk diagnose eller bør det kun være kvinder med abnorm cytologi?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Danske kvinder 60-64 år, som inviteres til screening jvf. anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen, screenes aktuelt med HPV-test. Ved positiv test for HPV type 16/18, henvises direkte til videre udredning med KBC. Ved positiv test for hr-HPV, anden type end 16/18, foretages triage med cytologisk undersøgelse og kun ved abnorm cytologi (ASCUS+) henvises direkte til KBC.

Det ønskes undersøgt, hvorvidt der er evidens for at skelne mellem hr-HPV typer hos kvinder over 60 år. Der foreligger ingen nationale retningslinjer på området for kvinder over 64 år.

#### God Praksis (Konsensus)

- ✓ Det anbefales at kvinder over 60 år får lavet HPV-test med typebestemmelse for HPV 16/18, så denne højrisikogruppe kan identificeres.
- ✓ Såfremt typebestemmelse ikke er udført bør cytologisk triage udføres for at mindske antallet af unødige KBC undersøgelser.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Cytologitriage på hr-HPV positive lader til at halvere antallet af kolposkopier og finder samme antal celleforandringer, hvorfor cytologitriage bør anbefales, hvis man ikke bruger genotypebestemmelse. Genotypebestemmelse uden cytologitriage er måske lidt mere sensitiv end cytologitriage på alle hr-HPV type.

#### Kvaliteten af evidensen

Der er kun indirekte evidens.

#### Patientpræferencer

Vi ved fra vores fokusgruppeinterviews, at kvinder generelt gerne vil have kontrolforløbet afsluttet. I dette tilfælde har arbejdsgruppen dog valgt at gå på kompromis med dette princip, da vi kan reducere antallet af kolposkopier betydeligt ved at udføre triage.

#### Andre overvejelser

Vi har lagt vægt på at komme med en anbefaling på trods af meget dårlig evidens for at sikre ensartet håndtering på landsplan. PICO 1 og PICO 2 er tæt forbudne.

### Rationale

Med opfølgning kan der findes det samme antal tilfælde af celleforandringer ved cytologitriage sammenlignet med henvisning af alle hr-HPV positive. Cytologitriage halverer antallet af kolposkopier og bør derfor være førstevalg for at undgå overbehandling. Hvis vi sammenligner PICO 1 med PICO 2 (ved at kigge på tabel 1 og 2) kan vi se, at strategien med identifikation af HPV 16/18 (og cytologitriage af non 16/18) måske er lidt mere sensitiv, men også fører til, at lidt flere bliver henvist til kolposkopi sammenlignet med cytologitriage på alle hr-HPV positive. De 2 regimer er dog sammenlignelige. For at sikre ensartet håndtering har vi valgt at anbefale strategien med identifikation af HPV 16/18 (PICO 1).



## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Alle kvinder over 60 år inviteret i det nuværende screeningsprogram med positiv HPV-test fra cervix.
- Intervention:** Alle hr-HPV positive kvinder skal have foretaget triage med cervixcytologi og kun henvises til KBC ved abnorm cytologi.
- Sammenligning:** Alle kvinder som er hr-HPV positive henvises direkte til KBC.

## Sammenfatning

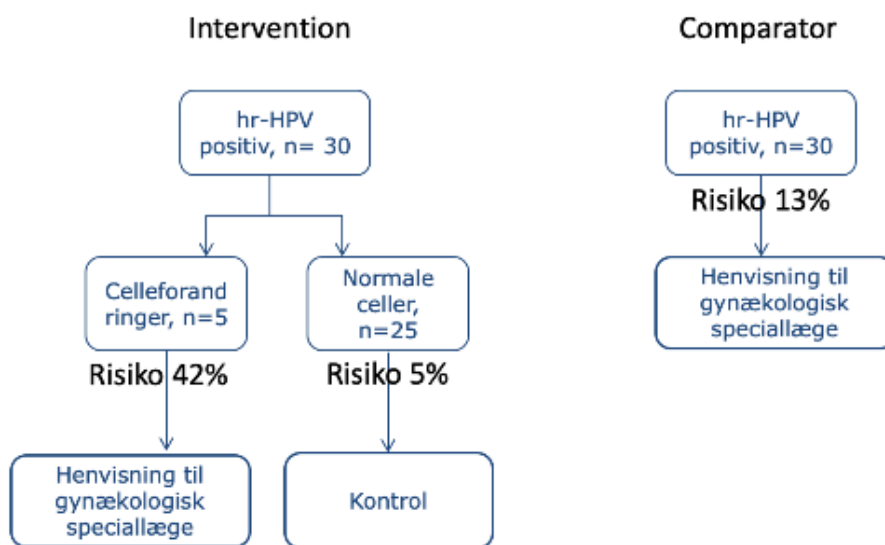
### Litteratur

Den samme litteratur, som blev fundet til PICO 1, er blevet brugt til at besvare dette spørgsmål.

### Gennemgang af evidensen

Ingen guidelines anbefaler direkte henvisning til kolposkopi af alle hr-HPV positive kvinder. I et stort italiensk screeningsstudie er henvisning af alle hr-HPV positive undersøgt på yngre kvinder[19]. Her fandt man, at næsten dobbelt så mange blev henvist til kolposkopi sammenlignet med vanlig screening.

Cytologitriage (se nedenstående figur) fører til at flere undgår unødvendig kolposkopi.



Figur 2. PICO 2 på figurform. Risiko for CIN3+ pr 1000 kvinder over 3 år er indtastet[12] (yngre kvinder). På figuren er også indtastet hvor mange, der forventes at falde i hver gruppe.

Af tabel 3 fremgår det, at triagen medfører en stor reduktion af henvisninger til kolposkopi. Naucler 2009 har - som det

eneste - kigget på, hvordan det går, når triagegruppen bliver kontrollet over tid. Studiet har derfor den højeste henvisning til kolposkopi på 50 %, men det er stadig halvdelen af, hvad der findes i armen uden triage. Sensitiviteten er stort set den samme for CIN 2+ og vi konkluderer, at triage i denne population er sikkert.

Sammenligner vi med tabel 2 fra PICO 1, ser vi at HPV 16/18 uden triage medfører lidt flere henvisninger til kolposkopi, men at sensitiviteten er lidt højere end for cytologitriage på alle hr-HPV.

Intervention	Reference	Henvist til KBC/%	Sensitivitet	Specifcitet	PPV
hr-HPV+-> KBC	Cox 2012[16]	100	86	63	20
hr-HPV+ & cyt+ -> KBC	Naucler 2009[17]	50	95	38	61
	Cox 2012[16]	25	48	92	38
	Rijkaart2012[18]	22	63	89	60
	Isidean 2017[15]	19	48	85	30

Tabel 3. Oversigt over de studier, der har regnet på triage strategier der ligner PICO 2. Altså studier hvor kvinder, som er hr-HPV positive, sendes til KBC eller studier hvor kun hr-HPV positive med positiv cytologi sendes til KBC. Flere af ovenstående tal er beregnet ud fra tal i studierne for at gøre studierne sammenlignelige. PPV: positiv prædiktiv værdi. Cyt+: Abnorm cytologi

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Alle HPV positive henvises til KBC	Cytologisk triage		
Alle outcomes					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome

## 5 - PICO 3: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - keglesnit eller kontrol?

### Fokuseret spørgsmål 3

Skal kvinder over 60 år med positiv HPV-test og ikke repræsentative prøver fra transformationszonen (ved KBC), kontrolleres med KBC efter 1 år eller have lavet keglesnit med det samme?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Kvinder over 60 år med positiv hr-HPV test i celleprøve fra livmoderhalsen udgør en risikogruppe for udvikling af svære forstadier til livmoderhalskræft eller udvikling af kræft. Standardudredning er kolposkopi med biopsier og prøve fra cervikalkanalen (KBC). Med stigende alder er det teknisk vanskeligere at opnå repræsentative vævsprøver hos disse patienter, og undersøgelsen kan være insuffisient. Det kliniske valg bliver herefter en balance mellem risiko for underdiagnostik eller overbehandling, idet det er uvist, om man skal fortsætte kontrol med celleprøve, som er behæftet med risiko for falsk negativt resultat eller udføre et mindre operativt indgreb i form af et diagnostisk keglesnit som udover muligheden for optimal diagnostik også kan være terapeutisk.

#### God Praksis (Konsensus)

Hos kvinder over 60 år med positiv hr-HPV på livmoderhalsen og ikke repræsentative prøver er det god klinisk praksis:

- ✓ I samråd med kvinden overveje diagnostisk keglesnit.
- ✓ Hvis kvinden ønsker kontrol da forsøges behandling med vaginalt administreret østrogen før ny kontrol kolposkopi.
- ✓ Hvis der ikke foretages kegleoperation, da anbefales kontrol efter 12 måneder med ny celleprøve med HPV-test og cytologisk triage. Ved fortsat positiv HPV-test skal patienten henvises mhp. stillingtagen til kegleoperation.
- ✓ At anbefale diagnostisk keglesnit ved mistanke om glandulær forandringer (adenocarcinoma in situ eller AGC).

### Praktiske Oplysninger

Vævsforandringer på livmoderhalsen er lokaliseret i transformationszonen. Udredning af abnorme screeningsprøver med celleforandringer på livmoderhalsen og/eller positiv HPV-test udgøres af kolposkopisk undersøgelse af transformationszonen, biopsitagning vejledt af kolposkopien og prøvetagning fra cervikalkanalen. Aldersbetingede anatomiske ændringer kan vanskeliggøre sufficient undersøgelse, da transformationszone retraheres ind i cervikalkanalen og dermed ikke længere er synlig eller tilgængelig for repræsentativ biopsitagning.

Små studier med forskellig administrationsform, dosis og behandlingsvarighed beskriver effekt af estradiol behandling peroralt eller vaginalt hos patienter med en delvis eller helt skjult transformationszone (18, 19). Vaginalt administreret estradiol (25 mikrogram dagligt i 7 dage) resulterede i en synlig transformationszone hos 70 % af patienterne (20) og kan forsøges før ny kolposkopi. Da estradiol til vaginal administration kun forhandles som 10 mikrogram vagitorier, forslås f. eks. at forsøge med 20 mikrogram dagligt i 7 dage, forud for kolposkopi.

Påvisning af hr-HPV i en prøve fra cervikalkanalen kan være udtryk for såvel en incident som en persisterende infektion. Hvis hr-HPV påvises to gange med mindst 12 måneders interval hos en kvinde over 60 år, må infektionen for praktiske formål betragtes som persisterende. Disse kvinder har en betydelig øget risiko for udvikling af CIN 3+, specielt hvis der er tale om HPV16. Dette forhold bør indgå i vejledningen af kvinden vedrørende evt. diagnostisk konus eller fortsat kontrol, hvis sufficient kolposkopi med biopsitagning ikke er mulig.

Kontrol af HPV status skal kun forsætte, så længe det har behandlingskonsekvens.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelig virkning

Gavnlig virkning: Keglesnit hos kvinder med en delvis eller helt skjult transformationszone er den sikreste måde at opnå repræsentativt biopsimateriale og dermed at diagnosticere en mulig dysplasi. Cirka 85-90% af de kvinder, der får foretaget keglesnit er efterfølgende kureret for vævsforandringer [38]. Den terapeutiske effekt hos kvinder over 60 år er ikke velbeskrevet i litteraturen og er muligvis lavere på grund af transformationszonens beliggenhed

Komplikationer: Keglesnit indebærer en meget lille risiko for alvorlige komplikationer i form af excessiv blødning og intraabdominal organlæsion [37] [32]. Disse alvorlige komplikationer er kun beskrevet kasuistisk. Risikoen er formentlig let øget hos ældre kvinder sammenlignet med yngre, på grund af ældre kvinders højere komorbiditet, som fx medfører øget medicinering med antikoagulantia. Som udgangspunkt skal keglesnit hos ældre udføres i lokal anæstesi, af hensyn til komorbiditeten. Konisation i tilfælde af prolaps kan være teknisk vanskelig, hvilket bør inddrages i overvejelserne ved operation. Ligeledes kan snævre vaginale forhold, vanskeliggøre indgrebet hos ældre. Sidstnævnte kan dog både vanskeliggøre kontrol og udredning med kolposkopi og evt. keglesnit. Cervikalstenose udvikles efter keglesnit hos ca. 5 % men under 1 % kræver behandling [36]. Risikoen angives lidt højere hos postmenopausale kvinder, hvor en stenose kan vanskeliggøre senere kontrolprøvetagning. Ved cervikal stenose er der risiko for insufficient opfølgning, og man må overveje eventuelle yderligere tiltag ud fra en samlet vurdering af fund ved keglesnit inklusiv rand status, HPV status og kvindens præferencer.

### Kvaliteten af evidensen

Direkte evidens kunne ikke identificeres og flowchartet er således baseret på faglig enighed både i arbejdsgruppen og ved præsentation for danske gynækologiske speciallæger på Hindsgavl-møde 2018.

### Patientpræferencer

Værdier og præferencer: En persisterende hr-HPV infektion indebærer en øget risiko for senere at udvikle dysplasi og evt. livmoderhalskræft. Hos kvinder over den fertile alder er langtidsbivirkninger til keglesnit efter arbejdsgruppens vurdering meget beskedne. Et keglesnit giver potentielt muligheden for at afkorte kontrolforløbet, hvilket formentlig vil have praktisk såvel som psykologisk positiv effekt.

Det er arbejdsgruppens vurdering at hr-HPV positive kvinder, som ikke ønsker behandling, bør tilbydes regelmæssig årelang kontrol, så længe de er HPV positive. Da der ikke er evidens på området, vil den enkelte kvindes præferencer være af afgørende betydning for valg af kontrol eller behandlingsforløb.

Det er arbejdsgruppens samlede vurdering, at ældre kvinder, hvor almentilstanden tillader det, bør tilbydes keglesnit under hensyntagen til ovenstående.

### Patienternes overvejelser

Gennem fokusgruppe interviews udtrykte patienterne åbenhed overfor mere offensive behandlingstilbud i tilfælde hvor det kan være svært for lægen, at stille en korrekt diagnose. Patienterne udtrykte lavere tolerance overfor mere afventende behandlingsstrategier og var i princippet mere villige til overbehandling end underdiagnostik.

Mange understregede vigtigheden af, at kunne forberede sig mentalt og praktisk på et keglesnit gennem skriftlig information allerede i indkaldelsen til kolposkopi.

Der kan på baggrund af resultaterne anbefales følgende:

- Det kan nævnes allerede i første skriftlige indkaldelse til udredning, at keglesnit kan være en mulighed, hvis det viser sig at være svært at udtage biopsier af en kvalitet, der kan bruges til at stille en diagnose.
- Skriftlig information kan suppleres med letforståelig grafik, som eksempelvis i folderen fra Kræftens Bekæmpelse (<https://webshop.cancer.dk/pjecer-og-information/hvis-du-har-faet-kraeft-eller-er-paroerende/pjecer/312/celleforandringer-i-livmoderhalsen>)
- Italesættelse af tilbud om behandling med keglesnit, kan ske ved første fremmøde på sygehuset til biopsi, så patienten kan stille spørgsmål og sammen med lægen blive forberedt på, at det er en mulighed at få et keglesnit, hvis biopsierne viser sig at være uegnede til at stille en diagnose.

### Andre overvejelser

Vi ar lagt vægt på at komme med en anbefaling baseret på national faglig enighed, da probemstillingen er hyppig i den kliniske hverdag. Anbefalingen er ikke baseret på evidens da sådan ikke forefindes

## Rationale

Da der ikke forefindes direkte evidens, kan der kun gives praktiske anbefalinger. Vi har i vores overvejelser lagt vægt på, at antallet af ældre kvinder med livmoderhalskræft i Danmark fortsat er højt. Diagnostik hos disse kvinder er sværere og de organisatoriske forhold omkring kolposkopi er anderledes i Danmark sammenlignet med andre lande. Det er vores vurdering, at mulighed for tidlig intervention er det mest sikre valg i denne kliniske situation, hvor kontraindikationer til tidlig behandling er få.

Ovenstående strategi understøttes af patientperspektivet.

Det samlede antal kvinder, som diagnosticeres med persisterende hr-HPV infektion forventes at stige i takt med at flere årgange af kvinder over 60 år bliver HPV testet. Arbejdsgruppen anbefaler på grund af den manglende evidens, at der udarbejdes et nationalt beslutningsstøtteværktøj til brug ved samtale med disse patienter.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Alle kvinder over 60 år, med positiv HPV test og ikke repræsentative biopsier fra cervix.
- Intervention:** Der foretages diagnostisk konisation af kvinder med positiv HPV high risk og ikke repræsentative prøver fra transformationszonen.
- Sammenligning:** Fortsat kontrol af disse kvinder med regelmæssig cytologi.

## Sammenfatning

### Litteratur

Vi fandt ingen systematiske reviews eller primær litteratur, som direkte kunne besvare spørgsmålet i et randomiseret design. En række nationale guidelines beskæftiger sig med emnet, ligesom vi fandt sekundær litteratur til belysning af emnet.

Som outcomes for litteratursøgningen blev der valgt; risiko for udvikling af CIN2+ og cancer, alvorlige komplikationer til behandling, risiko for udvikling af cervikal stenose som umuliggør senere prøvetagning ved kontrolforløb og livskvalitet bedømt ved litteratur og ved patientinddragelse (fokusgruppeinterviews).

### Gennemgang af evidensen

En optimal udførelse af KBC ved udredning for celleforandringer kræver at transformationszonen er synlig. I en stor gruppe kvinder i alderen 16-45 år som fik udført KBC og efterfølgende fik kegleslitsoperation indenfor 6 måneder, fandt man at resultatet af KBC underestimerede CIN2+ forandringer hos 26 % [65]. Dette tal må forventes højere hos kvinder over 60 år, da de erfaringsmæssigt oftere har en skjult transformationszone. Underdiagnostik reduceres ved multiple biopsier som rekommanderet i de danske guidelines [73].

Kvinder over 60 år med positiv HPV16/18 test, henvises primært til KBC, mens kvinder med andre hr-HPV typer, henvises efter påvisning af persisterende infektion, i form af 2 på hinanden følgende prøver med min. 12 måneders mellemrum.

Da undersøgelsesbetingelserne for kvinder over 60 år kan være suboptimale, må rekommandationer vedr. håndtering af mulige celleforandringer baseres på risikoscøn og patientens præferencer. En amerikansk kohorteundersøgelse viser, at HPV positive kvinder i aldersgruppen 30+ med negativ cytologi har 21 % risiko for udvikling af CIN 3+ over ti år. Risikoen er større, hvis der er tale om en HPV16 infektion [23]. Tilsvarende findes i en dansk kohorteundersøgelse at en kvinde med positiv HPV16 og negativ cytologi har en risiko på 25 % for udvikling af CIN 3+ over 12 år [24]. Begge undersøgelser omhandler hovedsageligt kvinder under 30 år. Hvis kvinden havde en persisterende HPV 16 infektion var risikoen 47% for udvikling af CIN3+ over 12 år [24].

Risiko for udvikling af CIN3+ blandt hr-HPV positive kvinder med negativ cytologi øges med alderen. I en dansk kohorteundersøgelse, som fulgte 10.000 kvinder, hvoraf 1600 var i aldersgruppen 40-50 år, fandt man en næsten fordoblet 10 års risiko blandt kvinder (22,9 %) med en medianalder på 42 år (range 40-50) sammenlignet med yngre kvinder (13,9 %) med medianalder 27 år (22-33) [25]. Også ved persisterende hr-HPV infektion stiger risikoen for CIN3+ med alderen. Tolv års risikoen var henholdsvis 5,5 % for kvinder under 45 år, 14,5 % for kvinder mellem 45 og 54 år og 18,1 % i aldersgruppen +55 [29].

Risiko for livmoderhalskræft blandt kvinder der er testet positive for hr-HPV og har normal cytologi, rapporteres i en amerikansk undersøgelse. Blandt 4500 HPV positive kvinder med normal cytologi fandtes 25 tilfælde af livmoderhalskræft. Adenokarcinomer var massivt overrepræsenteret (63 %) [41]. En anden undersøgelse af samme kohorte fandt, at blandt i alt

123 hr-HPV tilfælde af livmoderhalskræft, havde 29 kvinder en normal cytologisk prøve. Også her var der tydelig histologisk forskel på typen af livmoderhalskræft. Normal cytologi udgjorde 10 % af alle planocellulære karcinomer, mens normal cytologi blev påvist hos en tredjedel af kvinderne med adenokarcinom i livmoderhalsen [27].

Et nyt dansk studie viser at persisterende HPV infektion med type 16 er forbundet med en absolut risiko for udvikling af CIN 3+ på 55 % efter 8 år [28].

Persisterende HPV infektion med type 18 og 33 har tilsvarende en 8 års risiko på 32 og 33 %. Registerundersøgelsen er udført på kvinder med en medianalder på 31 år (spændvidde 18-65).

I tilfælde, hvor kolposkopi ikke kan guide biopsitagning pga. manglende overblik over transformationszonen, kan keglesnit anvendes som en stor vævsprøve. Dette princip anbefales i den svenske guideline [10]. Samtidigt fjerner keglesnittet celleforandringer hos hovedparten af patienterne. Det operative indgreb medfører, at de fleste opererede kvinder efterfølgende bliver HPV fri. I en dansk undersøgelse af kvinder med en medianalder på 30 år blev 80 % HPV negative indenfor en mediantid på 3,4 måneder efter keglesnitsoperation [43].

På baggrund af den manglende direkte evidens har vi baseret vores anbefalinger på ovenstående kombineret med national klinisk praksis, hvor arbejdsgruppens brede sammensætning med repræsentation fra alle regioner og fra både speciallægepraksis og hospitalsafdelinger sikrer gennemførlighed af anbefalingerne. Overvejelser vedrørende organiseringen af kolposkopi i Danmark er medinddraget i anbefalingerne. Det skyldes, at organiseringen ikke lever op til samtlige europæiske kvalitetskrav på området. Specielt er kravet om systematisk uddannelse og efteruddannelse samt antal procedurer per år ikke monitoreret og i praksis ikke altid opfyldt. På den baggrund har arbejdsgruppen lagt vægt på en sikker strategi med anbefaling af udredning på et tidligt tidspunkt.

Da HPV16 infektion er forbundet med betydelig risiko for udvikling af CIN3+ anbefaler vi, at man allerede ved første besøg diskuterer keglesnit med kvinden over 60 år. Det samme gælder for kvinder, der er henvist med persisterende HPV infektion i to på hinanden følgende undersøgelser indenfor 12 måneder (Flowchart 2). I klinikken efterspørges samlet overblik over alle scenarier for denne patientgruppe. Derfor dækker flowchartet (Flowchart 2) også et scenarie med positiv hr-HPV og en positiv cervix cytologisk prøve. Håndtering af sidstnævnte er baseret på anbefalinger fra de nationale retningslinjer for dysplasi udgivet af [73].

De kvinder, som efter første KBC ikke ønsker behandling, anbefales ny celleprøve fra livmoderhalsen med HPV-test efter et år med cytologisk triage. Ved positiv hr-HPV anbefales det, at kvinderne genhenvises til gynækologisk speciallæge/specialafdeling med henblik på fornyet diskussion af muligheden for kegleoperation.

På baggrund af den betydelige langtidsrisiko for udvikling af CIN3+ blandt kvinder med persisterende hr-HPV infektion anbefales kontrol, så længe HPV infektion kan påvises. I de svenske guidelines foreslås kolposkopi hvert tredje år.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Kontrol      Konisation	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Alle outcomes</p> <p>4 Vigtig</p> <p>Livskvalitet <sup>1</sup> Optil tre år efter primær diagnostik</p> <p>4 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier som opgjorde dette</p> <p>Der henvises til rapport vedrørende fokus gruppeinterviews (Bilag)</p>

1. der henvises til rapport vedr Fokus gruppe interviews.

## 6 - PICO 4: Udredning af kvinder over 60 år med positiv HPV test - "See and treat" eller kontrol?

### Fokuseret spørgsmål 4

Skal kvinder over 60 år med hr-HPV, hvor man ved kolposkopi ikke finder det muligt at bioptere fra transformationszonen, have fortaget diagnostisk konus ved første fremmøde eller have foretaget KBC, med risiko for insufficiante biopsier? (see and treat tilgang).

Problemstillingen er tæt knyttet til PICO 3 og det anbefales at de to kapitler læses i sammenhæng.

### Baggrund for valg af spørgsmål

Kvinder over 60 år der har fået påvist hr-HPV i celleprøve fra livmoderhalsen udgør en risikogruppe for udvikling af svære forstadier til livmoderhalskræft eller udvikling af kræft. Standardudredning på mistanke om dysplasi er kolposkopi med biopsier, men med stigende alder er det teknisk vanskeligt at opnå repræsentative vævsprøver hos disse patienter og undersøgelsen er derfor oftest insufficiant. Det kliniske valg bliver herefter en balance mellem underdiagnostik eller overbehandling, idet det er uvist, om man skal fortsætte kontrol med cytologisk prøve fra livmoderhalsen, som er behæftet med risiko for falsk negativt resultat eller udføre en operation i form af et diagnostisk keglesnit, som udover muligheden for optimal diagnostik formentlig vil være terapeutisk hos mange patienter.

#### God Praksis (Konsensus)

Hos kvinder over 60 år med positiv hr-HPV på livmoderhalsen og en ikke synlig transformationszone er det god klinisk praksis  
✓ i samråd med kvinden at overveje diagnostisk keglesnit evt. i form af "see and treat", hvis sufficient prøvetagning ikke er muligt.

### Praktiske Oplysninger

Celleforandringer på livmoderhalsen er lokaliseret i relation til transformationszonen. Udredning af celleforandringer på livmoderhalsen udgøres af kolposkopisk undersøgelse af transformationszonen, biopsitagning vejledt af kolposkopien og prøvetagning fra cervikalkanalen. Aldersbetingede anatomiske ændringer kan vanskeliggøre sufficient undersøgelse, da transformationszone retraheres ind i cervikalkanalen og dermed ikke er synlig eller tilgængelig for repræsentativ biopsitagning. Østrogenbehandling før kolposkopi kan muligvis facilitere en synlig transformationszone (se PICO3). Vaginalt administreret estradiol (25 mikrogram dagligt i 7 dage) resulterede i en synlig transformationszone hos 70 % af patienterne [22] og kan forsøges før ny kolposkopi.

I vejledning af kvinden vedrørende evt. behandling og diagnostik på samme tid kan indgå en vurdering af hr-HPV type, persisterende infektion, anatomiske forhold og eventuelle absolutte eller relative kontraindikationer for kirurgisk indgreb (se PICO3). See and Treat tilgang stiller organisatoriske krav til udførelse. For det første kræves det, at den der udfører kolposkopien, også kan udføre keglesnit. Dette krav vil være opfyldt i speciallægepraksis, men ikke altid på specialafdelinger. Der skal endvidere være adgang til apparatur, hvis indgrebet skal udføres i forbindelse med konsultationen.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Gavnlig virkning: Keglesnit hos kvinder med en skjult transformationszone er den sikreste måde at opnå repræsentativt biopsimateriale og dermed at diagnosticere en mulig dysplasi. Keglesnit er terapeutisk hos ca. 85-90 % af de kvinder, der får foretaget indgrebet. Den terapeutiske effekt hos kvinder over 60 år er ikke velbeskrevet i litteraturen og er muligvis lavere på grund af transformationszonens beliggenhed.

Komplikationer: Keglesnit indebærer en meget lille risiko for alvorlige komplikationer i form af excessiv blødning og intraabdominal organlæsion. Disse alvorlige komplikationer er kun beskrevet kasuistisk, men risikoen er formentlig let øget hos ældre kvinder sammenlignet med yngre på grund af ældre kvinders højere komorbiditet, som fx medfører øget medicinering med antikoagulantia. Desuden kan anatomien hos ældre kvinder besværliggøre indgrebet på grund af snævre vaginale forhold. Sidstnævnte kan dog både vanskeliggøre kontrol og udredning med kolposkopi og evt. keglesnit. Cervikal stenose udvikles efter keglesnit hos få procent. Risikoen angives lidt højere hos postmenopausale kvinder, hvor en stenose kan vanskeliggøre senere kontrolprøvetagning.

#### Kvaliteten af evidensen



Direkte evidens kunne ikke identificeres og anbefalinger er derfor baseret på faglig enighed med baggrund i litteratur gennemgang både i arbejdsgruppen og ved præsentation for danske gynækologiske speciallæger på Hindsgavl møde 2018.

### Patientpræferencer

En persisterende hr-HPV infektion indebærer en øget risiko for senere at udvikle dysplasi og evt. livmoderhalskræft. Hos kvinder over den fertile alder er langtidsbivirkninger til keglesnit efter arbejdsgruppens vurdering meget beskedne. Et keglesnit giver potentielt muligheden for at afkorte kontrolforløbet, hvilket formentlig vil have praktisk såvel som psykologisk positiv effekt.

Det er arbejdsgruppens vurdering at hr-HPV positive kvinder, som ikke ønsker behandling, bør tilbydes årlig kontrol, så længe de er HPV positive. Da der ikke er evidens på området, vil den enkelte kvindes præferencer være af afgørende betydning for valg af kontrol eller behandlingsforløb.

Det er arbejdsgruppens samlede vurdering, at ældre kvinder, hvor almentilstanden tillader det, bør tilbydes keglesnit under hensyntagen til ovenstående.

#### Patienternes overvejelser

Af fokusgruppe undersøgelsen fremgik det at patienterne foretrak et behandlingstilbud i de tilfælde, hvor det kan være svært for lægen at stille en korrekt diagnose. Patienterne udtrykte lavere tolerance overfor mere afventende behandlingsstrategier og var i princippet mere villige til overbehandling end underdiagnostik.

Mange understregede vigtigheden af at kunne forberede sig mentalt og praktisk på et keglesnit gennem skriftlig information allerede i indkaldelsen til kolposkopi.

Der kan på baggrund af resultaterne anbefales følgende:

- Det kan nævnes allerede i første skriftlige indkaldelse til udredning, at keglesnit kan være en mulighed, hvis det viser sig at være svært at udtage biopsier af en kvalitet, der kan bruges til at stille en diagnose.
- Skriftlig information kan suppleres med letforståelig grafik, som eksempelvis i folderen fra Kræftens Bekæmpelse
- Italesættelse af tilbud om behandling med keglesnit, kan ske ved første fremmøde på sygehuset til biopsi, så patienten kan stille spørgsmål og sammen med lægen blive forberedt på, at det er en mulighed at få et keglesnit, hvis biopsierne viser sig at være uegnede til at stille en diagnose.

### Andre overvejelser

Arbejdsgruppen har lagt vægt på at komme med faglig rekommendation på trods af manglende evidens, da den kliniske problemstilling er hyppig.

## Rationale

Da der ikke forefindes direkte evidens, kan der kun gives praktiske anbefalinger. Vi har i vores overvejelser lagt vægt på at antallet af ældre kvinder med livmoderhalskræft i Danmark fortsat er højt, at diagnostik hos disse kvinder er sværere, samt de organisatoriske forhold omkring kolposkopi er anderledes i Danmark sammenlignet med andre lande. Det er vores vurdering at mulighed for tidlig intervention, er det mest sikre valg i denne kliniske situation, hvor kontraindikationer til tidlig behandling er få. Hvis de organisatoriske forhold tillader det, kan "See and Treat" tilbydes til patienterne. Ovenstående strategi understøttes af patientperspektivet.

"See and Treat" tilgang kan for nogle kvinder virke overvældende. Det anbefales at kvinder forberedes på muligheden før konsultationen. Da problemstillingen er kompleks kan udvikling af et beslutningsstøtte værktøj formentlig fremme forståelsen og faciliterer patientens valg på et oplyst grundlag.

---

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Alle kvinder over 60 år, med positiv HPV test og ikke synlig transformationszone.

**Intervention:** Der foretages diagnostisk konisatio af kvinder med positiv HPV high risk og ikke synlig transformationszonen (See and treat)

**Sammenligning:** Fortsat kontrol af disse kvinder med regelmæssig KBC.

## Sammenfatning

### Litteratur

Vi fandt ingen systematiske reviews eller primær litteratur som direkte kunne besvare spørgsmålet i et randomiseret design.

Som outcomes for litteratursøgningen blev der valgt; risiko for udvikling af CIN2+ og cancer, alvorlige komplikationer til behandling, risiko for udvikling af cervikalstenose som umuliggør senere prøvetagning ved kontrolforløb og livskvalitet bedømt ved litteratur og ved patientinddragelse [72].

### Gennemgang af evidensen

Der findes ingen direkte evidens vedr. See and Treat behandling til kvinder der har fået påvist hr-HPV. Mange nationale guidelines [10] advarer generelt mod metoden pga. risiko for overbehandling, da man ved udførelse af keglesnit efterfølgende finder 20-46 % uden behandlingskrævende vævsforandringer [30]. See and Treat princippet medfører overbehandling af flere ældre kvinder sammenlignet med en yngre aldersgruppe. Desuden vil kvinder med lette forandringer i den cervix cytologiske prøve, have større risiko for overbehandling end kvinder, der henvises med HSIL forandringer[32] [31].

I relation til den ældre aldersgruppe, hvor konventionelle undersøgelsesmetoder er begrænset af de anatomiske forhold mener arbejdsgruppen, at See and Treat begrebet skal opfattes som et diagnostisk indgreb – "See and Biopsy". Dette er i overensstemmelse med de svenske retningslinjer fra 2017 [10].

Udover mulig diagnostik af eventuelle vævsforandringer rummer keglesnitsoperation muligheden for eradikation af HPV infektionen (se PICO 3) [43].

Et engelsk studie undersøgte angst og uro blandt kvinder henvist med svære celleforandringer i screeningsprøven. De fandt en reduktion i angst og uro hos kvinder efter "See and Treat" behandling sammenlignet med kolposkopi, biopsitagning og opfølgning eller behandling [33].

Komplikationer i form af cervikal stenose efter keglesnitsoperation kan forhindre eller vanskeliggøre senere kontrol prøvetagning. Mens stenose findes hos 5,8 % efter keglesnit er den kun behandlingskrævende hos under 1 % [36]. I KBC proceduren indgår prøvetagning fra cervikalkanalen. Hvis man ønsker at opnå en vævsprøve skal prøvetagning foretages som cervix abrasio. En retrospektiv analyse af 3.460 kvinder henvist til kolposkopi viste at cervix abrasio diagnosticerede 3,5 % med CIN2+, som ikke var fundet ved kolposkopi med biopsier. Det svarer til 0,6 % af den samlede gruppe undersøgte. I aldersgruppen over 50 år fandt man 10% yderligere CIN 2+ ved cervix abrasio, mens antallet af ikke tilfredsstillende vævsprøver ved cervix abrasio var højest hos de ældre (10%) [34].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Kontrol      See and treat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes  4 Vigtig				Vi fandt ingen studier vedr dette outcome
Patienttilfredshed/ Livskvalitet Optil tre år efter primær diagnostik				Der henvises til rapport fra Fokusgruppe interviews (Bilag)

---

4 Vigtig

---

## 7 - PICO 5: Kontrol efter kegleoperation uden sikre frie rande (alle aldersgrupper)

### Fokuseret spørgsmål 5

Opfølgning efter konus uden frie rande hos alle aldersgrupper. Kan opfølgningen udgøres af cervix cytologi og HPV-test eller skal kvinderne have lavet supplerende kolposkopi, samt eventuelt portobiopsier?

#### Baggrund for valg af spørgsmål

Patienter med keglesnit uden frie rande er i højere risiko for at have persisterende eller recidiverende dysplasi, hvorfor det er relevant at se på denne gruppe og opfølgningen efter behandling[39]. Det har hidtil været standard, at disse patienter blev kontrolleret af gynækologisk speciallæge, inklusiv kolposkopi. Indførelsen af HPV-test har øget sensitiviteten af celleprøven, samt den negative prædiktive værdi. Dette muliggør at denne patientgruppe, kan kontrolleres i almen praksis, på lige fod med patienter, hvor der er frie rande efter keglesnit.

#### God Praksis (Konsensus)

- ✓ Opfølgning efter kegleoperation uden frie rande (eller hvor randene ikke kan vurderes) kan hos alle aldersgrupper udgøres af cervix cytologi og HPV-test på celleprøven (dobbeltest).
- ✓ Kolposkopi øger ikke sensitiviteten af kontrollen og er derfor ikke nødvendig.
- ✓ Kontrol med dobbelttest udføres efter 6 og 12 måneder.
- ✓ Ved positiv HPV-test og/eller abnorm cytologi, henvises til KBC
- ✓ Ved to på hinanden følgende negative dobbelttests kan patienten sendes tilbage til screeningsprogrammet.
- ✓ Ved påvist AIS og ikke frie rande foretages fortsat kontrol hos gynækologisk speciallæge hvis der ikke foretages ny kegleoperation eller hysterectomi.

#### Praktiske Oplysninger

HPV-test sammen med cytologisk undersøgelse har høj sensitivitet og negativ prædiktiv værdi og er derfor velegnet til kontrol efter keglesnit uden frie rande. HPV-test foretages på celleprøve fra livmoderhalsen og skal ikke nødvendigvis foretages af gynækologisk speciallæge.

Der er dog subgrupper af patienter, som fortsat bør kontrolleres hos gynækologisk speciallæge, da de udgør en særlig risikogruppe. Det drejer sig specielt om patienter med AIS, hvor studier[41][40] har vist at den cytologiske undersøgelse ikke har så høj sensitivitet. Rutinebehandling ved AIS i tilfælde af ikke frie rande i keglesnittet bør være rekonus eller hysterectomi. Hvis man hos patienter med fremtidigt graviditetsønske vælger kontrol bør dette ske ved speciallæge eller på specialafdeling. Der kan desuden være patienter, hvor man er bekymret for "lost to follow-up" hvis de sendes retur til almen praksis, hvorfor de kan tilbydes opfølgning hos gynækologisk speciallæge eller gynækologisk afdeling.

Arbejdsgruppen anbefaler at det undersøges om der kan udarbejdes en national løsning, hvor påmindelse og eventuelt invitation til opfølgende kontrol efter keglesnit uden frie rande, kan sendes direkte til kvinden, eventuelt i regi af Patobankens indkaldelsesmodul. Indtil et sådant system er klar, skal der fortsat udsendes "rykkerlister" til de gynækologiske afdelinger, således at man herfra kan sende rykkere til patienterne, hvis de ikke får udført kontrolundersøgelse efter konus uden frie rande.

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig og skadelige virkninger

Gavnlig effekt: HPV-test har en høj sensitivitet og kan foretages uden store gener for patienten. Ved negativ HPV-test efter kegleoperation er der rapporteret 0,8 % sandsynlighed for CIN 2+[39], hvilket er betryggende lavt. Det er desuden mindre ubehageligt for patienten at få foretaget cervix cytologisk prøve med HPV-test end kolposkopi, portobiopsier og cervix abrasio (KBC). Opfølgning efter konus uden frie rande kan således foretages med minimalt ubehag for patienten uden større risiko.

Skadelige effekter: Såfremt en patient har vedvarende positiv dobbelttest, kan der forekomme lange kontrolforløb, hvilket kan være en belastning for patienten.

##### Kvaliteten af evidensen

Der foreligger ikke direkte evidens, hvorfor der ikke er lavet evidensvurderinger.

### Patientpræferencer

Da der ikke kan påvises en klinisk signifikant forskel i smerter forbundet med de to forskellige prøvetagningsteknikker, må vi gå ud fra, at patienterne ikke har nogen præferencer. Dog kan insufficiante prøver resultere i, at man må foretage en prøve igen, hvilket kan være til gene for patienterne.

### Rationale

Vi har i anbefalingerne lagt vægt på at anbefale et sikkert kontrolregime efter konus uden frie rande, som samtidigt tolereres godt af patienterne. Idet anbefalingerne ikke længere indebærer, at patienterne nødvendigvis skal ses hos gynækologisk speciallæge, er der desuden lagt vægt på, at det er vigtigt at få etableret et godt sikkerhedsnet, som sikrer at patienterne indkaldes ved manglende opfølgning efter behandling.

### Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Alle kvinder med ikke radikal konus.

**Intervention:** Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi og HPV test alene. Der henvises kun til speciallægeudredning med kolposkopi ved positiv HPV test og/eller abnorm cytologi.

**Sammenligning:** Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi og HPV test, samt kolposkopi. Ved kolposkopiske forandringer foretages relevant histologisk prøve.

### Sammenfatning

#### Litteratur

Der er ikke fundet direkte evidens, der kan besvare spørgsmålet: Kan opfølgningen efter kegleoperation uden frie rande udgøres af cervix cytologi og HPV-test, eller skal kvinderne have lavet en supplerende kolposkopi?

Vi har dog fundet indirekte evidens, som viser en høj sensitivitet af HPV-test efter kegleoperation[39], noget arbejdsgruppen mener, bekræfter at kolposkopi i forbindelse med kontrol efter kegleoperation uden frie rande, ikke er obligat. Outcomes for litteratursøgningen er risiko for CIN2+ og livmoderhalskræft indenfor 2 år efter kegleoperation. Disse outcomes er kategoriserede som kritiske. Patientrelaterede gener i form af smerter, eller andet ubehag i forbindelse med undersøgelse efter konus er kategoriseret som vigtigt.

#### Gennemgang af evidensen

Der er ikke fundet litteratur, der understøtter at kolposkopi, i forbindelse med kontrol efter kegleoperation med ikke frie rande, øger sensitiviteten af undersøgelsen. Arbyn et al. har vist en relativ risiko på 4,8 for persistens eller recurrens af CIN 2+ ved ikke frie rande versus frie rande. Derfor er det relevant at se på denne gruppe. Nationale guidelines fra Australien, Canada og Sverige anbefaler dobbelttest efter kegleoperation uden frie rande[10][59][45]. Negativ dobbelttest efter kegleoperation har en meget høj negativ prædiktiv værdi (99,8 % -100 %)[42], og vurderes således sikker, som kontrol efter kegleoperation. Et dansk studie[43], har dog ikke fundet en øget negativ prædiktiv værdi af dobbelttest, frem for HPV-test alene.

Gosvig et. al viser en risiko for CIN 2+, indenfor de første 2 år efter konus på 3,6 % uafhængig af rand-status, HPV- og cytologi-fund ved første kontrolbesøg. Langtids follow up data viser, at kvinder som er HPV negative efter kegleoperation, har samme risiko for CIN 2+, som HPV negative kvinder der ikke har fået udført kegleoperation. Dette gælder for follow up indtil 5 år efter behandling, herefter ses lavere risiko for baggrundsbeholdningen (2,7 % vs. 5,7 %)[44] Ud fra ovenstående behøver patienterne derfor ikke nødvendigvis kontrolleres hos gynækologisk speciallæge.

Der er flere studier der har vist at cytologisk prøve har lavere sensitivitet ved glandulær forandringer[40]. Disse patienter udgør derfor en særlig risikogruppe og ved kegleoperation uden frie rande og påvisning af glandulære forandringer, bør man overveje rekonus eller hysterektomi. Hvis der ikke længere er fertilitetsønske og man findes AIS og ikke frie rande anbefales hysterektomi. En anden risikogruppe er i tilfælde hvor den endocervikale rand ikke er fri efter keglesnit og der fortsat er

positiv HPV-test efter 6 måneder. Her kan man overveje at fastholde kvinden i kontrolforløb ved gynækologisk speciallæge/ specialafdeling, da der her er vist en øget risiko for recidiv eller persistens af dysplasi[46].

### Arbejdsgruppens overvejelser

Trods manglende direkte evidens, er der i arbejdsgruppen enighed om, at man kan anbefale dobbelttest som kontrol efter keglesnit uden frie rande. Dette er også i overensstemmelse med, hvad man anbefaler i flere andre nationale guidelines fra bl.a. Australien, Canada og Sverige. Intervallet og antal af prøver varierer mellem de forskellige guidelines. Vi har derfor valgt et undersøgelsesinterval som allerede er anvendt i Danmark, nemlig kontrol efter 6 og 12 måneder. Desuden anbefales det, at der skal foreligge to på hinanden følgende negative dobbelttests før patienten afsluttes til screeningsprogrammet, da det er kendt at Danmark har en høj incidens af livmoderhalskræft og HPV-infektion.

Hos ældre kvinder, som ikke er omfattet af screeningsprogrammet ved afslutning af et kontrol forløb, anbefaler arbejdsgruppen at der foretages en individuel vurdering af behovet for opfølgning, i samråd med kvinden. Dette ud fra en viden om at kvinder over 60 år, som er behandlet for CIN 3+, har øget risiko for at udvikle livmoderhalskræft [47]. Arbejdsgruppen har udarbejdet et flow chart, i dette er overstående anbefalinger er sammenfattet. (Se flowchart 3b)

I arbejdsgruppen har man diskuteret, hvordan man kan sikre, at patienterne får foretaget deres opfølgende kontroller. I kontrolforløbet er det vigtigt, at der iværksættes et sikkerhedsnet, således at patienterne får en indkaldelse, hvis de ikke selv husker at komme til den opfølgende undersøgelse.

Det skal undersøges om der kan findes en national løsning på dette, tilsvarende det vi i dag kender fra screeningsundersøgelserne. Der skal dog stadig være mulighed for enten på patientens eller lægens ønske at fastholde kontrolforløbet hos gynækologisk speciallæge. Dette kan være på baggrund af f.eks. histologi svar med AIS, eller hvis der er særlige forhold, der gør at patienten eller lægen ønsker at fastholde kontrolforløbet hos gynækologisk speciallæge.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi o	Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi o		
Alle outcomes					Vi fandt ingen studier, der opgjorde outcomes

## 8 - PIRO 6: Metode til udredning af celleforandringer i cervikalkanalen

### Fokuseret spørgsmål 6

Kan cytobrush erstatte cervix abrasio ved udredning og kontrol af dysplasi i cervikalkanalen?

#### Baggrund for valg af spørgsmål

Arbejdsgruppen har erfaret, at der er forskelle i brugen af, og uenighed om fordele og ulemper ved de to forskellige prøvetagningsmetoder på tværs af landet, samt fra gynækolog til gynækolog. Der er derfor et ønske om at undersøge de to forskellige teknikker med fokus på diagnostisk kvalitet og patientoplevelse ubehag, således at man kan opdatere de landsdækkende retningslinjer vedrørende udredning af cervix dysplasi, på et evidensbaseret grundlag og dermed sikre en ensartet behandling.

#### Svag Anbefaling

- svag anbefaling for begge metoder

Både cytobrush, samt cervix abrasio kan anvendes til diagnostik af forandringer i cervikalkanalen. Da de forskellige prøvetagningsteknikker giver henholdsvis et cytologisk og et histologisk prøvesvar er metoderne ikke direkte sammenlignelige og et aktivt valg af metode i forhold til den kliniske situation anbefales.

#### Praktiske Oplysninger

Udredning for dysplasi består af kolposkopi, biopsier fra transformationszonen og en prøve fra cervikalkanalen (endocervix). Behandlingsvalg afhænger af graden af dysplasi, hvor den værste forandring lægges til grund for valg af behandlingsstrategi. Et konuspræparat eller evt. et hysterektomi præparat må i den sammenhæng betragtes som "Gold Standard".

Den endocervikale prøve kan foretages på forskellige måder, enten ved en celle prøve foretaget med endocytobrush eller ved cervix abrasio som giver et histologisk prøvemateriale. Klinikerne bør således holde sig for øje, hvad det er for en information, man ønsker i forbindelse med prøvetagning fra cervikalkanalen, da dette er af betydning for, hvilken undersøgelsesmetode man skal vælge.

Prøvetagning med endocytobrush er en cytologisk prøve fra cervikalkanalen, som kan give information om enkelte eller små grupper af celler børstet af overfladen af endocervikalkanalen. Imodsætning hertil fås ved konventionel cytologi med cytobrush både celler fra ektocervix og endocervix.

Kvinder henvist på baggrund af abnormt screeningsfund har allerede fået foretaget en cytologisk prøve fra cervikalkanalen. Ved fornyet prøvetagning i forbindelse med KBC fandt man normale celler hos 1/3 af de testede kvinder og den fornyede prøvetagning resulterede ikke i flere prøver med svære cytologiske forandringer. Disse fund var baseret på udstrykningsteknik[48]. Baseret på moderne væskebaseret teknik influerede et tidsinterval på op til 120 dage ikke på diagnostik af HSIL forandringer[49].

Ved screeningsundersøgelse er der ikke krav om hvor mange endocervikale celler der skal være i prøven, for at den er egnet. Hvis den cytologiske prøve er mindre end 3 måneder gammel, anbefales det ikke at gentage denne[50].

Endocytobrush prøven tages typisk med ingen eller minimale gener for patienten og kræver ikke særlig oplæring eller erfaren kliniker.

Der er rapporteret et højere antal uegnede prøver ved cervix abrasio sammenlignet med endocytobrush, specielt hvis prøvetagningen foretages af en uerfaren kliniker[51], men der findes ikke standardiserede egnethedskriterier til de to forskellige prøve materialer. Samtidig resulterer valg af prøvetagning i henholdsvis et cytologisk og et histologisk præparat, hvilket gør at det er svært direkte at sammenligne de to prøvetagningsteknikker.

Cervix abrasio resulterer i et histologisk prøvemateriale, som kan vurderes med henblik på vævets arkitektur og graden af en eventuel dysplasi. Prøvetypen giver mulighed for yderligere diagnostik i form af immunhistokemisk farvning. For nogle patienter er prøvetagning forbundet med ubehag og smerter, og det kan være nødvendigt at anlægge lokalanæstesi inden prøvetagningen. Da der er forskel på informationen, man får ud af de to forskellige prøvetagningsmetoder, er det vigtigt, at skelne imellem om man undersøger en kvinde, som er henvist på baggrund af abnorm screeningsprøve, symptomer som kontaktblødning eller som led i et kontrolforløb efter påvisning eller behandling af dysplasi, samt hvilken type af vævsforandringer, man mistænker. Der er generel faglig enighed om, at man ved mistanke om glandulære forandringer, bør foretage cervix abrasio[52][53][54][59].

Med stigende alder øges forekomsten af ikke sufficient kolposkopi, da transformationszonen retraheres op i cervikalkanalen. I disse

tilfælde giver cervix abrasio den største diagnostiske gevinst[52], omend den også er svære at udføre med sufficient mængde prøvemateriale.

## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

#### Balance mellem skadelige og gavnlige effekter:

Metoderne er stort set ligeværdige. Der er en tendens til en lidt højere sensitivitet ved endocytobrush, men også en lidt mindre specificitet. Endocytobrush fører formentligt til lidt flere positive – og dermed også flere falsk positive – men overser færre tilfælde af celleforandringer. Der er muligvis større ubehag ved undersøgelse med cervix abrasio, men dette er ikke fundet entydigt i de inkluderede studier.

### Kvaliteten af evidensen

#### Evidensprofil:

##### Cervix abrasio

Bør cervix abrasio anvendes som primær undersøgelse af cervikalkanalen (kegleoperation som reference standard)?

Prævalensen: 32,6 %

Sensitivitet: 0,61 (0,40-0,81) Specificitet: 0,91 (0,77-0,98)

Effektmål	Antal	Antal deltagere (studier)	Evidensniveau GRADE Lav ( ●●○○)
Sandt positive	112	594 (6)	
Falsk positive	22		
Sandt negative	245		
Falsk negative	82		

##### Cytobrush

Bør cytobrush anvendes som primær undersøgelse af cervikalkanalen (kegleoperation som reference standard)?

Prævalensen: 35,0 %

Sensitivitet: 0,86 (0,72-0,95) Specificitet: 0,77 (0,51-0,93)

Effektmål	Antal	Antal deltagere (studier)	Evidensniveau GRADE Lav ( ●●○○)
Sandt positive	180	594 (6)	
Falsk positive	62		
Sandt negative	215		
Falsk negative	28		

Den samlede evidensvurdering vurderes som lav evidens (●●○○), idet der nedjusteres for inkonsistens i studierne design pga. forskellige inklusionskriterier samt forskellige indikationer for konus eller hysterektomi. Der ses desuden bredde konfidensintervaller, hvorfor der ligeledes nedjusteres for unøjagtighed.

### Patientpræferencer

Da der ikke kan påvises en klinisk signifikant forskel i smerter forbundet med de to forskellige prøvetagningsteknikker, må vi gå ud fra, at patienterne ikke har nogen præferencer. Dog kan insufficiante prøver resultere i, at man må foretage en prøve igen, hvilket kan være til gene for patienterne.

### Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at den identificerede evidens er svag og ikke entydig, hvorfor der ikke kan gives en klar anbefaling. Derfor må metodevalg baseres på den kliniske situation samt lokale traditioner og præferencer (efter aftale med den lokale patologi afdeling og de kliniske afdelinger eller speciallæger). I relation til patienter med mistanke om glandulære forandringer bør cervix abrasio foretrækkes.

Der er ikke enighed i litteraturen i forhold til patientrelaterede gener.



## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Alle kvinder med abnorm cervix cytologi.

**Intervention:** Endocervical cytobrush (standard test jvf de aktuelle nationale guidelines) sammenlignes med cervix abrasio med henblik på diagnostisk præcision og patientrelaterede outcomes.

**Sammenligning:** Cervix abrasio eller endocervical cytobrush er en delprocedure ved diagnostik af celleforandringer. Gold standard er det histopatologiske svar på keglesnittet, hvis en sådan udføres efterfølgende. I øvrige tilfælde anvendes det samlede histologiske og evt cytologiske svar efter kolposkopi, diagnostik fra cervikalkanalen samt portiobiopsier fra ectoportio.

## Sammenfatning

### Litteratur

Der findes meget begrænset litteratur, som sammenligner cervix abrasio og endocytobrush og samtidig har konus præparatet med som "gold standard" for den endelige dysplasi diagnose. Evidensgrundlaget for besvarelse af dette spørgsmål udgøres af heterogene studier, som på flere måder er vanskelige at sammenligne. Flere studier er af ældre dato, hvor cytologien var baseret på udstrykningsteknik, mens man i dag anvender væskebaserede teknikker. Vi har i vores søgning identificeret et systematisk review[51], samt 3 RCT'er [55][56][58]. Disse studier har randomiseret mellem cervix abrasio eller cytobrush og således ikke sammenlignet de 2 prøvetagningsmetoder direkte på samme patient. Desuden har man i både Goksedef et al og Klam et al, foretaget en selvdefineret histologisk vurdering af materialet fra cytobrush, hvilket er problematisk, da det er en cytologisk prøve.

Der er også fundet 3 kohortestudier [61] [57] [60], som har anvendt forskellige kriterier for blandt andet inklusion og indikation for kirurgi, hvorfor patientgrupperne ikke er direkte sammenlignelige. Se QUADAS-2 tabel (Bilag 10), samt nedenstående oversigt over litteraturen.

### Artikeloversigt PIRO 6:

	Land	Studiedesign	Antal deltagere (antal med histologisvar)	Inklusionskriterier	Kriterier for konus/hysterektomi	Ikke sufficente prøver, antal (abrasio/cytobrush)	Ubehag ved prøvetagning
Andersen 1988	USA	Kohorte	87 (87)	Abnorm smear	Ikke sufficent kolposkopi, positiv ECC, mistanke iom mikroinvasion, tidligere behandlings svigt, samt andre.	7/NR	NR
Hoffman 1993	USA	Kohorte	388 (101, kun disse indgår i analysen)	Abnorm smear	Ikke sufficent kolposkopi, CIN 3, positiv ECC eller cytobrush (kriterier for positiv prøve ikke angivet)	11/2	NR
Mogensen 1997	Danmark	RCT	173 (88)	Abnorm smear	CIN 2 ≤	10/0	NR
Klam 2000	Canada	RCT	315 (147)	Abnorm smear	Biopsiverificeret dysplasi. Graden ikke specificeret	0/1 Histologisk vurdering af cytobrush	Ingen forskel
Boardman 2003	USA	Kohorte, randomisering af rækkefølge af prøvetagning	62 (60)	Kvinder der skulle have foretaget konus eller hysterektomi, uanset hvorfor.	Benigne og (præ)maligne	13/1	NR
Goksedef 2013	Tyrkiet	RCT	208 (33)	LSIL	Biopsiverificeret dysplasi. Graden ikke specificeret	10/12 Histologisk vurdering af	Flere smerter ved abrasio VAS 2,55 vs.

						cytobrush	1,99
--	--	--	--	--	--	-----------	------

NR=not reported

Diagnosen for konus præparat er kun angivet i Klam 2000.

### Gennemgang af evidens

Der er udarbejdet en metaanalyse over de inddragede studier, se nedenfor.

Det samlede antal patienter i studierne, hvor der foreligger histologi fra konuspræparat, er meget forskelligt. Kriterierne for konus er ligeledes forskellige imellem studierne.

De fundne studier har moderat risiko for bias. (Se bilag 10) I tre af studierne er patienterne randomiseret til enten cervix abrasio eller cytobrush. I Mogensen et al.'s [56] studie lavede de cross-over hos kvinder med CIN 1. Kvinderne blev efter 3 måneder kontrolleret med den modsatte prøvetagningsmetode. Ikke alle patienterne fik foretaget keglesnit.

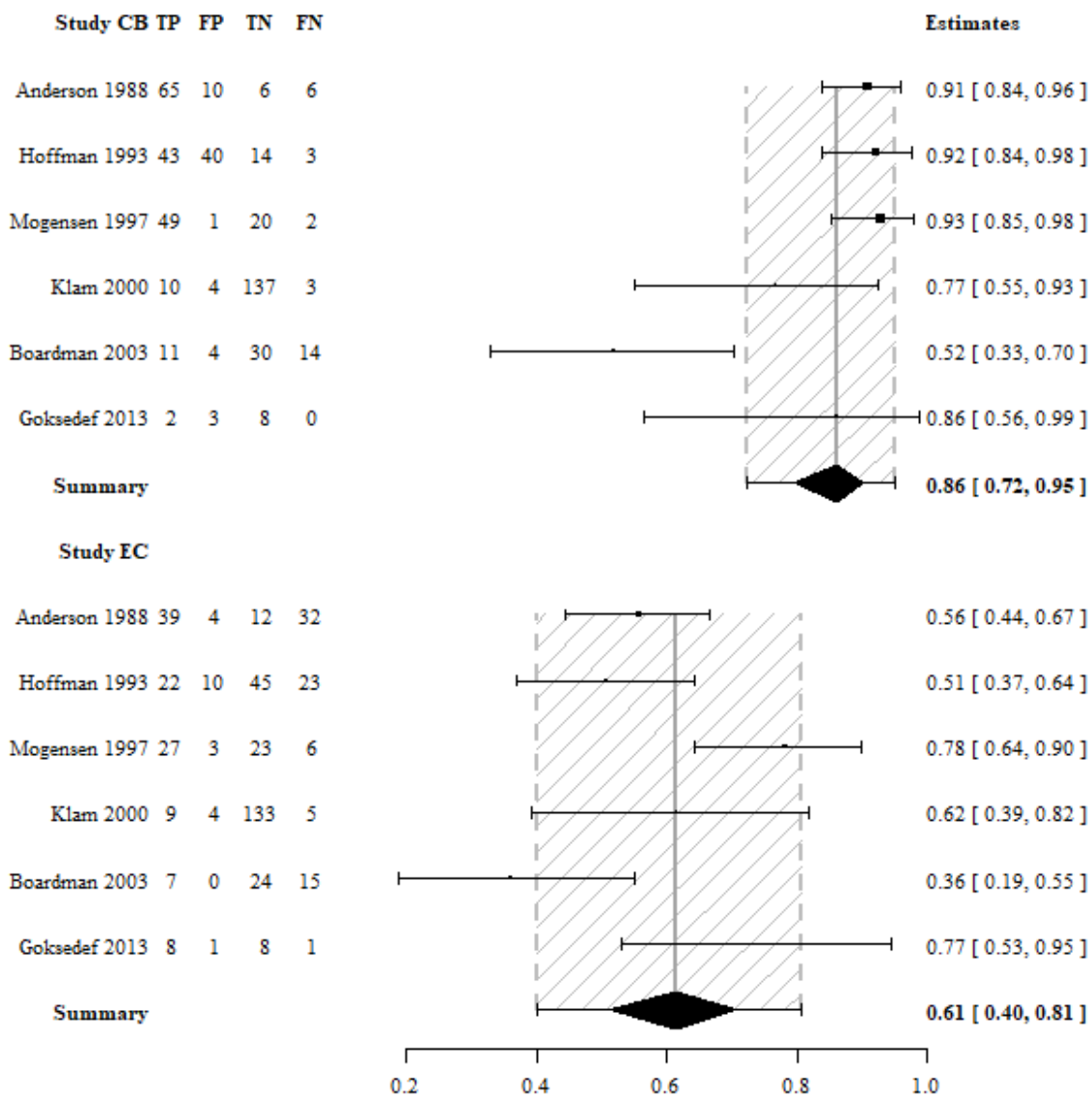
I Hoffmann et al. fik alle patienter foretaget både cervix abrasio og cytobrush. Cirka ¼ af patienterne fik foretaget konus eller hysterektomi, og det er kun disse patienter, der indgår i analysen. Gruppen, som har fået lavet konus, er selekteret og det er derfor ikke muligt at udtale sig om, hvor godt de to prøvetagningsmetoder fungerer ved normale celler og let dysplasi.

Arbejdsgruppen havde på forhånd defineret nogle kritiske outcomes, nemlig diagnostik af livmoderhalskræft og svær dysplasi (CIN 2+), samt andelen af ikke repræsentative prøver ved de to undersøgelsesteknikker. Der er udarbejdet en metaanalyse, som viser at endocytobrush har højere sensitivitet, men lavere specificitet end cervix abrasio. Kun i et studie har man anført graden af dysplasi i keglesnitspræparatet, hvorimod de øvrige studier har angivet "positiv prøve", uden definition af hvad en positiv prøve dækker over. Der kan således ikke udfærdiges eksakte tal for diagnostik af CIN2+ eller livmoderhalskræft. Insufficente prøver er ligeledes defineret som kritisk outcome. Her ses af studierne en tendens til, at der er færre insufficente prøver med cytobrush. To studier rapporterer flest insufficente prøver ved cytobrush, i begge disse har man foretaget histologisk vurdering af celleprøven, hvilket ikke er almindelig praksis.

Desuden er der defineret et vigtigt outcome, som omhandler patienternes gener og ubehag ved de to forskellige teknikker. Der er identificeret 2 forskellige studier [58][55], som rapporterer patientrelateret ubehag i forbindelse med prøvetagningen. I begge studier er patienterne blindede for prøvetagningsmetoden. I Klam et al. er der ikke angivet om patienterne har fået anlagt lokalanæstesi forud for prøvetagningen, mens der i Goksedef et al. ikke er anvendt lokalanæstesi. Goksedef et al. viser, at patienterne der får udført cervix abrasio, har statistisk signifikant flere smerter, mens der i Klam studiet ikke er signifikant forskel i rapporteret smerte. I studiet med fund af signifikant forskel i VAS score i forbindelse med prøvetagning, er der dog fortsat tale om milde smerter. Der er således scoret VAS 1,99 +/- 0,87 i cytobrush gruppen og VAS 2,55 +/- 1,12 i cervix abrasio gruppen. Dette fund har næppe nogen klinisk betydning for metodevalg, da der kun er tale om lette smerter.

### Figur 3

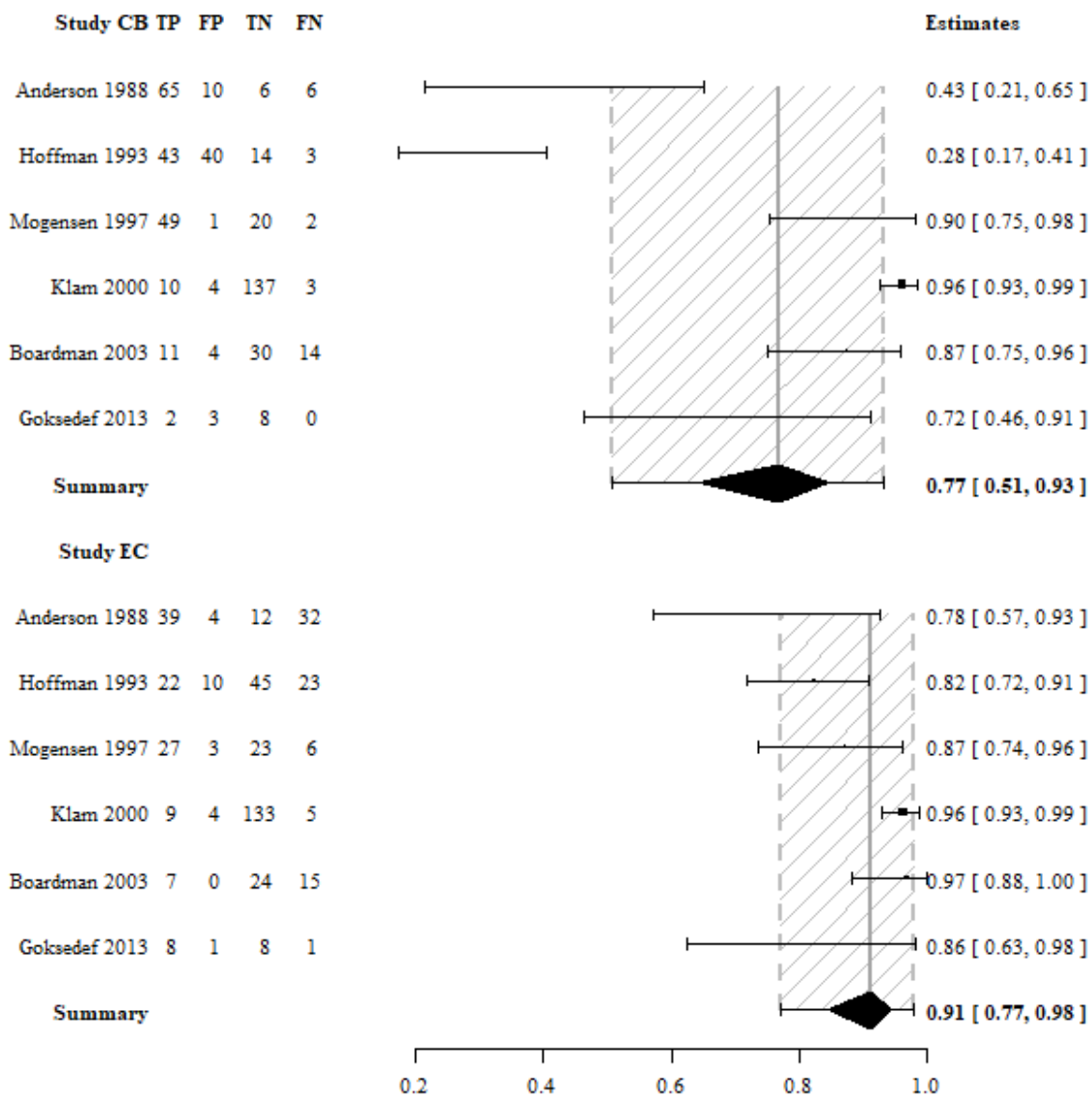
### Forest plot for true positive rate (sensitivity)



Figur 3: Sensitiviteten af henholdsvis cytobrush (CB) og cervix abrasio (EC)

Figur 4:

### Forest plot for true negative rate (specificity)



Figur 4: Specificiteten af henholdsvis cytobrush (CB) og cervix abrasio (EC)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Referencestandard	Index test		
Livmoderhalskræft 1	Relative risiko				
		CI 95%			

---

9 Kritisk			
<b>Svære forstadier (CIN 2+)<sup>2</sup></b>	Relative risiko		
9 Kritisk		CI 95%	
<b>Patientrelaterede gener</b>	Relative risiko		
6 Vigtig		CI 95%	

---

1. Diagnostisk præcision af de to tests
2. Diagnostisk præcision

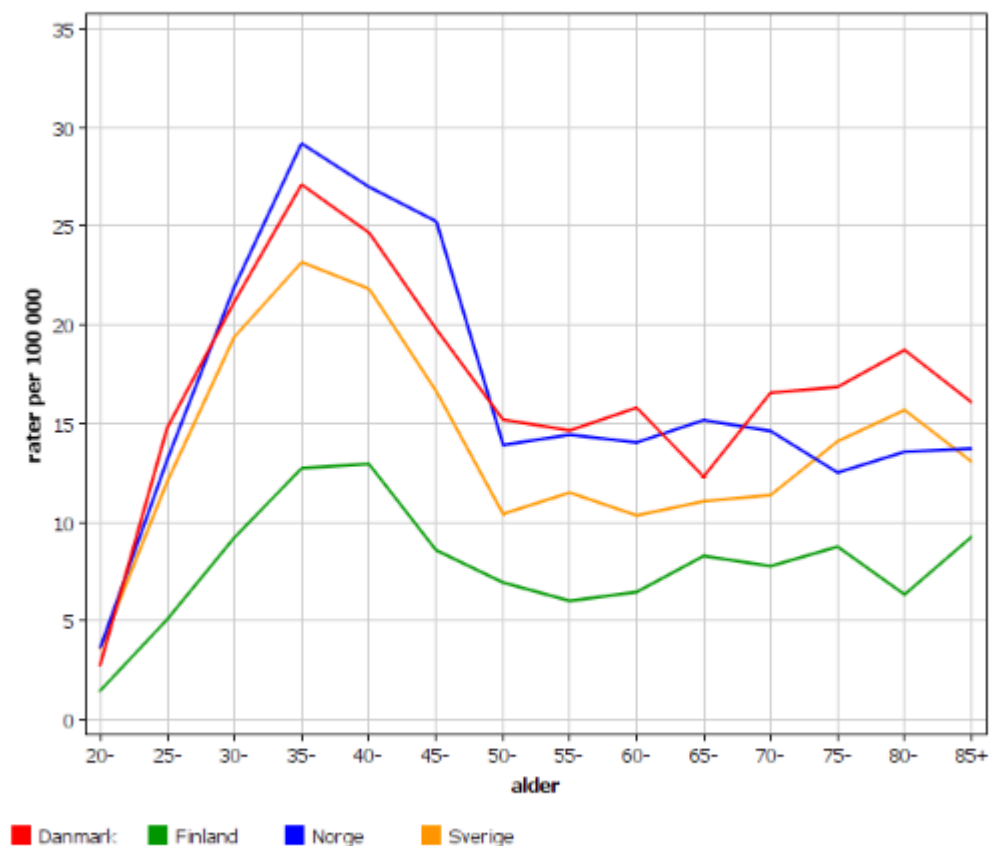
## 9 - Baggrund

Livmoderhalskræftscreening er veletableret i Danmark og har ført til en betydelig reduktion i antal nydiagnosticerede tilfælde pr år. Men incidensen af livmoderhalskræft har været næsten konstant de sidste 15 år trods betydeligt fokus på øget screeningsdeltagelse[62].

Forudsætningen for udvikling af svære celleforandringer eller kræft på livmoderhalsen er en persisterende infektion med hr-HPV (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Den hyppigst forekommende infektion er HPV16, som også er forbundet med højst risiko for udvikling af celleforandringer eller cancer. HPV18 er hyppigst associeret til glandulære forandringer, som den cytologiske screening har mindre sensitivitet for.

Introduktionen af HPV vaccinationsprogrammet i 2009 forventes at medføre en kraftig reduktion i antallet af forstadier og livmoderhalskræft blandt de yngre kvinder indenfor de næste 10-20 år. Men kvinder over 60 år vil i årtier ikke være dækket af vaccination og dermed fortsat have risiko for udvikling og død af livmoderhalskræft. Forekomsten af livmoderhalskræft i Danmark er højere end i andre lande inkl. andre nordiske lande. Dette gælder specielt for aldersgruppen over 60 år (se nedenstående figur)[63]

**Incidens (2012-2016)  
Livmoderhals**



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (7.6.2019)

Efter anbefaling fra Sundhedsstyrelsen blev primær HPV screening introduceret i 2012 som den sidste prøve i screeningsprogrammet til kvinder i aldersgruppen 60-64 år, den såkaldte exit test. Ved påvisning af hr-HPV blev det anbefalet at foretage triagering – enten i form af cytologisk triage af alle hr-HPV positive eller triagering på HPV genotype (16/18 og andre typer) [2] Det blev ligeledes rekommanderet at påvisning af HPV16/18 førte til direkte henvisning KBC, mens andre hr-HPV typer kun blev henvist ved samtidig abnorm cytologi (ASCUS+) eller tegn på persisterende HPV infektion ved fund af HPV i to konsekutive prøver, men minimum 12 måneders mellemrum.

Den højere incidens af livmoderhalskræft hos danske kvinder over 60 år kan være et resultat af underscreening af disse aldersgrupper. I kræftplan IV anbefalede man derfor, at alle kvinder født før 1948, fik tilbud om en engangsscreening med HPV-test og udredning efter algoritmen som beskrevet ovenfor.

Disse tiltag har ført til henvisning af et betydeligt antal kvinder til gynækologisk speciallæge eller specialafdeling for opfølgning på en positiv HPV-test. Disse hr-HPV positive kvinder er i øget risiko for udvikling af svær dysplasi og kræft på kortere og længere sigt, men

der foreligger ikke anbefalinger for den praktiske håndtering og opfølgning. Blandt de ubesvarede spørgsmål er, hvornår hr-HPV positive kvinder skal henvises, hvor ofte skal de kontrolleres og hvordan.

Blandt yngre kvinder med dysplasi har danske gynækologer, praktiseret en meget konservativ holdning baseret på en betydelig spontan regressionsrate, samt en øget risiko for præterm fødsel ved behandling med keglesnit. Hos kvinder efter menopausen vil andre faktorer som for eksempel komorbiditet, herunder antikoagulationsbehandling være af betydning for anbefalinger om behandling.

KBC ved udredning for celleforandringer er behæftet med en risiko for underdiagnostik af behandlingskrævende forandringer på 26 %, når det vurderes blandt kvinder i alderen 16-45 år [65] Risikoen for underdiagnostik kan begrænses ved at øge antal biopsier, som tages i forbindelse med undersøgelsen. Dette er i overensstemmelse med DSOG's anbefalinger fra 2012 (Bilag 8). De aldersbetingede anatomiske forandringer på livmoderhalsen, hvor transformationszonen trækkes op i cervikalkanalen og bliver helt eller delvist ikke-synlig, kan muligvis øge risikoen for underdiagnostik af behandlingskrævende forandringer blandt ældre kvinder.

I Danmark er oplæring i udredning af dysplasi herunder kolposkopi en del af den formaliserede speciallægeuddannelse i gynækologi, der er dog ingen kvalitetsindikatorer. Andre lande som Sverige, Finland, USA og Australien har mere systematisk og intensiv oplæring af speciallæger i udredningen af dysplasi. Herunder certificering af kolposkopører, tværfaglige konferencer, samt organiosering i nationale kolposkopiselskaber. Dette til trods findes der alligevel stor inter- og intraobservatør uoverensstemmelse i forhold til resultater af kolposkopi.

Internationalt anbefales en række kvalitetsindikatorer til monitorering af udredning og behandling af celleforandringer på livmoderhalsen. En lignende monitorering praktiseres altså ikke i Danmark.[64]

Den aktuelle nationale kliniske retningslinje er udarbejdet for at optimere og ensarte udredning og behandling af celleforandringer på livmoderhalsen i Danmark, med fokus på kvinder over 60 år.

## 10 - Implementering

Den aktuelle rapport er sendt i høring i de relevante specialeselskaber – herunder Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Patologiselskab og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Desuden sendes til Sundhedsstyrelsen, Kvinder med Kræft i Underlivet og Kræftens Bekæmpelse som relevante høringspartnere, se Bilag 11. Efterfølgende vil rapporten i PDF format kunne lægges på de respektive hjemmesider, som er der hvor medlemmerne søger oplysninger om nye retningslinjer.

Håndtering af ældre kvinder med øget risiko for udvikling af livmoderhalskræft pga. positiv HPV test, men negativ cytologi medfører klinisk ændret praksis sammenlignet med håndtering af yngre kvinder, som kun henvises ved cytologisk mistanke om celleforandringer eller kræft. Arbejdsgruppen planlægger i samarbejde med Månedsskrift for Almen Praktisk, en formidling af anbefalinger og baggrunden for disse i form af et indlæg i løbet af 2019.

Kvinder med øget risiko for recidiv efter keglesnit – dvs. hvor der ikke har været frie resektionsrande på keglesnits-præparatet, har traditionelt været kontrolleret hos gynækologiske speciallæger eller på gynækologiske afdelinger. Indførelse af den såkaldte "Test of Cure" hvor opfølgning består af HPV-test og cytologi undersøgelse, på samme celleprøve, åbner mulighed for at dette foretages i praksis. Arbejdsgruppen har diskuteret risiko for noncompliance ved eventuel sektorovergang. For at sikre denne del af forløbet, anbefaler arbejdsgruppen at der udarbejdes en national løsning hvor påmindelse og eventuelt invitation til kontrol sendes til kvinderne automatisk. Dette kunne være i regi af Patobankens indkaldelsesmodul, som vi kender det fra screeningsundersøgelserne i dag. Indtil dette er etableret, bør man bibeholde det sikkerhedsnet, som gør at der sendes rykkerlister til opererende læge eller afdeling med henblik på kontakt til patienten, hvis der mistanke om "lost to follow up".

Formidlingen til patienterne vil foregå via et Lægmandsresume som bilag til den aktuelle rapport. Der vil efter rapportens udgivelse blive taget kontakt til patientforeningen Kræftens Bekæmpelse og KIU med henblik på formidling af rapportens hovedbudskaber.



## 11 - Monitorering

De eksisterende nationale kliniske databaser for Dansk Gynækologisk Cancer (DGCD) og Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft Screening (DKLS) vil løbende kunne anvendes til monitorering af anbefalingerne. Det anbefales at der herudover laves undersøgelser på dansk materiale.

Hovedformålet er nedbringelse af antal livmoderhalskræft tilfælde blandt kvinder over 60 år og at øge overlevelsen for de kvinder, der får diagnosticeret livmoderhalskræft. En surrogat markør for bedre overlevelse vil være et skift i sygdomsstadier, som udtryk for at sygdommen opdages i tidligere fase med bedre prognose for overlevelse. Arbejdsgruppen anbefaler at monitorering, kan foregå via årlige audits, hvor der afrapporteres i regi af DKLS på alle nydiagnosticerede livmoderhalskræft tilfælde i Danmark.

Da svære vævsforandringer på livmoderhalsen (CIN 3) er et forstadium til kræft, kan der monitoreres på diagnostik af et øget antal CIN 3 i samme aldersgruppe.

Keglesnit opfattes generelt som en behandlingsprocedure. Hos ældre kvinder, hvor de aldersbetingede forandringer udfordrer diagnostikken, må det forventes, at et stigende antal indgreb foretages diagnostisk og at man i keglesnittet efterfølgende ikke vil finde vævsforandringer. Hos hovedparten af yngre kvinder medfører keglesnit at HPV eradikeres. Effekten hos ældre kvinder kendes ikke og hvorvidt keglesnit uden fund af vævsforandringer er udtryk for overbehandling eller profylakse mod senere udvikling af celleforandringer og kræft må belyses gennem monitorering på længere sigt.

En relevant parameter er i denne sammenhæng tid fra positiv hr-HPV test til negativ hr-HPV test blandt behandlede (keglesnitsopererede) og kontrollerede kvinder over 60 år.

Arbejdsgruppen anbefaler ligeledes at det monitoreres om kvinder følges op efter keglesnit, dvs. om der registreres en kontrol celleprøve med HPV test, 6 og 12 måneder efter keglesnit uden frie rande.

## 12 - Opdatering og videre forskning

### Revision

Evidensen bag den aktuelle kliniske retningslinje demonstrerer behovet for forskning og udvikling. De aktuelle emner diskuteres internationalt og andre nationale retningslinjer efterspørger også evidens. Derfor må det forventes, at der kommer ny viden på området indenfor de næste år. Arbejdsgruppen anbefaler derfor revision af guideline indenfor tre år.

### Forskning og udvikling

Den sparsomme evidens på området demonstrerer behovet for yderligere forskning og udvikling. Introduktion af "see and treat" princippet, hvor celleforandringer udredes og behandles i samme procedure, er nyt i Danmark. Som angivet i denne retningslinje appliceres metoden på en gruppe kvinder med relativ lav forekomst af celleforandringer. Det er derfor vigtigt med protokollert opfølgning af den nye behandlingsmetode med henblik på effekt, eventuelle bivirkninger eller komplikationer samt kvindernes tilfredshed med proceduren.

Exit test i form af HPV test vil over år generere et stigende antal kvinder med persisterende hr-HPV infektion – på trods af tilbud om "see and treat". Gruppen bør følges registerbaseret med henblik på risiko for senere udvikling af CIN 3+. Et opfølgningsprogram for gruppen som helhed skal udvikles baseret på estimat af fremtidig risiko, så overbehandling og underdiagnostik minimeres.

Nye molekylærbioologiske validerede metoder til risikostratificering af hr-HPV positive kvinder bør afprøves i regi af den netop etablerede nationale styregruppe for livmoderhalskræft.

Udvikling af beslutningsstøtteværktøj til vejledning af den enkelte kvinde er nødvendig indtil solid evidens ligger til grund for kommende anbefalinger til risikostratificering, udredning, behandling og opfølgning af kvinder over 60 år med celleforandringer. På grund af problemets omfang anbefales, at der udarbejdes et nationalt beslutningsstøtteværktøj.

## 13 - Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

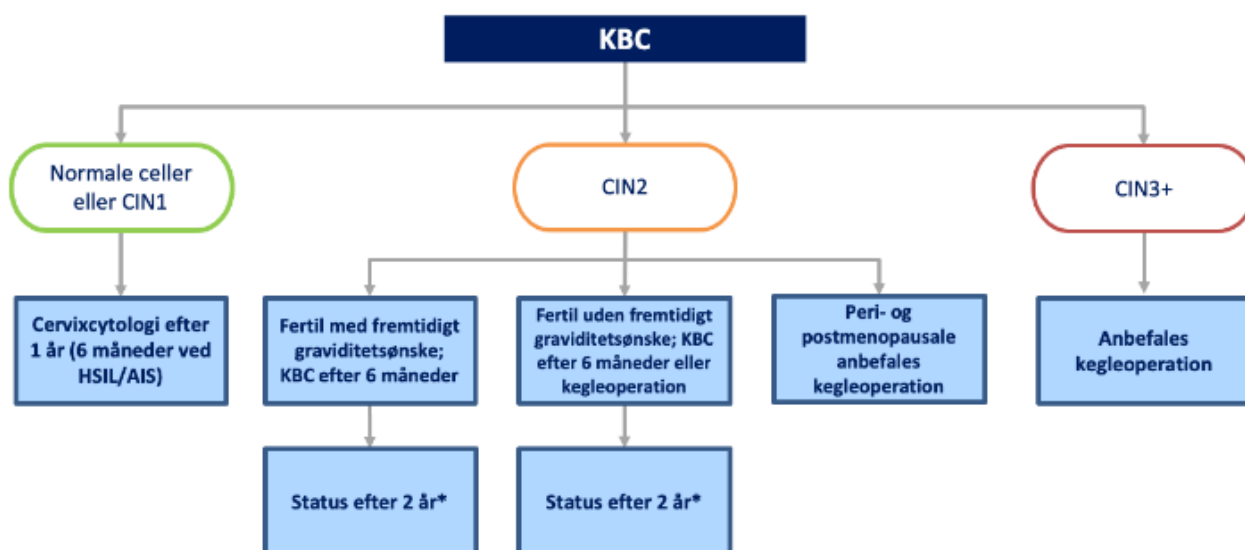
Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

I den aktuelle retningslinie er anvendt primær og sekundær litteratur i det omfang, hvor litteratursøgningen ikke var anvendelig i forhold til GRADE vurderinger

## 14 - Bilag 0: Flowcharts

### 14.1 - Flowchart 1: Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG's guideline 2012

Flowchart 1: Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG's guideline 2012



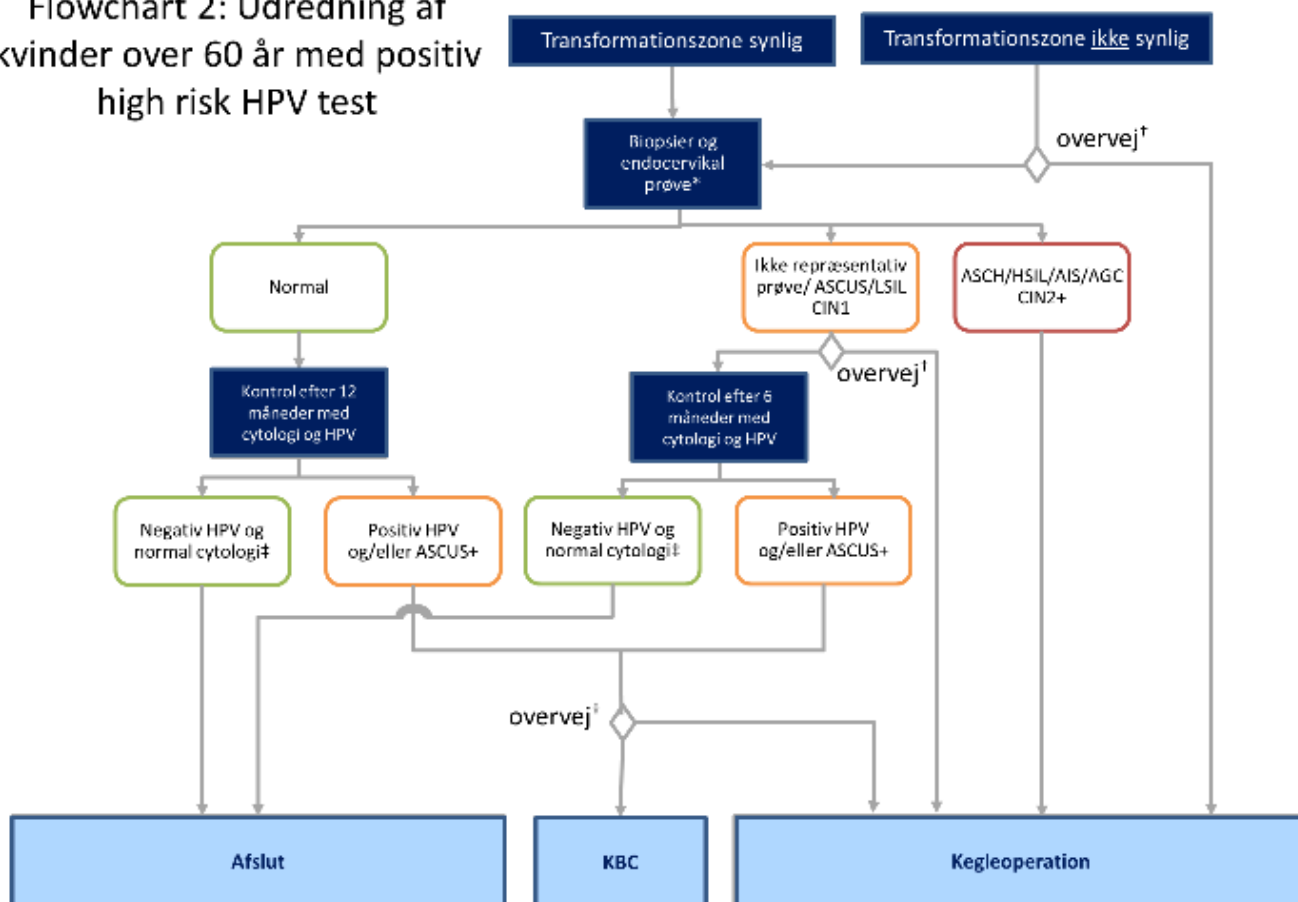
\*Status efter 2 år: Ved fortsat abnorm histologi gøres HPV test mhp. typebestemmelse og herefter samtale med kvinden mhp. planlægning af enten fortsat kontrol eller kegleoperation.

For print-venlig udgave i bedre opløsning:

[Åbn pdf her](#)

## 14.2 - Flowchart 2: Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test

Flowchart 2: Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test



\*Kan være cytobrush eller abrasio. Hvis der foreligger cervix cytologi der er mindre end 3 mdr. gammel behøver denne ikke gentages.

† Det kan overvejes – i samråd med patienten – at gå direkte til kegleoperation eller alternativt den anden mulighed i flowchartet.

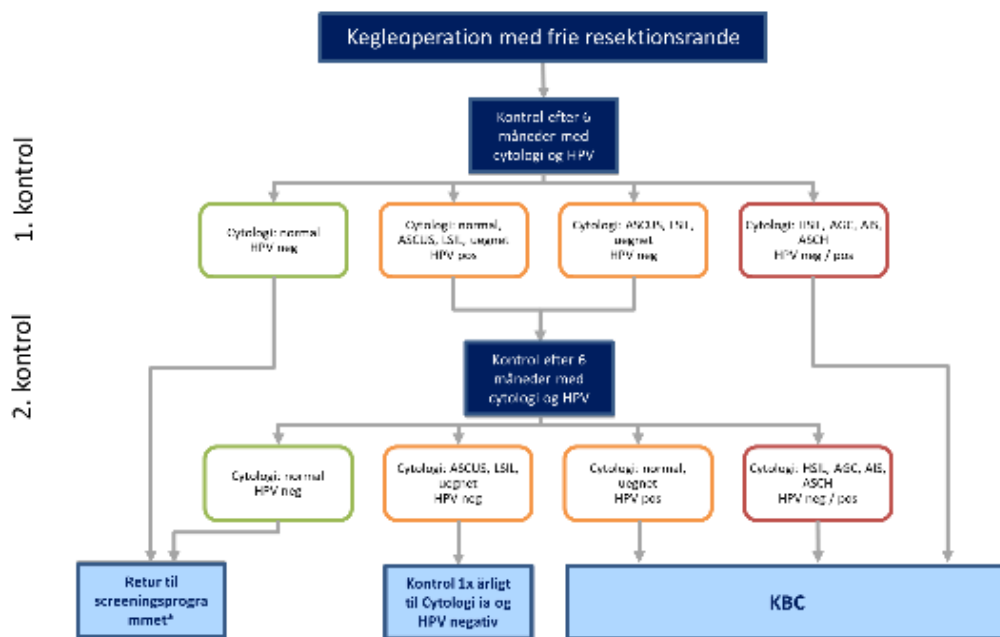
‡ Ved uegnet cytologi og/eller uegnet HPV tilrådes ny prøve til HPV og cytologi om 3 måneder.

For print-venlig udgave i bedre opløsning:

[Åbn pdf her](#)

### 14.3 - Flowchart 3a: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande

Flowchart 3a: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande



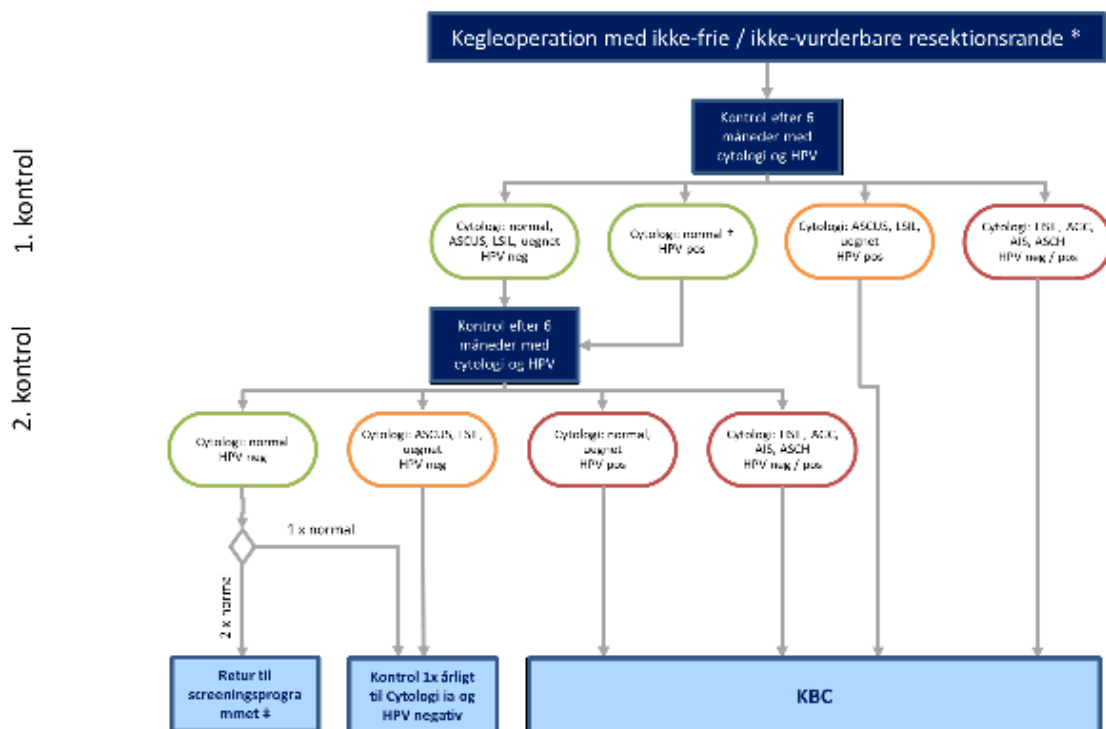
\* Individuel opfølgning hvis kvinden er over screeningsalder.

For print-venlig udgave i bedre opløsning:

[Åbn pdf her](#)

## 14.4 - Flowchart 3b: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke-frie / ikke-vurderbare resektionsrande

Flowchart 3b: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke-frie / ikke-vurderbare resektionsrande



\*Ved AIS og ikke-frie rande anbefales rekonus eller hysterectomi.

† I tilfælde af HPV positiv, cytologi normal, da evt. kontrol hos speciallæge, pga. øget risiko for dysplasi.

‡ Individuel opfølgning hvis kvinden er over screeningsalder.

For print-venlig udgave i bedre opløsning:

[Åbn pdf her](#)

## 15 - Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Arbejdsgruppen udvalgte ialt 6 emner :

**PICO 1** Bør kvinder >60 år med positiv HPV type 16 og 18 henvises til KBC uanset cytologi eller bør det kun være kvinder med positiv cytologi?

**PICO 2** Bør kvinder >60 år med positiv HPV high risk henvises til KBC uanset cytologi eller bør det kun være kvinder med positiv cytologi?

**PICO 3** Skal kvinder >60 år med positiv HPV test og ikke repræsentative prøver fra transformationszonen kontrolleres med KBC efter 1 år eller koniseres med det samme?

**PICO 4** Skal kvinder >60 år med high risk HPV, hvor man ved kolposkopi ikke finder det muligt at biotyper fra transformationszonen, have foretaget diagnostisk konus ved første fremmøde eller have foretaget KBC, med risiko for insufficiante biopsier? (See and treat tilgang)

**PICO 5** Opfølgning ved ikke radikal konus hos alle aldersgrupper. Kan opfølgningen udgøres af cytologi og HPV test eller skal kvinderne have lavet kolposkopi samt evt. biopsi?

**PIRO 6** Kan cytobrush erstatte cervix abrasio ved udredning og kontrol af dysplasi i cervikalkanalen?

Herunder beskrives de enkelte PICO´s mere detaljeret inkl outcomes. Der skelnes mellem kritiske og vigtige parametre.

### PICO 1

Bør kvinder >60 år med positiv HPV type 16 og 18 henvises til kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervikalkanalen (KBC) uanset cytologi eller bør det kun være kvinder med abnorm cytologi (ASCUS+)?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Danske kvinder >60 år, som inviteres til screening jvf. anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen, screenes aktuelt med HPV test. Ved positiv test for HPV type 16 og 18, henvises direkte til videre udredning med KBC. Ved positiv test for høj risiko HPV (hr-HPV) type anden end 16 og 18, foretages sekundær screening med cytologisk undersøgelse og kun ved abnorm cytologi henvises til KBC.

Det ønskes undersøgt om der er evidens for at unnlade triagering med cytologi i udredning af HPV 16 og 18 positive kvinder >60 år.

Der foreligger ingen nationale retningslinjer på området for aldersgruppen > 64 år.

Population:

Alle kvinder >60 år inviteret i det nuværende screeningsprogram med positiv HPV test fra cervix.

Intervention:

Alle HPV 16 og 18 positive kvinder skal have foretaget triage med cervixcytologi og kun henvises til KBC revision ved abnorm cytologi.

Comparison:

Alle kvinder med HPV 16 og 18 henvises direkte til KBC.

Outcomes

Tidsramme

Kritisk/Vigtigt

Livmoderhalskræft

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

CIN2+ (moderat til svære celleforandringer)

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Conisatio

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Vigtig

CIN 1

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Vigtig

Ved gennemgang af evidens fokuseres på subgrupper med andre hr-HPV typer for afklaring af hvorvidt andre HPV typer end HPV 16 og 18 bør håndteres efter speciel algoritme.

Patientperspektivet belyses gennem fokusgruppe interviews, idet der forventes meget lidt tilgængelig evidens

### PICO 2

Bør kvinder >60 år med positiv hr-HPV henvises til KBC uanset cytologi eller bør det kun være kvinder med abnorm cytologi?

Baggrund for valg af spørgsmål:



Danske kvinder >60 år, som inviteres til screening jvf. anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen, screenes aktuelt med HPV test. Ved positiv test for HPV type 16 og 18, henvises direkte til videre udredning med KBC. Ved positiv test for hr-HPV, anden type end 16 og 18, foretages sekundær screening med cytologisk undersøgelse og kun ved abnorm cytologi henvises til KBC.

Det ønskes undersøgt, hvorvidt der er evidens for at skelne mellem hr-HPV typer hos kvinder >60år. Der foreligger ingen nationale retningslinjer på området for aldersgruppen > 64 år.

Population:

Alle kvinder >60 år inviteret i det nuværende screeningsprogram med positiv HPV test fra cervix.

Intervention:

Kvinder med positiv HPV og abnorm cytologi henvises til KBC uanset HPV type.

Comparison:

Kvinder med positiv HPV og normal cytologi kontrolleres med ny HPV test og evt. cytologi efter et år uanset HPV type.

Outcomes

Tidsramme

Kritisk/Vigtigt

Livmoderhalskræft

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

CIN2+ (moderat til svære celleforandringer)

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Conisation

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Vigtig

CIN I

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Vigtig

Ved gennemgang af evidens fokuseres på subgrupper af hr-HPV typer for afklaring af hvorvidt andre HPV typer end HPV 16 og 18 bør håndteres efter speciel algoritme.

Patientperspektivet belyses gennem fokusgruppe interviews idet der forventes meget lidt tilgængelig evidens

### PICO 3

Skal kvinder >60 år med positiv hr-HPV test og ikke repræsentative prøver\* fra transformationszonen kontrolleres med KBC efter 1 år eller koniseres med det samme?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Kvinder >60 år med positiv hr-HPV test fra cervix udgør en risikogruppe for udvikling af svære forstadier til livmoderhalskræft eller udvikling af kræft. Standard udredning på mistanke om celleforandringer er kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervicalkanalen. Med stigende alder er det teknisk vanskeligere at opnå repræsentative vævsprøver hos disse patienter, og undersøgelsen er derfor oftere insufficient. Det kliniske valg bliver herefter en balance mellem risiko for underdiagnostik eller overbehandling, idet det er uvist om man skal fortsætte kontrol med KBC som er behæftet med risiko for falsk negativt resultat eller udføre en operation i form af et diagnostisk keglesnit som giver mulighed for bedre diagnostik.

Population:

Alle kvinder >60 år, med positiv HPV test og ikke repræsentative prøver fra cervix.

Intervention:

Der foretages diagnostisk konisation af kvinder med positiv hr-HPV og ikke repræsentative prøver fra transformationszonen.

Comparison:

Fortsat kontrol af disse kvinder med regelmæssig KBC

Outcomes

Tidsramme

Kritisk/Vigtigt

Livmoderhalskræft

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Svære forstadier (CIN 2+)

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Komplikationer til diagnostisk konus i form af behandlingskrævende blødning

1 mdr. fra operationen

Vigtig

Risiko for cervical stenose

Op til 3 år efter operationen

Vigtig

Risiko for alvorlige komplikationer –som kræver reoperation/ yderligere operation

Indenfor en måned efter konisatio

Vigtig

Angst og uro ved kontrol versus behandling med konisation – målt på valideret skala

Indenfor 1 år

Vigtig

\*Repræsentative prøver: Biopsi fra transformationszonen, samt prøve fra cervicalkanalen

Outcomes på PICO 3 suppleres med fokusgruppeinterviews af kvinder >60år med positiv HPV test og deres holdning til PICO 3+4.

Risiko for alvorlige komplikationer belyses erfaringsmæssigt samt evt ved litteratur, hvis denne findes.

#### **PICO 4**

Skal kvinder >60 år med hr-HPV, hvor man ved kolposkopi ikke finder det muligt at biotere fra transformationszonen, have foretaget diagnostisk konus ved første fremmøde eller have foretaget KBC, med risiko for insufficiante biopsier? (See and treat tilgang)

Baggrund for valg af spørgsmål:

Kvinder >60 år med positiv hr-HPV test fra cervix udgør en risikogruppe for udvikling af svære forstadier til livmoderhalskræft eller udvikling af kræft. Standard udredning på mistanke om celleforandringer er kolposkopi med biopsi og prøvetagning fra cervicalkanalen. Med stigende alder er det teknisk vanskeligere at opnå repræsentative vævsprøver hos disse patienter, og undersøgelsen er derfor oftere insufficiant. Det kliniske valg bliver herefter en balance mellem risiko for underdiagnostik eller overbehandling, idet det er uvist om man skal fortsætte kontrol med KBC som er behæftet med risiko for falsk negativt resultat eller udføre en operation i form af et diagnostisk keglesnit som giver mulighed for bedre diagnostik.

Population:

Alle kvinder >60 år, med positiv HPV test og ikke synlig transformationszone.

Intervention:

Der foretages diagnostisk konisatio af kvinder med positiv HR-HPV og ikke synlig transformationszonen. (See and treat)

Comparison:

Fortsat kontrol af disse kvinder med regelmæssig KBC.

Outcomes

Tidsramme

Kritisk/Vigtigt

Livmoderhalskræft (hyppighed)

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Svære forstadier (CIN 2+) (hyppighed)

Indenfor 2 år efter den abnorme prøve

Kritisk

Komplikationer til diagnostisk konus i form af behandlingskrævende blødning (hyppighed)

1 mdr. fra operationen

Vigtig

Risiko for cervical stenose (hyppighed)

Op til 3 år efter operationen

Vigtig

Angst og uro ved behandling sml med kontrol med ikke repræsentative prøver (hyppighed)

Op til 1 år efter primær diagnostik

Vigtig

Risiko for alvorlige komplikationer til konisation som kræver reoperation eller yderligere operation (hyppighed)

Optil en mdr efter operationen

## Vigtig

Outcomes på PICO 4 suppleres med fokusgrubeinterviews af kvinder > 60år med positiv HPV test og deres holdning til PICO 3+4. Risiko for alvorlige komplikationer belyses erfaringsmæssigt samt evt ved litteratur, hvis denne findes

### PICO 5

Opfølgning efter konus uden frie rande hos alle aldersgrupper. Kan opfølgningen udgøres af cytologi og HPV test eller skal kvinderne have lavet supplerende kolposkopi samt eventuelt portio biopsier?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Patienter med en ikke radikal konus (ikke frie rande) betragtes som en højrisiko gruppe for persisterende eller recidiverende dysplasi på cervix. Dette er baggrunden for de nuværende anbefalinger i de nationale retningslinjer – at disse kvinder skal kontrolleres af gynækologiske speciallæger evt inkl. kolposkopi.

Introduktion af HPV test i kontrolprogrammet efter konus kan måske erstatte denne ekstra undersøgelse, da HPV tests er sensitive og tilstedeværelsen af HPV er obligat for persisterende eller recidiverende behandlingskrævende dysplasi. Desuden kan kolposkopi efter konus ikke altid gennemføres optimalt da transformationszonen hvor eventuelle celleforandringer er lokaliseret kan skjule sig og kontrollen derfor bliver insufficient.

Hvis cytologi og HPV test kan erstatte kolposkopi, har det stor betydning på opfølgning efter konisatio da cytologi og HPV test kan udføres i almen praksis, mens mulighed for kolposkopi i forbindelse med kontrol indebærer undersøgelse ved speciallæge.

Population:

Alle kvinder med ikke radikal konus.

Intervention

Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi og HPV test alene. Der henvises kun til speciallægeudredning med kolposkopi ved positiv HPV test og/eller abnorm cytologi.

Comparison:

Kontrol efter ikke radikal konus foretages med cervixcytologi og HPV test, samt kolposkopi. Ved kolposkopiske forandringer foretages relevant histologisk prøve.

Outcomes

Tidsramme

Kritisk/Vigtigt

Livmoderhalskræft

Indenfor 2 år efter konisatio

Kritisk

Sværere forstadier (CIN 2+)

Indenfor 2 år efter konisatio

Kritisk

Patientrapporterede gener i form af smerte eller anden objektiv ubehag ved henholdsvis cytologi+HPV test sammenlignet med kolposkopi samt eventuel prøvetagning.

Et år efter konisatio

Vigtig

### PIRO 6

Kan cytobrush erstatte cervix abrasio ved udredning og kontrol af dysplasi i cervikalkanalen?

Baggrund for valg af spørgsmål:

De nationale retningslinier anbefaler at kolposkopi kombineres med cervikal histologisk undersøgelse ved udredning for cytologisk patologi samt evt. ved kontrol efter konus uden frie rande. Tidligere har man anvendt cervikal abrasio til dette med øgede gener for de undersøgte kvinder, men ved sidste guideline-opdatering er der åbnet op for at bruge endocytobrush som erstatning for cervikal abrasio, mens portiobioptering er uændret. Der er dog uenighed om anvendeligheden og fordele/ ulemper ved disse teknikker i forskellige dele af landet og der er derfor behov for opdatering af retningslinjen på et evidensbaseret grundlag, så kvinderne i Danmark undersøges ensartet med optimal teknik og minimale gener.

Population:

Alle kvinder med cervikal cytologisk patologi.

Index test:

Endocervical cytobrush (standard test jvf de aktuelle nationale guidelines) sammenlignes med cervical abrasio med henblik på diagnostisk præcision og patientrelaterede outcomes.

Referencestandard

Cervix abrasio eller endocervical cytobrush er en delprocedure ved diagnostik af celleforandringer. Golden standard er det

histopatologiske svar på konisatio, hvis en sådan udføres efterfølgende. I øvrige tilfælde anvendes det samlede histologiske og evt cytologiske svar efter kolposkopi, diagnostik fra cervikalkanalen samt portiobiopsier fra ectoportio.

Hvilken rolle skal den nye test spille

Endocervical cytobrush skal erstatte cervix abrasio som undersøgelsesmetode af celleforandringer i cervikalkanalen.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv

Falsk positive resultat kan føre til overbehandling i form af keglesnit hos kvinder, hvor forandringerne kunne regrediere spontant.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ

En falsk negativ prøve kan medføre manglende diagnostik af en behandlingskrævende dysplasi eller cancer.

Hvad er risikoen for overdiagnostik

Risikoen er ikke kendt men skønnes begrænset med begge metoder. Den endocervicale prøve indgår som en af flere prøver ved udredning for celleforandringer på livmoderhalsen. Beslutning vedrørende behandling træffes på et samlet grundlag ud fra resultater af samtlige prøvetagninger.

Outcomes - diagnostik præcision

Kritisk/Vigtigt

Diagnostisk præcision: Livmoderhalskræft

Sensitivitet

Specifitet

Sandt positive

Falsk Positive

Sandt negative

Falsk negative

Ikke repræsentative prøver

Kritisk

Diagnostisk præcision: Svære forstadier (CIN 2+)

Sensitivitet

Specifitet

Sandt positive

Falsk Positive

Sandt negative

Falsk negative

Ikke repræsentative prøver

Kritisk

Patientrelaterede outcomes

Gener ved undersøgelse i form af smerter - VAS skala

Ubehag ved undersøgelsen angivet som Ja/Nej

Vigtig

Desuden vurderes, hvorvidt kliniske situationer, hvor en prøvetagning som medfører et histologisk præparat skal foretrækkes frem for prøvetagning med cytologisk præparat – f eks som led i førstegangsudredning, eller ved kontrol efter konus.

## 16 - Bilag 2: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

### Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

#### Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

#### Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

#### Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

**Implikationer:**

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

**Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:**

**God praksis anbefaling (Grå)**

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

**For:**

*Det er god praksis at overveje...*

**Imod:**

*Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...*

## 17 - Bilag 3: Søgebeskrivelse

### Bilag 8: Søgebeskrivelse og evidensvurderinger

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt efter retningslinjerne i metodehåndbogen og relevansvurderet i forhold til emnet af søgespecialist, fagkonsulent og metodespecialist.

Søgningerne er foretaget af søgespecialist Henrik Laursen, Fagbibliotek, Hospitalsenhed Midt i samarbejde med fagkonsulent Britta Blume Dolleris og projektleder Lone Kjeld Petersen.

Søgningerne er foretaget i perioden 26. april 2018 – 20. juli 2018. Søgningerne er kørt af tre omgange. 1) En Guideline søgning efter kliniske retningslinjer. 2) Derefter en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (Cochrane Reviews, systematiske reviews og meta-analyser) udgivet efter de fundne retningslinjer, til de PICO hvor antallet af søgeresultater nødvendiggjorde det. 3) Og til sidst, en søgning efter primærlitteratur, udgivet efter fundne retningslinjer og sekundærlitteratur på emnet. Grundet et begrænset antal hits til nogle PICO blev søgningen af sekundær litteratur til disse samsøgt med primærlitteraturen. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser vil være tilgængelige på [www.SST.dk](http://www.SST.dk).

Litteraturen fundet ved søgning er suppleret med kendt litteratur fra andre kilder.

Guideline søgningen efter kliniske retningslinjer er foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscenteret (Norge), Medline, Embase, og Cinahl.

Generelle søgetermer til guideline søgning

Engelske: Cervical/cervix dysplasia/neoplasia, CIN, SIL, HPV, LEEP, conization

Nordiske sprog: Livmoderhalscancer, livmoderhals dysplasi, HPV, Konisering, Leep, CIN, SIL

Generelle inklusionskriterier til guideline søgning

Sprog: Engelsk, dansk, norsk, svensk

År: de sidste 10 år, (2008-2018)

Population: ikke afgrænset i søgningen

Publikationstyper: retningslinjer og guidelines

Opfølgende søgninger på sekundær- og primærlitteratur

Søgning efter sekundær- og primærlitteratur blev foretaget specifikt i forhold til hver enkelt PICO, hvorfor der henvises til søgeprotokollerne.

Søgeprotokoller samt evidensvurderinger er offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Søgebeskrivelser kan tilgås her ([link](#))

Flow charts kan tilgås her([link](#))

## 18 - Bilag 4: Evidensvurderinger

PIRO 6:

Kun til dette PIRO er der fundet direkte evidens.

Der er på baggrund af de fundene studier udarbejdet QUADAS-2 vurdering, samt Risk of Bias tabel. Se bilag 10



## 19 - Bilag 5: Arbejdsgruppen og referencegruppen

## Arbejdsgruppen

Organisation	Repræsentant
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)	Lone Kjeld Petersen, (formand), Overlæge, dr med Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
DSOG	Jeppe Schroll, (metodekonsulent), Afdelingslæge, ph.d, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital.
DSOG	Britta Blume Dolleris, (fagkonsulent), 1. Reservelæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital
DSOG	Anne Bundgaard, Overlæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital.
DSOG	Benny Kirschner, Overlæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital.
DSOG	Berit Bargum Booth, ph.d.-studerende, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Regionshospitalet Randers
DSOG	Bo Schneider Vohra Thomsen, Reservelæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Herlev Hospital
DSOG	Christina Blach Kristensen, Afdelingslæge, Regionshospitalet Horsens
Repræsentant for DFKO	Danny Svane, Praktiserende speciallæge i gynækologi, ph.d.
Dansk Patologiselskab (DPAS)	Doris Schledermann, Overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital.
DSOG	Kirsten Marie Jochumsen, Overlæge, ph.d., Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital
DSOG	Line Winther Gustafson, 1. Reservelæge, ph.d.-studerende, Gynækologisk Obstetrisk afdeling og Afdelingen for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers.
DSOG	Malene Skorstengaard, Reservelæge, ph.d.-studerende, Københavns Universitet
Dansk Patologiselskab (DPAS)	Marianne Waldstrøm, Ledende overlæge, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus
DSOG	Sara Sponholtz, Reservelæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital
DSOG	Selma Marie Slåttelid Schreiber, Reservelæge, Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital
DSOG	Solveig Brixen Larsen, Overlæge, ph.d., Gynækologisk

### Habilitetsforhold

Ingen af arbejdsgruppens medlemmer rapporterer interessekonflikter i relation til arbejdet med denne Nationale Kliniske Retningslinje.

### Referencegruppe

Arbejdsgruppen har fra starten udpeget deltagere ved det årlige Hindsgavl møde, som referencegruppe. Ved mødet deltager gynækologiske speciallæger fra hele landet, og her diskuteres nye landsdækkende retningslinjer. Det foreløbige udkast til denne nationale kliniske retningslinje har været præsenteret på mødet i september 2018, hvor der var accept af de foreløbige resultater. Den endelige rapport lægges til høring på Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi's hjemmeside i forbindelse med den generelle høringsrunde.

### Peer-review

Overlæge, dr med Bjørn Strander, Gynækologisk afdeling, Salgrenska Sykehus, Göteborg, Sverige og Professor, Overlæge, dr med Jan Blaakær, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital har sideløbende med høringsfasen fungeret som eksterne bedømmere af denne nationale kliniske retningslinje.

### Høringssvar

Retningslinjen har været rundsendt i høring i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Selskab for Patologi, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk selskab for Cytologi, Danske Regioner herunder Den nationale styregruppe for Livmoderhalskræft screening, Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen

## 20 - Bilag 6: Begreber og forkortelser

Begreb	Forklaring
Adenocarcinom	Kræft udgået fra cylinderepitellet
AGC	Atypiske glandulære celler
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASCUS	Atypiske pladeepithel celler af ukendt betydning
ASCUS+	ASCUS eller LSIL eller HSIL
Cervix abrasio	Udskrabning af væv fra livmoderhalskanalen til histologisk undersøgelse.
CIN 2+	CIN 2, 3, AIS, carcinom eller adenocarcinom
CIN 3+	CIN 3, AIS, carcinom eller adenocarcinom
Cytologisk triage	Celleprøve analyse, for at kategorisere risikogrupper
Dobbeltest	Cervix cytologi samt HPV-test
Glandulær sygdom	AGC, AIS og adenocarcinom
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-test	Test udført på det cervix cytologiske materiale
Hr-HPV	High risk HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
HPV16/18	HPV 16 og/eller 18.
KBC	Kolposkopi med Biopsi og prøve fra Cervikalkanalen
Keglesnit/operation	Fjernelse af et kegleformet vævsstykke fra livmoderhalsen
KIU	Kvinder med kræft i underlivet (patient forening)
"Lost to follow up"	Kvinder der ikke henvender sig med henblik på kontrolundersøgelse
Planocellulærcarcinom	Kræft udgående fra pladeepitellet
See and treat	Umiddelbar kegleoperation i forbindelse med første undersøgelse
Test of Cure	Dobbeltest efter keglesnit, med henblik på afslutning af behandlingsforløb
Triage	Videre undersøgelse af positive screeningsprøver, med henblik

på at identificere dem, der har højest risiko

## **21 - Bilag 7: Rapport Fokusgruppe interview**

[Link til fokusgruppe rapport](#)

## **22 - Bilag 8: DSOG Guideline 2012 - med indsat referencer til NKR**

[Link til DSOG 2012 guideline](#)

## 23 - Bilag 9: Lægmandsbeskrivelse

### Introduktion:

HPV er en virus, der kan give livmoderhalskræft. Som noget relativt nyt bruges HPV-test ved screening af ældre kvinder. Der kun er begrænset viden om fortolkning af resultaterne af HPV testen i forhold til risikoen for at udvikle kræft. Derfor har arbejdsgruppen udarbejdet denne nye Nationale Kliniske Retningslinje. Fokus har primært været på kvinder over 60 år.

### Retningslinjen omhandler

- hvem skal henvises til udredning ved gynækolog og hvornår?
- hvem skal anbefales behandling eller kontrol?
- hvordan skal der kontrolleres efter behandling med keglesnit?

### Baggrund:

Livmoderhalskræft starter som celleforandringer på livmoderhalsen. Årsagen til celleforandringer er en virus kaldet HPV (Human Papilloma Virus). De fleste danske kvinder har været smittet med HPV og er blevet raske igen. Hos nogle kvinder bliver infektionen kronisk uden at vi ved hvorfor. Kvinder med kronisk infektion kan få svære celleforandringer eller livmoderhalskræft. Der er mange HPV typer og forskel på hvordan de giver celleforandringer. Den hyppigste er HPV 16. det er også den type HPV som oftest giver svære celleforandringer eller livmoderhalskræft. HPV type 18 er særlig. Den giver en slags livmoderhalskræft som er sværere at opdage i en celleprøve.

Udviklingen fra celleforandringer til kræft tager mange år. Derfor er der mulighed for at opdage sygdommen i tide.

I Danmark forebygger vi livmoderhalskræft ved vaccination mod HPV blandt de unge piger og screening for livmoderhalskræft hos kvinder i alderen 23 – 64 år.

### Screening for livmoderhalskræft hos kvinder over 60 år:

Screening har tidligere bestået i tilbud om en celleprøve fra livmoderhalsen. Som noget relativt nyt bliver kvinder over 60 år screenet med HPV test. Hvis testen er negativ, har kvinden en meget lille risiko for at have celleforandringer. Desuden er risikoen for at udvikle celleforandringer senere lille. Derfor er en negativ HPV prøve en god test som afslutning på screeningsprogrammet.

### HPV test som screeningsmetode:

Både i Danmark og andre lande er det relativt nyt at bruge HPV test til screening. Derfor har man begrænset viden om hvordan vi skal tolke testresultaterne. En positiv virus test kan både betyde at kvinden midlertidig infektion, der går væk af sig selv og ikke behøver behandling. Men der kan også være tale om en kronisk infektion som giver celleforandringer og måske livmoderhalskræft.

HPV-test er den mest effektive måde at finde kvinder med celleforandringer på. Men der er risiko for overbehandling, hvis vi undersøger alle kvinder, som har en positiv test. Hos ca halvdelen af alle kvinder vil virus være væk, hvis man tager en ny prøve efter et år. a Udfra udenlandske og danske erfaringer skal man holde specielt øge med kvinder der bærer HPV virus af typen 16 eller 18.

### Udredning af eventuelle celleforandringer:

Udredning foregår hos en speciallæge eller på gynækologisk afdeling. Livmoderhalsen undersøges ved hjælp af en kikkert. Her kan man se tegn på celleforandringer. Dermed kan man bestemme, hvor der skal tages vævsprøver. Med alderen bliver zonen hvor der udvikles celleforandringer usynlig. Det skyldes at den forsvinder op i livmoderhalskanalen. Det betyder at vores undersøgelsesmetoder ikke længere er gode nok. Istedet kan man tage en stor vævsprøve som også strækker sig op til kanalen. Det kaldes et keglesnit og er en ambulans lille operation. Keglesnittet giver den mest sikre diagnose. Samtidig fjerner den celleforandringerne hos ca 9 ud af 10 kvinder.

### Hvem skal henvises til udredning ved gynækolog?

Vi anbefaler at alle kvinder over 60 år, som er positive for HPV type 16 eller 18 henvises direkte. Hos den gynækologisk speciallæge eller på gynækologisk afdeling anbefaler vi at der laves kikkertundersøgelse og tages vævsprøver. Begrundelsen for anbefalingen er at op til 40% af disse kvinder udvikler svære, behandlingskrævende celleforandringer indenfor 5-10 år.

Kvinder, der er positive for andre HPV typer end 16 eller 18, skal samtidig have foretaget en celleprøve. Det kan gøres på den samme prøve som man bruger til HPV test. Hvis der ikke er celleforandringer i prøven, anbefales man at gentage HPV-testen efter et år. Hvis den er positiv tyder det på at kvinden har en blivende HPV infektion. I det tilfælde anbefales yderligere undersøgelse ved speciallæge eller på hospital fordi risikoen for behandlingskrævende celleforandringer på kort eller lang sigt er ca. 25 %.

### Hvem skal anbefales behandling eller kontrol?

Hos kvinder med en positiv HPV-test anbefales kikkertundersøgelse og prøvetagning.

Hvis zonen, hvor celleforandringer kan sidde er usynlig, befaller vi, at man diskuterer keglesnitsoperation med kvinden. Et keglesnit kan foregå i lokalbedøvelse ved den første konsultation. Hvis kvinden ønsker det kan der også aftales ny tid til operationen.

Hvis man i speciallægepraksis eller på hospital indfører muligheden for keglesnit ved første konsultation, anbefaler vi at kvinderne er forberedte på denne mulighed.

Hvis kvinden ønsker kontrol anbefaler vi ny celleprøve fra livmoderhalsen efter 12 måneder. Ved fortsat positiv HPV test må keglesnitsoperation atter diskuteres med kvinden. Til de kvinder, der ikke ønsker keglesnit, anbefaler vi kontrol med celleprøve fra livmoderhalsen med HPV-test én gang årligt.

Kontrol efter behandling for celleforandringer:

Efter keglesnit er der en øget risiko for at udvikle celleforandringer igen. Derfor skal kvinder som har fået keglesnit kontrolleres. Kontrollen består af en celleprøve fra livmoderhalsen, hvor der testes for HPV. På samme prøve undersøges for celleforandringer. Hvis man ikke påviser HPV eller celleforandringer er der ikke grund til intensiv kontrol. Derfor kan kvinden igen overgå til screeningsprogrammet.

Kvinder, hvor vævsforandringerne går ud til kanten af keglesnittet, skal behandles specielt. Det skyldes at der er større risiko for at få nye celleforandringer i det tilfælde. Derfor har kvinder med keglesnit uden frie rande gået til kontrol hos speciallæge eller på gynækologisk afdeling. Udover prøvetagning, har speciallægen som oftest udført en kikkertundersøgelse. Det viser sig, at en HPV-test på en celleprøve kombineret med undersøgelse for celleforandringer er en effektiv kontrol. Man får ikke yderligere sikkerhed ved at lave en kikkertundersøgelse samtidig.

Vi anbefaler derfor at alle kvinder, der får foretaget keglesnit kontrolleres med celleprøve og HPV-test efter 6 måneder. De kvinder, hvor keglesnittet ikke har frie rande anbefales to kontroller før de igen overgår til almindeligt screeningsprogram. Kontrollen kan generelt foretages hos egen læge. Der kan dog være tilfælde, hvor kontrollen mest hensigtsmæssigt foretages ved gynækolog eller på gynækologisk afdeling.

Desuden anbefales at der nationalt udvikles et system som automatisk sender elektronisk invitation til opfølgning 6 og 12 måneder efter en kvinde har fået foretaget keglesnit.



## 24 - Bilag 10: Risk of Bias og QUADAS-2

[Link til QUADAS-2](#)

[Link til Risk of Bias](#)

## 25 - Bilag 11: Høringsparter

- Dansk Cytologiforening
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Dansk Patologiselskab
- Danske Regioner
- Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft Screening
- Kræftens Bekæmpelse
- Kvinder med kræft i Underlivet
- Sundhedsstyrelsen

## Referencer

- [1] Regeringen : Udmøntningsaftale om Kræftplan IV (2017-2020) . 2017; [Link](#)
- [2] Sundhedsstyrelsen : Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger. 2012; [Link](#)
- [3] Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi : Udredning, behandling og kontrol af cervikal dysplasi.. 2012; [Link](#)
- [4] Sundhedsstyrelsen : Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger. 2018; [Link](#)
- [5] Medical Services Advisory Committee A : National Cervical Screening Program Renewal: Evidence review. 2013; [Link](#)
- [6] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH : Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance.. *Obstetrics and gynecology* 2015;125(2):330-7 [PubMed Journal](#)
- [7] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FAR, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS, Spitzer M, Moscicki A-B, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER, : American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.. *CA: a cancer journal for clinicians* 62(3):147-72 [PubMed Journal](#)
- [8] Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA : Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet].. 2018; [PubMed](#)
- [9] Anttila A : European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2015;
- [10] Cancercentrum S : Riktlinjer för screening och klinisk handläggning, Regionala cancercentrum. 2017; [Link](#)
- [11] Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, Luciani S, Murokora D, Ngoma T, Qiao Y, Quinn M, Sankaranarayanan R, Sasieni P, Schmeler KM, Shastri SS : Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline.. *Journal of global oncology* 2017;3(5):635-657 [PubMed Journal](#)
- [12] Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMH, Rozendaal L, Heideman DAM, Verheijen RHM, Bulk S, Verweij W, Snijders PJF, Meijer CJLM : HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications.. *British journal of cancer* 2012;106(5):975-81 [PubMed Journal](#)
- [13] Hermansson RS, Olovsson M, Hoxell E, Lindström AK : HPV prevalence and HPV-related dysplasia in elderly women.. *PloS one* 2018;13(1):e0189300 [PubMed Journal](#)
- [14] Lamin H, Eklund C, Elfström KM, Carlsten-Thor A, Hortlund M, Elfgren K, Törnberg S, Dillner J : Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56-60.. *BMJ open* 2017;7(5):e014788 [PubMed Journal](#)
- [15] Isidean SD, Mayrand M-H, Ramanakumar AV, Rodrigues I, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL, : Comparison of Triage Strategies for HPV-Positive Women: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Results.. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2017;26(6):923-929 [PubMed Journal](#)
- [16] 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.. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013;208(3):184.e1-184.e11 [PubMed Journal](#)

- [17] Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson B-G, Hagmar B, Johansson BO, Rylander E, Dillner J : Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening.. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(2):88-99 [PubMed Journal](#)
- [18] Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMH, Hesselink AT, Rozendaal L, Heideman DAM, Verheijen RH, Bulk S, Verweij WM, Snijders PJF, Meijer CJLM : Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening.. *International journal of cancer* 2012;130(3):602-10 [PubMed Journal](#)
- [19] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N, : Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(7):492-501 [PubMed Journal](#)
- [20] Saunders N, Anderson D, Gilbert L, Sharp F : Unsatisfactory colposcopy and the response to orally administered oestrogen: a randomized double blind placebo controlled trial.. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1990;97(8):731-3 [PubMed](#)
- [21] Makkar B, Batra S, Gandhi G, Zutshi V, Goswami D : Vaginal misoprostol versus vaginal estradiol in overcoming unsatisfactory colposcopy.. *Gynecologic and obstetric investigation* 2014;77(3):176-9 [PubMed Journal](#)
- [22] Beniwal S, Makkar B, Batra S, Gandhi G, Goswami D, Zutshi V : Comparison of Vaginal versus Oral Estradiol Administration in Improving the Visualization of Transformation Zone (TZ) during Colposcopy.. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2016;10(7):QC18-21 [PubMed Journal](#)
- [23] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M : The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice.. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(14):1072-9 [PubMed](#)
- [24] Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T : Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence.. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102(19):1478-88 [PubMed Journal](#)
- [25] Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, Meijer C, Lorincz A, Iftner T : The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period.. *Cancer research* 2006;66(21):10630-6 [PubMed](#)
- [26] Chen H-C, Schiffman M, Lin C-Y, Pan M-H, You S-L, Chuang L-C, Hsieh C-Y, Liaw K-L, Hsing AW, Chen C-J, : Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer.. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(18):1387-96 [PubMed Journal](#)
- [27] Schiffman M, Hyun N, Raine-Bennett TR, Katki H, Fetterman B, Gage JC, Cheung LC, Befano B, Poitras N, Lorey T, Castle PE, Wentzensen N : A cohort study of cervical screening using partial HPV typing and cytology triage.. *International journal of cancer* 2016;139(11):2606-15 [PubMed Journal](#)
- [28] Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehlendorff C, Kjaer SK : Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types.. *International journal of cancer* 2018; [PubMed Journal](#)
- [29] Chen M, Cai H, Chen S, Wu X, Ma X, Liu M, Chen LE : Comparative analysis of transcervical resection and loop electrosurgical excision in the treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2018;143(3):306-312 [PubMed Journal](#)
- [30] Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, van den Akker PAJ, Massuger LFAG, Bekkers RLM : Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis.. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123(1):59-66 [PubMed Journal](#)
- [31] Demirkiran F, Kahramanoglu I, Turan H, Yilmaz N, Yurtkal A, Meseci E, Bese T, Ilvan S, Arvas M : See and treat strategy by LEEP

conization in patients with abnormal cervical cytology.. *Ginekologia polska* 2017;88(7):349-354 [Pubmed Journal](#)

[32] Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, Thaker PH, Massad LS : See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating?. *Journal of lower genital tract disease* 2016;20(3):247-51 [Pubmed Journal](#)

[33] Balasubramani L, Orbell S, Hagger M, Brown V, Tidy J : Do women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia prefer a see and treat option in colposcopy?. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007;114(1):39-45 [Pubmed](#)

[34] Song Y, Zhao Y-Q, Li L, Pan Q-J, Li N, Zhao F-H, Chen W, Zhang X, Qiao Y-L : A retrospective analysis of the utility of endocervical curettage in screening population.. *Oncotarget* 2017;8(30):50141-50147 [Pubmed Journal](#)

[35] El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakkum-Gamez JN, Famuyide AO : Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *Journal of lower genital tract disease* 2017;21(2):129-136 [Pubmed Journal](#)

[36] Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, Okazawa A, Matsuzaki S, Hashimoto K, Kobayashi E, Mabuchi S, Sawada K, Tomimatsu T, Yoshino K, Kimura T : Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases.. *International journal of clinical oncology* 2017;22(5):921-926 [Pubmed Journal](#)

[37] Hagen B, Skjeldestad FE, Bratt H, Tingulstad S, Lie AK : CO2 laser conization for cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: complications and efficacy.. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1998;77(5):558-63 [Pubmed](#)

[38] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A : Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study.. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(10):721-8 [Pubmed Journal](#)

[39] Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, Petry K-U, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL : Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis.. *The Lancet. Oncology* 2017;18(12):1665-1679 [Pubmed Journal](#)

[40] Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, Sandri MT : Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma.. *Ecanermedicalsience* 2015;9 528 [Pubmed Journal](#)

[41] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK : Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive.. *Journal of lower genital tract disease* 2013;17(5 Suppl 1):S56-63 [Pubmed Journal](#)

[42] Ascitutto KC, Henic E, Darlin L, Forslund O, Borgfeldt C : Follow up with HPV test and cytology as test of cure, 6 months after conization, is reliable.. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2016;95(11):1251-1257 [Pubmed Journal](#)

[43] Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, Petersen LK, Elving L, Schouenbourg L, Iftner A, Svare E, Iftner T, Kjaer SK : Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization.. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2015;94(4):405-11 [Pubmed Journal](#)

[44] Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, Svare E, Iftner T, Kjaer SK : Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization.. *International journal of cancer* 2015;137(12):2927-33 [Pubmed Journal](#)

[45] Frazer I : National cervical screening program:Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding.. 2017;

[46] Kong T-W, Son JH, Chang S-J, Paek J, Lee Y, Ryu H-S : Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after

conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix.. *Gynecologic oncology* 2014;135(3):468-73 [Pubmed Journal](#)

[47] Strander B, Hällgren J, Sparén P : Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality.. *BMJ (Clinical research ed.)* 2014;348 f7361 [Pubmed Journal](#)

[48] Wheelock JB, Kaminski PF : Value of repeat cytology at the time of colposcopy for the evaluation of cervical intraepithelial neoplasia on Papanicolaou smears.. *The Journal of reproductive medicine* 1989;34(10):815-7 [Pubmed](#)

[49] Jeronimo J, Khan MJ, Schiffman M, Solomon D, : Does the interval between papanicolaou tests influence the quality of cytology?. *Cancer* 2005;105(3):133-8 [Pubmed](#)

[50] Kolben TM, Bergauer F, Moeckel J, Boettcher B, Thaler CJ, Kolben T, Crispin A, Dannecker C, Mahner S, Gallwas J : Short interval between two Pap smears: effect on the result of the second smear? A prospective randomized trial.. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017;295(6):1427-1433 [Pubmed Journal](#)

[51] Driggers RW, Zahn CM : To ECC or not to ECC: the question remains.. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2008;35(4):583-97; viii [Pubmed Journal](#)

[52] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE : Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations.. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203(5):481.e1-9 [Pubmed Journal](#)

[53] Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P : Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence.. *British journal of cancer* 2004;90(9):1784-6 [Pubmed](#)

[54] Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G : Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit.. *British journal of cancer* 1995;71(4):894-7 [Pubmed](#)

[55] Goksedef BPC, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A : Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial.. *Archives of gynecology and obstetrics* 2013;287(1):117-22 [Pubmed Journal](#)

[56] Mogensen ST, Bak M, Dueholm M, Frost L, Knoblauch NO, Praest J, Svanholm H : Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix.. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1997;76(1):69-73 [Pubmed](#)

[57] Boardman LA, Mainz H, Steinhoff MM, Heber WW, Blume J : A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette.. *Obstetrics and gynecology* 2003;101(3):426-30 [Pubmed](#)

[58] Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A : Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing.. *Obstetrics and gynecology* 2000;96(1):90-4 [Pubmed](#)

[59] Bentley J : Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. SOGC Joint Clinical Practice Guideline 2012;

[60] Hoffman M : Evaluation of the cervical canal with the Endocervical brush. *Obstetrics and Gynecology* 1993;

[61] Andersen W : Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;

[62] Lynge E, Andersen B, Christensen J, Ejersbo D, Jochumsen K, Johansen T, Kristensen JK, Larsen LG, Mehnert F, Mikkelsen E, Nielsen K, Rygaard C, Serizawa R, Waldstrøm M : Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation.. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2018;57(3):354-361 [Pubmed Journal](#)

[63] Pedersen K, Fogelberg S, Thamsborg LH, Clements M, Nygård M, Kristiansen IS, Lyng E, Sparén P, Kim JJ, Burger EA : An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Scandinavia.. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018;97(7):795-807

[Pubmed Journal](#)

[64] Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, Bergeron COMA, Redman CWE : 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy.. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018;224 137-141 [Pubmed Journal](#)

[65] Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, Jaura EA, Djursing H, Sigurdsson K, Jefferson L, Alvarez F, Sings HL, Lu S, James MK, Saah A, Haupt RM, : The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials.. *International journal of cancer* 2011;128(6):1354-62 [Pubmed Journal](#)

[66] Flowchart 2. Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG´s guideline 2012.

[67] Flowchart 3. Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test .

[68] Flowchart 3a. Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande .

[69] Flowchart 3b. Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke frie rande .

[70] Oversigt over fokuserede spørgsmål - PICO 1-5 + PIRO 6.

[71] Søgeprotokoller og Flowcharts for litteratursøgning.

[72] Fokusgruppe interview - patientpræferencer.

[73] DSOG guideline 2012.

[74] Risk of Bias og QUADAS-2.