

## DANSK RESUMÉ

---

På verdensplan er livmoderhalskræft i dag den fjerde hyppigste kræftform blandt kvinder og den syvende hyppigste dødsårsag. I Danmark er der årligt ca. 370 nye tilfælde af livmoderhalskræft og 100 dødsfald som følge af sygdommen. To forebyggelsesstrategier mod sygdommen benyttes i Danmark. Sekundær forebyggelse med organiseret screening mod livmoderhalskræft har været brugt siden midten af 1960'erne, mens primær forebyggelse har været mulig siden frigivelsen af den firevalente human papilloma virus (HPV) vaccine i 2006. Primær forebyggelse er mulig, idet persisterende infektion med en høj-risiko HPV-type er en nødvendig forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Den firevalente HPV vaccine beskytter mod HPV typerne 6, 11, 16 og 18 og det vurderes at den vil kunne forhindre op til 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde. Vaccinen blev introduceret i det danske vaccinationsprogram for 12–15 årige piger i 2008/2009 og programmet blev i 2012 yderligere suppleret med et opfølgingsprogram for kvinder op til 27 år. Hovedformålene med denne Ph.d. afhandling var at undersøge incidensen af livmoderhalskræft og dennes forstadier i Danmark over en periode med god tilslutning til det organiserede screeningsprogram, samt at evaluere effekten af HPV-vaccination mod forstadier til livmoderhalskræft på populations- og individniveau.

Afhandlingen er baseret på tre videnskabelige artikler, hvoraf to er publiceret og en er accepteret for publikation. Alle tre artikler er baseret på information fra danske landsdækkende og populationsbaserede registre. Artikel 1 og 2 beskriver resultaterne fra incidensstudier, der inkluderer alle danske kvinder ældre end 11 år. Data er aggregerede, hvilket betyder, at der ikke er information på individniveau. Artikel 3 beskriver resultaterne fra et kohorte studie, der omfatter alle danske kvinder født i perioden 1989–1999 og inkluderer informationer på individ niveau.

I studie 1 blev incidensen af livmoderhalskræft i perioden 1997 til 2011 undersøgt. Hovedfokus var på de to mest almindelige histologiske subtyper; pladeepitel cancer (squamous celle cancer; SCC) og kirtelepitel cancer (adenokarcinom). Ligeledes blev incidensen af de sværeste forstadier; cervical intraepithelial neoplasi grad 3 (CIN3) og adenokarcinom in situ (AIS), undersøgt. Vi fandt et signifikant fald i incidensen af livmoderhalskræft overordnet og af SCC over studieperioden, faldet af SCC var mest udtalt blandt ældre kvinder 45 år eller ældre. I modsætning fandt vi en signifikant

stigning i incidensen af adenokarcinom, hovedsagelig på grund af en stigning blandt yngre kvinder under 45 år. For CIN3 og AIS fandt vi signifikante stigninger i incidensen fra 1997 til 2008, mens incidensen var stabil perioden 2009–2012. Et vigtigt fund var, at de aldersspecifikke incidensrater for forstadierne CIN3 og AIS viste et stort fald blandt helt unge kvinder ( $\leq 20$  år) i perioden efter introduktionen af HPV vaccinationsprogrammet, mens der ikke skete signifikante fald i de ældre aldersgrupper.

Formålet i studie 2 var at evaluere effekten af den firevalente HPV-vaccine ved at sammenligne incidensen for to typer af celleforandringer (atypi eller værre og CIN2 eller værre) før og efter introduktionen af vaccinen i det danske vaccinationsprogram. Vi fandt, at incidensen af atypi eller værre og CIN2 eller værre steg blandt alle aldersgrupper i 2000–2010. Herefter faldt incidensen markant fra 2010 til marts 2013 blandt helt unge kvinder ( $\leq 20$  år) svarende til de aldersgrupper med høj vaccinationsdækning. Vi fandt ingen signifikante fald blandt kvinder over 20 år.

I studie 3 evaluerede vi effekten af den firevalente HPV-vaccine ved at sammenligne risikoen for tre typer af forstadier (atypi eller værre, CIN2/CIN3 og CIN3) blandt vaccinerede kvinder (minimum 1 dose) og uvaccinerede kvinder i perioden 2006 til 2012. Resultaterne viste en op til 60 % signifikant nedsat risiko for atypi eller værre og en op til 80 % signifikant nedsat risiko for CIN2/CIN3 og CIN3 blandt vaccinerede kvinder. De største risikoreduktioner blev fundet for kvinder født i perioden 1993–1994. Det skal dog nævnes, at ikke alle estimer opdelt på fødselsår var statistisk signifikante.

Resultaterne af denne afhandling viser, at det danske screeningsprogram har opnået at reducere incidensen af livmoderhalskræft. Reduktionen skyldes især et fald i incidensen af SCC blandt ældre kvinder. I modsætning hertil, har programmet ikke formået at reducere incidensen af adenokarcinom, der er stigende blandt yngre kvinder.

Vedrørende effekten af HPV vaccination i Danmark viser vores resultater en signifikant beskyttelse mod forstadier til livmoderhalskræft blandt yngre kvinder både på populations- og individniveau. Effekten kan ses kort efter introduktion ind i det danske vaccinationsprogram.