

Versjon 20. juni 2011

## Fremtidig organisering av cervixscreeningprøver i laboratorier En rapport utarbeidet av Gruppe Fremtid

Utvalgsmedlemmer:

Christina Vogt

Maj Liv Eide

Olav Vintermyr

Björn Hagmar (observatør)

Karl Henning Kalland

Elin Mortensen

Rolf Kirschner

Trude Andreassen

Helsedirektoratet

## Forord

1.1.2009 overførte Helse- og omsorgsdepartementet (heretter HOD) oppfølgingsansvaret for Kreftregisterets faglige rådgivningsgruppe for det nasjonale cervixscreeningprogrammet til Helsedirektoratet (heretter direktoratet). Det nasjonale cervixscreeningprogrammet har navnet Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Programmet) og rådgivningsgruppen har navnet: Faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Rådgivningsgruppen).

I anledning overføringen av oppfølgingsansvaret fra HOD til direktoratet ble det nedsatt en Styringsgruppe for Rådgivningsgruppen som ble forankret i direktoratet. Styringsgruppen (SG) skal i sitt mandat blant annet ta stilling til de råd som kommer fra Rådgivningsgruppen. SG har medlemmer som er oppnevnt av de regionale helseforetakene og Den norske legeforening.

SG har i forbindelse med sitt mandat sett behovet for at de fremtidige funksjonene for patologiske og mikrobiologiske laboratorier blir ivaretatt. En av grunnene til dette er at det sannsynligvis vil bli innført HPV-test i primærscreening. Det vil som en følge av dette bli tatt færre cytologiske prøver. I tillegg til mulig overgang til HPV-test i primærscreening, ble det i 2009 innført HPV-vaksinering av 12-årige jenter i Norge som ledd i barnevaksinasjonsprogrammet. Når vaksinerte kohorter når screeningalder i år 2022 vil tilstedeværelsen av HPV og celleforandringer i den kvinnelige delen av befolkningen trolig være redusert. Som en samlet følge av de omtalte endringene vil det bli nødvendig å stille nye og definerte krav til laboratorier for å kunne møte disse utfordringene.

En arbeidsgruppe ble som en følge av dette nedsatt av direktoratet på vegne av SG. Den nye arbeidsgruppen fikk navnet "Gruppe Fremtid" og har representanter fra de regionale helseforetakene, Kreftregisteret, Den norske legeforening og fra Helsedirektoratet. "Gruppe Fremtid" hadde sitt første møte våren 2010. Frem til desember 2010 fungerte Direktoratet ved seniorrådgiver Trude Andreassen som midlertidig leder av gruppen. I desember 2010 ble Overlege, dr. med. Christina Vogt oppnevnt som leder i "Gruppe Fremtid." Helsedirektoratet har hatt sekretariatfunksjon for gruppen.

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	2
Ordliste .....	4
Bakgrunn .....	6
Innledning .....	7
Spørreundersøkelse blant landets laboratorier.....	7
Fremtidig organisering av laboratoriefunksjonen for cervixscreening.....	8
1. Kvalitetskrav til laboratorier som analyserer cervixprøver .....	8
2. Hvor mange prøver må laboratoriene analysere for å opprettholde kvaliteten? .....	11
3. Hvem skal analysere cervixprøvene? .....	14
4. Hvor mange laboratorier bør vi ha? .....	14
5. Hvordan bør prøveflyten gå? .....	16
Utrede hvor HPV-testene skal analyseres, hvor de skal oppbevares og hvor lenge .....	17
Utrede og vurdere hvilke krav som må stilles til de ulike HPV-testene, cytologisk prøvetakning og analyse .....	17
Utredning av biobankproblematikken ved HPV som primærscreening.....	19
Samlet vurdering .....	21
Referanser .....	23

## Ordliste

ASC-US:	Cytologisk diagnose: Irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning (Atypical squamous cells of undetermined significance)
Benchmarking:	Referansetesting (noe å sammenligne med)
Benign histologi:	Godartede histologiske funn
Bethesda-klassifiseringen:	Internasjonal nomenklatur for cervixcytologi
Cervixcancer:	Livmorhalskreft
Cervix:	Livmorhals
Cervixcytologisk prøve:	Celleprøve fra livmorhalsen
Cervixcytologi:	Mikroskopisk undersøkelse av celler fra livmorhalsen
Cervixhistologi:	Vevsprøve fra livmorhalsen
Cervixscreening:	Masseundersøkelse mot livmorhalskreft. Helseforebyggende tiltak i en populasjon, for å identifisere kreftrelatert sykdom i livmorhalsen hos symptomfrie individer Ved screening mot livmorhalskreft brukes celleprøve eller annen type test hos symptomfrie kvinner for å forebygge livmorhalskreft
CIN:	Histologisk diagnose: Cervikal intraepitelial neoplasi. Forstadium til livmorhalskreft som utgår fra plateepitel
CIN1/CIN2/CIN3:	Histologisk diagnose: Stigende grad av mikroskopisk avvik fra det normale
CIN2+:	Histologisk diagnose: Moderat eller høygradig celleforandring eller/og livmorhalskreft
CISH:	Chromogen in situ hybridisering: hybridiseringsmetode for å påvise spesifikke endringer på gennivå
DNA:	Deoxyribonukleinsyre: materialet som genene er bygget opp av

Eksfoliativ cytologi:	Mikroskopisk undersøkelse av spontant avstøtte celler
FISH:	Fluoriserende in situ hybridisering: hybridiseringsmetode for å påvise spesifikke endringer på gennivå
FDA	Food and Drug Administration
Granulocytter:	Hvite blodlegemer
HPV:	<u>H</u> umant papillom <u>v</u> irus
HSIL:	Cytologisk diagnose: Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon (high-grade squamous intraepithelial lesion)
IARC:	International Agency for Research on Cancer
LSIL:	Cytologisk diagnose: Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon (low-grade squamous intraepithelial lesion)
Menopause:	Overgangsalder
Mortalitet:	Dødelighet
Morfologisk vurdering:	Makro eller mikroskopisk vurdering
NPV	Negativ prediktiv verdi
PCR:	Polymerasekjedereaksjon (Polymerase Chain Reaction) Metode for å amplifisere en bestemt DNA-sekvens
PPV	Positiv prediktiv verdi
RNA:	Ribonukleinsyre: Molekyl som har som oppgave å kopiere genetisk informasjon fra DNA til proteiner
Supervisjon:	Overoppsyn/tilsyn
Triage:	Risikovurdering i screening
Uegnet prøve:	Celleprøve som ikke kan bedømmes
VBC:	Væskebasert cytologi (Liquid Based Cytology, LBC)
WHO:	World Health Organisation

## Bakgrunn

Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe "Gruppe Fremtid" som har fått i sitt mandat å utrede hvordan laboratoriene bør organiseres for å sikre kvaliteten i fremtiden.

I 2009 ble HPV-vaksinen innført i barnevaksinasjonsprogrammet som et frivillig og gratis vaksinetilbud til 12-årige jenter. I år 2022 vil det første kullet av HPV-vaksinerte jenter nå screeningalder på 25 år. Sannsynligvis vil tilstedeværelse av HPV og celleforandringer i den kvinnelige delen av befolkningen bli redusert. Effekten av vaksineringsen vil da bli synlig i screeningprogrammet. I tillegg er Norge i gang med implementering av ny teknologi med væskebasert cytologi (VBC) og mulig innføring av HPV-test i primærscreening. Som en samlet følge av dette vil volumet på det totale celleprøvematerialet bli redusert i laboratoriene. Det er derfor behov for at fremtidige funksjoner for patologiske og mikrobiologiske laboratorier blir vurdert samtidig som utfordringene gjør at det blir nødvendig å stille nye definerte krav til kvaliteten på laboratoriene.

Fremtidens laboratorier som skal analysere screeningprøver må sikres kvalitetsmessig med hensyn på volum og kompetanse. Det gjelder både mikroskopisk vurdering av celleforandringer (cytologi) og HPV-analyse. Det må derfor avklares hvor fremtidige analyser skal utføres. Nye prosedyrer og retningslinjer i screeningprogrammet må utvikles. Samtidig må oppbevaring av væskebasert cellemateriale i fremtidig biobank avklares.

"Gruppe Fremtid" har følgende mandat:

1. Utarbeide en overordnet oversikt over fremtidig organisering av cervixcytologi og HPV-tester. Dette er viktig som ledd i innføring av HPV-vaksine, overgang til væskebasert cytologi og en mulig overgang til HPV-test i primærscreening. Med HPV-vaksinerte kohorter vil prevalensen av høyrisiko HPV i befolkningen antas å reduseres. Med ny testmetode og mulig ny screeningalgoritme vil det bli en drastisk reduksjon i antall celleprøver. Det er derfor nødvendig med en utredning av fremtidig organisering av både cervixcytologi og HPV-testing.
2. Utrede og vurdere hvilke krav som må stilles til de ulike HPV-testene, cytologisk prøvetakning og analyse.
3. Utrede hvor HPV-testene skal analyseres, hvor de skal oppbevares og hvor lenge.
4. Utrede biobankproblematikken og hvordan omlegging til HPV-basert primærscreening vil påvirke laboratoriene.

## **Innledning**

Det er i dag kjent at årsaken til livmorhalskreft skyldes infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Det finnes mange typer av viruset hvorav de fleste er ufarlige. Det er 12-15 virustyper som regnes som høyrisiko (hr)HPV-typer. Det er først og fremst infeksjon med disse typer som kan føre til kreft. Infeksjon med hrHPV er rapportert å være årsaken til 99 % av alle tilfeller av kreft i livmorhalsen (Berkhof, 2010). Infeksjon med hrHPV-typer er i utgangspunktet en ufarlig tilstand som normalt går tilbake av seg selv (regresjon) uten å forvolde klinisk sykdom. Noen slike infeksjoner utvikler seg imidlertid gjennom celleforandringer fra lavgradige til høygradige forstadier og deretter til kreft. Fra en kvinne blir smittet med hrHPV til kreft utvikles tar det vanligvis minst 10-15 år. I befolkningen vil det til enhver tid være en betydelig høyere andel (prevalens) med kvinner som er smittet av hrHPV enn det vil være kvinner som har påvisbare celleforandringer, særlig hos kvinner under 34 år.

Screening mot livmorhalskreft kan gjøres enten ved bruk av cervixcytologi eller hrHPV-testing. Ved cervixcytologi leter man etter alvorlige forstadier til kreft (CIN2+) på cellenivå. Denne metodens fremste fortrinn er høy spesifisitet for at en høygradig lesjon er tilstede. Høy spesifisitet vil si at de aller fleste kvinner uten CIN2+ har negativ cytologi. Metoden har også noen svakere sider. Først og fremst gjelder dette lav sensitivitet for påvisning av CIN2+ i livmorhalsen (Cuzick et al, 2006). En annen ulempe ved cervixcytologiske prøver er at også friske kvinner som ikke er smittet med hrHPV kan ha midlertidige (reaktive) celleforandringer i slimhinnen i cervix som kan være vanskelig å skille fra celleforandringer som skyldes hrHPV-infeksjon. Dette problemet tiltar etter menopause, slik at kvinner i noe eldre aldersgrupper oftere blir utsatt for unødige kontroller dersom screening er basert på cytologi alene. Fordelen med HPV-testing er høyere sensitivitet for å oppdage CIN2+ enn cytologi, slik at det blir lettere å finne de kvinnene som trenger oppfølging. Ulempen er at det kan bli for mange lavgradige lesjoner som behandles unødig.

## **Spørreundersøkelse blant landets laboratorier**

For å kartlegge laboratoriefunksjonene slik situasjonen er i dag, har "Gruppe Fremtid" utført en spørreundersøkelse ved landets patologi - og mikrobiologilaboratorier. 17 av totalt 19 patologilaboratorier som analyserer cervixcytologiske prøver har besvart spørreundersøkelsen som ble utført sommeren 2010. Ut fra svarene kom det frem at 6 av 17 laboratorier bruker VBC samtidig som bare to laboratorier har konvertert helt til denne metoden.

Resultatene fra spørreundersøkelsen viser at av alle cervixprøver som tas i Norge utgjør HPV-testede prøver 2,7 %. Andel cytologiske diagnoser ASC-US og LSIL, som er indikasjon for HPV-testing i Norge, utgjorde i 2009, 4,4 % (hhv 3 % og 1,4 %). Ved 7 av 17 laboratorier er det patologiavdelingene som har ansvar for å utføre HPV-testene. I tillegg sender 3 laboratorier HPV- prøvene til Lab. for molekylær patologi ved Rikshospitalet, som også er det laboratoriet som analyserer flest tester. Laboratoriet på

Rikshospitalet deltar i WHO HPV Lab Network (LabNet) HPV DNA Proficiency Study ved HPV-lab i Malmö ved professor Dillner.

Spørreundersøkelsen viser at Hybrid Capture II (Digene/Qiagen) er den testen som er mest benyttet i forhold til antall tester, etterfulgt av Pretest HPV proofer (Norchip) og Amplicor (Roche). To laboratorier oppgir at de nå har gått over til Linear Array (Roche) og ett laboratorium (Unilabs/Telelab) har utviklet sin egen HPV-test (Pap Type 13 RT).

De aller fleste laboratoriene følger retningslinjene og besvarer cervixcytologi og HPV-test resultatet samlet.

Det er store variasjoner i de ulike laboratoriene mht hvor lenge HPV materialet oppbevares, fra noen uker til 20 år. Måten materialet oppbevares på varierer fra celler i suspensjon i romtemp./kjøleskap til celler/ekstrahert DNA i fryser.

Genotyping utføres ved 8 av 17 laboratorier.

## **Fremtidig organisering av laboratoriefunksjonen for cervixscreening**

### **1. Kvalitetskrav til laboratorier som analyserer cervixprøver**

Arbeidsgruppen konkluderer med at fremtidens laboratorier må tilfredsstillende de kvalitetskravene som ble satt opp i Kreftregisterets Kvalitetsmanual i 2005 (Kreftregisteret, 2005) inkludert oppdatert versjon i 2011. Videre foreligger "European Guidelines for Quality Assurance of Cervical Cancer Screening and Diagnosis, 2nd edition" fra 2008 (Arbyn et al, 2007), og en rapport fra Norsk Forening for Klinisk Cytologi fra 2011 (ikke endelig godkjent) som ytterligere beskriver de nødvendige og kunnskapsbaserte krav til laboratorier som skal analysere ulike typer cervixprøver. Det arbeides også for tiden med en revisjon av WHO/IARC guideline som vil kunne få betydning (International Agency for Research on Cancer, 2008).

Oppsummert betyr det at laboratoriene må ha en kvalitetssikret struktur med godkjente kunnskapsbaserte prosedyrer og en stab av medarbeidere med tilfredsstillende utdanningsbakgrunn. Det må eksistere forhold for kontinuerlig evaluering og benchmarking av de ulike prosessene i forhold til mottak, analyse og besvarelser av prøvene. Laboratoriet må ha et lærende miljø med innarbeidede rutiner for tilbakemeldinger og etter- og videreutdanning.

### **Dagens praksis med cytologi som primærscreening**

Kun offentlig godkjente/autoriserte bioingeniører kan ansettes i cytologilaboratorier for opplæring i primærscreening av cervixprøver. Primærscreening er delegert legeansvar og omfatter systematisk mikroskopisk vurdering av cervixcytologisk materiale og selvstendig besvarelse av normale og uegnede prøver. Nytilsatte bioingeniører må



gjennomgå et strukturert opplæringsprogram i cytologi som omfatter supervisjon, internundervisning og selvstudium. Hver bioingeniør skal screene minimum 1000 cervixprøver med supervisjon for å være kvalifisert til selvstendig screening.

Opplæringen skal avsluttes med en intern test.

Etter minimum ett års praksis i selvstendig screening er bioingeniøren kvalifisert til å gjennomføre den obligatoriske "Videreutdanningen i klinisk cytologi" (30 studiepoeng) i regi av Høgskolen i Sør-Trøndelag. Etter avsluttet videreutdanning skal bioingeniøren delta på oppdateringskurs i klinisk cervixcytologi hvert 3. til 4. år (Kreftregisteret, 2011).

### **Cytologisk diagnostikk**

Cervixcytologiske prøver som vurderes som normale eller uegnede for diagnostikk, godkjennes og signeres av spesialutdannet bioingeniør (cytologiscreener/cytodiagnostiker). Ved prøver hvor bioingeniør har registrert unormale funn i henhold til Bethesdaklassifikasjonen, har patolog endelig ansvar for diagnose og oppfølging. Leger i spesialisering til spesialiteten patologi gjennomgår i dag et obligatorisk opplæringsprogram der de skal ha mikroskopert og diagnostisert 1500 cervixprøver fra avdelingens løpende diagnostikk hvorav de selv har screenet minst 100. Prøvene besvares av selvstendig patolog. Dersom kandidaten skal drive med selvstendig diagnostikk i cytologi må hun/han mikroskopere og diagnostisere ytterligere 1000 prøver (Kreftregisteret, 2011). Etter gjennomført opplæringsprogram på ca 6 måneder må kandidaten gjennomgå et obligatorisk kurs i eksfoliativ og annen cytologi.

For å opprettholde kompetansen i cytologi må bioingeniører screene minimum 3000 cervixprøver pr. år. Kravet til patolog er minimum 750 cervixprøver pr. år for å opprettholde kompetansen. Patologiavdelinger som analyserer cytologiske prøver bør ha minimum 15000 prøver pr. år for å ha tilstrekkelig materiale til at bioingeniører og patologer blir eksponert for et større spekter av morfologiske funn (Kreftregisteret, 2011). Undervisning og opplæring av bioingeniører og leger i spesialisering til patolog er også vesentlig i denne sammenheng.

### **Dagens praksis med HPV-test som sekundærscreening**

HPV-testing ble innført som sekundærttest i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft 1.7.2005. For å ha kontroll med HPV-testingen og påfølgende refusjon ble HPV-testing regulert via forskrift om godtgjørelse av helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar drifttilskudd fra regionale helseforetak (heretter poliklinikkforskriften) og i forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. Disse forskriftene regulerer i dag HPV-takster og logistikk for HPV-testing i sekundærscreening/triage. Indikasjon for HPV-testing i 2005 var cytologisk diagnose ASC-US, LSIL og uegnet cytologi hos kvinner mellom 25-69 år. Det ble ikke gitt sentrale føringer om hvilken HPV-test som skulle benyttes, men det ble anbefalt å bruke standardiserte, validerte tester for å kunne sammenligne resultatene mellom ulike regioner. Det ble således overlatt til fagmiljøene å velge test. Første evalueringsrapport om HPV som sekundærscreening kom i 2008 for perioden 1.7.2005–31.3.2007. Se

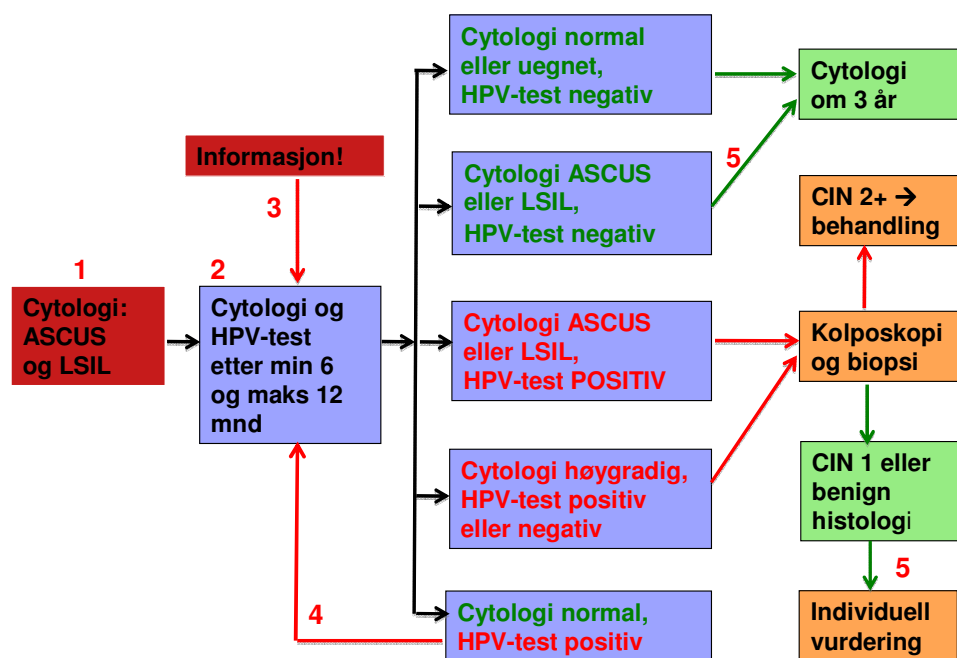
lenke: (<http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/HPV-testing-som-sekundarscreening/>).

1.1.2009 ble retningslinjene for HPV-testing endret ved at uegnet cytologi utgikk som indikasjon, samtidig som det ble stilt krav til at HPV-testene som ble benyttet måtte være CE-merket for bruk i sekundærscreening/triage. 1.7.09 ble igjen retningslinjene endret sammen med følgende merknad i både poliklinikkforskriften og i forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter.

*Takst 701 k kan kreves ved cytologisk diagnose ASC-US eller LSIL og som sekundær test 12 md. etter normal cytologi og positiv HPV-test i triage. Taksten kan bare kreves for kvinner mellom 25 og 69 år. HPV-tester må være CE-merket for bruk i sekundærscreening/triage.*

Nasjonal utredningsalgoritme utarbeidet av Rådgivningsgruppen gir følgende anbefalinger for cervixscreening:

### Flytdiagram: Utredningsalgoritme ved prøve med ASC-US og LSIL



<http://www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/Flytdiagram/>

### Kommentar

1. Nytteverdien av HPV-test som sekundærscreening er under revisjon.
2. Cytologi og HPV-test tas etter minimum 6 og maksimum 12 måneder.
3. Kvinnen må informeres om og gi samtykke til HPV-testing!
4. Ny cytologi og HPV-test etter 12 måneder. Dersom det fortsatt foreligger normal cytologi og positiv HPV-test etter 12 måneder, skal det utføres kolposkopi og biopsi.
5. **NB! Flytskjemaet dekker ikke alle kliniske variasjoner. I noen tilfeller er det helt nødvendig at patolog og gynekolog diskuterer det enkelte kasus og vurderer en annen oppfølgingsalgoritme.**

- CIN1 eller benign histologi og **positiv HPV-test** på tidligere prøve: Ny cytologi og HPV-test etter 6-12 måneder må vurderes.
- CIN1 eller benign histologi og **negativ HPV-test** på tidligere prøve: Vurdere tilbakeføring til screening hvert 3. år.

Resultatet fra den tidligere omtalte spørreundersøkelsen utført av "Gruppe Fremtid" viste at det i 2009 ble utført HPV-testing på 11419 prøver noe som utgjør 2,7 % av cervixprøvene. Dette indikerer at det ikke er overforbruk av HPV-testing i Norge i dag og at de fleste laboratoriene følger retningslinjene, idet 4,4 % av prøvene i 2009 og 4 % av prøvene i 2008 hadde diagnose ASC-US eller LSIL.

Det var fem ulike tester i bruk i 2009 og ytterligere en ble tatt i bruk i 2010.

### **Væskebasert cytologi (VBC)**

VBC er en automatisert prepareringsmetode for cytologisk diagnostikk. Prøvetaker overfører cellematerialet til en beholder med alkoholholdig væske i stedet for å stryke ut cellematerialet på objektglass som ved konvensjonell metode. I cytologilaboratoriet overføres cellematerialet instrumentelt til et objektglass og prepareres videre på vanlig måte. VBC utføres i dag ved cirka en tredjedel av landets cytologilaboratorier. Det ble innført egen refusjonstakst for VBC 1.7.2010 og det forventes at flere laboratorier går over til denne metoden. Væskebasert cytologi er en forutsetning for ny screeningalgoritme med HPV som primærscreening og cytologi som triage. Cellematerialet i prøvebeholder kan testes både på HPV og prepareres til cytologi ved positiv HPV-test. Prepareringsmetoden sikrer bedre kvalitet på analyse materialet.

Ved innføring av væskebasert cytologi bør det finnes et strukturert opplæringsprogram for bioingeniører og patologer som tidligere er opplært i vurdering av konvensjonell cervixcytologi. For bioingeniører gjelder opplæringen både bruk og vedlikehold av instrumenter til bruk i væskebasert cytologi og screening, og morfologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen. For patologer gjelder opplæringen morfologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen. Introduksjonskurs i morfologisk vurdering gis av produsentene av de væskebaserte systemene, men videre opplæring bør omfatte felles vurdering i diskusjonsmikroskop, testkasus og internundervisning. Det bør vektlegges hva som er likt og ulikt i forhold til konvensjonell cytologi. Det anbefales å screene inntil 4 uker med supervisjon før man screener selvstendig. Opplæring bør også omfatte god informasjon og instruksjon til prøvetaker ved overgang til væskebasert cytologi (Kreftregisteret, 2011).

## **2. Hvor mange prøver må laboratoriene analysere for å opprettholde kvaliteten?**

I de foreliggende dokumentene anses det som nødvendig med minst 15 000 analyser/år/laboratorium for å opprettholde kunnskapsbaserte analyse- og utdanningskvalitetskrav. Ikke minst er det viktig at laboratoriene opprettholder

kvalitetskrav til utdanning av de personellgruppene som er nødvendige for å opprettholde driften.

Hvis fremtidens praksis blir HPV-testing som primærscreening og cytologi som sekundærttest vil dette medføre en sterk reduksjon i antall cytologiprøver. Disse prøvene vil til gjengjeld inneholde større andel positive cytologiske funn.

Minimumskravet til antall prøver for laboratorier og bioingeniører for å opprettholde kompetansen må derfor beregnes på nytt.

Det finnes ikke studier på HPV-prevalens for høyrisiko HPV i Norge, men i en studie fra Nederland var prevalensen blant 45 362 kvinner 10,7 % (25 – 34 år), 4,9 % (35 – 44 år), 2,8 % (45 – 54 år) og 2,6 % (55 – 65 år) (Coupé et. al, 2008). Det er estimert at ved HPV-basert screening i aldersgruppen 35 -69 år vil HPV-prevalensen være cirka 8 % (Naucler, 2009).

Det er laget et forslag til en enkel beregningsmodell med et estimat av forventet antall HPV-prøver, cytologiprøver og andel cytologiske funn ved HPV-basert screening. Modellen er basert på befolkningsgrunnlag i en gitt aldersgruppe (Kreftregisterets Årsrapport 2008), fremmøte, screeningintervall og prevalens av HPV. Det presiseres at det hefter usikkerhet ved denne beregningsmodellen da grunnlagsdataene er usikre.

Grunnlagsdata brukt i utregningen:

Aldersgruppe	Befolkning 2008	Fremmøte	Screeningintervall	Prevalens hr HPV
A: 25 - 34 år	305000	80 %	3 år	11 %
B: 35 - 69 år	1038000	80 %	6 år	8 %

### Gruppe A: Primærscreening med cytologi , HPV-test som triage

Antall cytologiske prøver:  
antall kvinner (25-34 år) x fremmøte = 81000 pr. år\*  
screeningintervall

Antall HPV-tester:  
antall cytologiske prøver x 5,0 %\*\* = 4000 pr. år\*

Antall cytologiske prøver med funn  
antall cytologiske prøver x 10 %\*\*\* = 8000 pr. år\*

### Gruppe B: Primærscreening med hr HPV-test, cytologi som triage

Antall HPV-tester:  
antall kvinner x fremmøte = 138000 pr. år\*  
screeningintervall

Antall cytologiske prøver:  
Antall HPV-tester x 8 % HPV pos\*\*\*\* = 11000 pr. år\*

Antall cytologiske prøver med funn  
Antall cytologiske prøver x 25 % (2 av 8 % HPV pos) \*\*\*\*\* = 3000 pr. år\*

\* Kontrollprøver og villscreeningsprøver er ikke medregnet. Alle tall er avrundet til nærmeste 1000.

\*\* Andel HPV-tester i dagens screeningprogram (25-69 år) utgjør 2,7 % (Spørreundersøkelse 2010) med utgangspunkt i 5 % cytologiske funn totalt. Vi antar at med en estimert cytologisk funnprosent på 10 % vil andel HPV-tester utgjøre 5 %.

\*\*\* Vi estimerer andel cytologiske funn til 10 % pga hyppige infeksjoner med både høy- og lavrisiko HPV.

\*\*\*\* Naucle 2009

\*\*\*\*\* Prosjektskisse HPV-test i primærscreening mot livmorhalskreft 2010

### Minimum antall cytologi- og HPV prøver og antall og andel cytologiske funn pr. år ved en HPV-basert screening av kvinner > 34 år

	Antall cytologiske prøver pr. år	Antall HPV-tester pr. år	Antall og andel cytologiske funn pr. år
Gruppe A: 25 – 34 år	81000	4000	8000 prøver (10 %)
Gruppe B: 35 – 69 år	11000	138000	3000 prøver (25 %)
<b>Gruppe A + B</b>	<b>92000*</b>	<b>142000*</b>	<b>11000 prøver* (~ 12 % )</b>

\*Kontrollprøver og villscreeningsprøver er ikke medregnet. Alle tall er avrundet til nærmeste 1000.

Dagens kompetansekrav for bioingeniører som primærscreenere cervixcytologiske prøver er minimum 3000 prøver pr. år for å opprettholde kompetanse. Dette antallet er beregnet ut fra viten om at bioingeniørene i dagens screeningprogram ikke eksponeres for mange funn, da kun 5 % av prøvene har cytologiske funn som krever oppfølging. Andel cytologiske funn basert på beregningsmodellen over, viser at andel funn totalt blir 12 % med en HPV-basert screening for kvinner > 34 år. Antall cytologiske prøver totalt blir ca 92 000 og antall HPV-tester 142 000 pr. år.

Dersom man legger til kontrollprøver og villscreeningsprøver betyr det at antall cytologiske prøver reduseres til ca. en fjerdedel av antall prøver i dagens screeningprogram (ca 430 000), mens andel cytologiske funn mer enn fordobles.

Prøver med cytologiske funn tar lengre tid å vurdere enn normale celleprøver. Det er sannsynlig at man ved hyppigere eksponering for cytologiske funn vil kunne vurdere flere etter hvert. Med en overgang fra 5 % funn til 12 % cytologiske funn i prøvematerialet kan vi prøve å estimere et minimumsantall for å opprettholde kompetansen. Dette vil også hjelpe oss til å se bemanningsbehovet for bioingeniører og hvor mange laboratorier vi skal ha.

Patologer som har det endelige ansvaret for diagnostikken skal i dag se på minimum 750 cytologiske prøver pr år for å opprettholde nødvendig kompetanse. Endring av screeningprogrammet til HPV-basert screening vil ikke påvirke dette antallet.

HPV-vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2009. Pr 1.12.2010 er andelen vaksinerte jenter født 1997, 68 % for første dose, 63 % for annen dose, og 55 % for tre doser. Blant jenter født 1998 har 65 % mottatt første dose (Folkehelseinstituttet 2011). Vaksinen som benyttes i Norge beskytter mot HPV høyrisiko typene 16 og 18 og lavrisikotypene 6 og 11. Når de HPV-vaksinerte når screeningalder vil dette med tiden sannsynligvis medføre en sterk reduksjon av cytologiske funn. Det er antatt at andel ASC-US, LSIL og HSIL vil reduseres med hhv 40 %, 46 % og 60 % forutsatt optimalt oppmøte for HPV-vaksinen (Davies et. al., 2007). Evaluering i 2022 av en mulig implementeringsstudie med HPV som primærscreening vil komme samtidig med at den HPV-vaksinerte befolkning når screeningalder. Prøvene fra disse kvinnene vil sannsynligvis innholde færre høygradige funn i forhold til dagens situasjon. Innføring av HPV-test i primærscreening i hele landet (mulig år 2022) vil medføre samme konsekvenser i hele screeningpopulasjonen. Dette vil i sin tur få konsekvenser for antall cervixprøver pr laboratorium. Konsekvensen av dette bør derfor vurderes nærmere på et senere tidspunkt.

Forventet oppmøtefrekvens for HPV-test i primærscreening er rundt 80 %. Det foregår også prøveprosjekter med HPV-selvprøvetaking, noe som vil kunne påvirke oppmøtet positivt.

### **3. Hvem skal analysere cervixprøvene?**

Bioingeniører og patologer som deltar i cytologisk diagnostikk gjennomfører et strukturert opplæringsprogram med videreutdanning. Det tar lang tid å opparbeide kompetanse i cytologisk vurdering og diagnostikk. Faget krever at man både vedlikeholder og oppdaterer kunnskap. Spesialutdannede bioingeniørene bør fortsatt ha delegert legeansvar og vurdere både cytologiprøvene fra aldersgruppe A (primærscreening cytologi) og aldersgruppe B (primærscreening med hrHPV-test). Patologer bør som før ha ansvar for å sette endelig diagnose og anbefale oppfølging på alle prøver med cytologiske funn.

### **4. Hvor mange laboratorier bør vi ha?**

Gjeldende kvalitetskrav til screeningprogrammet, slik som referert i pkt 2, innebærer fortløpende vurdering av landets cytologiske laboratorievirksomhet.

Ut fra dagens situasjon utføres cytologiske undersøkelser på følgende laboratorier/sykehus:

1. Haukeland/ Gades Institutt, Bergen
2. Gynlab/ Oslo
3. Oslo Universitetssykehus
4. UNN/Klinisk patologi og cytologi
5. Sykehuset Innlandet/Lillehammer\*
6. Ahus/ Laboratoriemedisinsk Senter
7. SUS/Avdeling for patologi
8. Vestre Viken/ Buskerud/ Avd for patologi
9. Sørlandet sykehus, Laboratoriene Kristiansand
10. St Olavs Hospital, Seksjon for cytologi.
11. Nordlandssykehuset, Bodø, Laboratoriemedisinsk avd.
12. Laboratorium for Patologi, Oslo
13. Sykehuset Telemark HF, seksjon for patologi.
14. Fredrikstad, avd. for patologi
15. Sykehuset Vestfold, Tønsberg
16. Laboratoriet for patologi Molde sjukehus Helse Nordmøre og Romsdal
17. Avdeling for patologi Ålesund sjukehus, Helse Sunnmøre

Ut i fra beregningene foretatt med tanke på endring av screeningalgoritmen, er det sannsynlig at en viss sentralisering vil bli nødvendig for å opprettholde kvaliteten og den faglige kompetansen, spesielt med tanke på spesialistutdanning og rekruttering.

Hvor mange laboratorier som utfører cervixdiagnostikk vi skal ha dersom hele screeningmetodikken forandres avhenger av hva vi setter som minimumskrav til antall prøver pr. laboratorium (se tidligere tallprognoser). I tillegg bør man se på antall ansatte og spesielt kompetansekrav som vil gjelde for laboratoriene. Kravene for å opprettholde fagkompetansen må defineres av faggruppene i samarbeid med myndighetene. Det må settes krav til videre- og etterutdanning, spesielt når vi vet at det foregår en medisinskteknologisk utvikling innen fagområdene som det er vanskelig å forutsi.

Kravene til antall cervixcytologiske prøver pr bioingeniør for å opprettholde kompetansen vil kunne senkes på grunn av eksponering for større antall positive funn. Ut i fra beregninger vil andelen positive prøver mer enn fordobles og dermed kan muligens minimumskravet til antall screenede cervixcytologiske prøver reduseres tilsvarende (fra 3000 til 1500 prøver hvert år). Selv om minimumsantall prøver for bioingeniører kan reduseres for å opprettholde kompetansen, er det hensiktsmessig at minimumskravet til laboratorier fortsatt er 15000 prøver. I en HPV-basert screening må cytologiske prøver og håndtering av HPV-tester sees i sammenheng. Det anbefales å samle kompetansen i større laboratorier. Antall prøver pr patolog vil forbli uendret (minimum 750 prøver pr år).

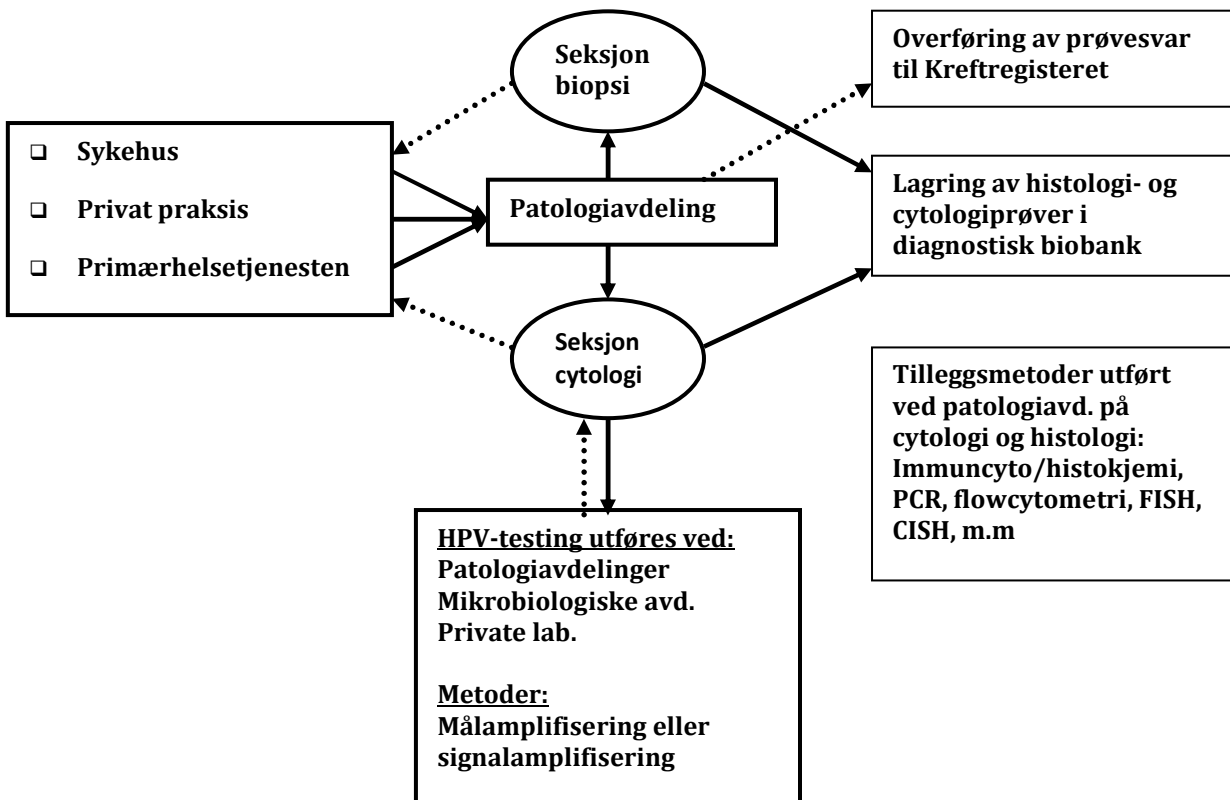
## 5. Hvordan bør prøvflyten gå?

Oppmøtefrekvens til Masseundersøkelsen er på ca 80 %. Prøveflyten bør i fremtiden fortsette å gå via fastlege/ allmennlege/ avtalespesialister i henhold til det fastsatte tidsskjemaet, med påminnelse fra Kreftregisteret og oppfølging via prøvetager. "Gruppe Fremtid" anbefaler at det igangsettes kampanjer for å bedre oppmøtefrekvensen, særlig er dette aktuelt dersom det blir igangsatt endringer med for eksempel sjeldnere prøvetagning og bruk av andre metoder.

Patologiavdelinger i Norge er seksjonert på ulike måter, men de fleste har en seksjon for histologi og en seksjon for cytologi.

### **Oversikt over dagens prøvflyt for cytologi-, histologi- og HPV-test prøver**

(prøver = heltrukken pil, prøvesvar = stiplet pil)



Prøveflyten bør gå slik som den er i dag. Det er hensiktsmessig også i fremtiden at patologiavdelingene tar hånd om alle cervixprøver tatt i forbindelse med Masseundersøkelsen for livmorhalskreft. Ikke minst er det viktig at cytologi og HPV-testsvar er lagret i samme datasystem ved sykehusene og i private laboratorier.



## **Utredde hvor HPV-testene skal analyseres, hvor de skal oppbevares og hvor lenge**

Det viktigste kravet til laboratorier som skal få ansvar for HP-analyser er tilstrekkelig molekylærbiologisk kompetanse. Det er ikke tilstrekkelig å bare omsette et "kit" til praktisk bruk; man må også kunne utføre og vurdere kvalitetsmessige kontroller. Ikke minst viktig er deltakelsen i kvalitetstester sammen med andre norske og utenlandske laboratorier. Kvantitative krav til laboratoriets kapasitet er ennå ikke fastlagt.

Samarbeid med Nasjonalt Referanselaboratorium (tildelt AHUS) er også en viktig forutsetning. Dette laboratoriet skal ha som spesiell oppgave å samordne kvalitetsstudier for de andre laboratoriene og også samordne med tilsvarende studier i utlandet. Samarbeid med WHO's referanselaboratorium er spesielt viktig for denne funksjon. Den foreslåtte algoritmen innen primærscreening innebærer krav om væskebasert cytologi med mulighet for cytologisk undersøkelse ved positiv HPV-test.

## **Utredde og vurdere hvilke krav som må stilles til de ulike HPV-testene, cytologisk prøvetakning og analyse**

### **Krav til HPV-test i primærscreening**

En del HPV-tester vil ha høyere sensitivitet for påvisning av CIN2+ enn celleprøve og kan således være bedre egnet til primærscreening enn cytologi. Poenget med organisert screening er å påvise og behandle alvorlige forstadier til kreft. Ved å velge en slik strategi viser alle populasjonsbaserte studier (også i Norge) at incidensen av livmorhalskreft går ned i den screenede del av befolkningen. Da det er internasjonal (og norsk) klinisk konsensus på at alvorlige celleforandringer (CIN2+) skal behandles vil dette medføre en betydelig overbehandling. Årsaken til dette er at både CIN II og CIN III lesjoner kan regrediere spontant og mer vanlig ved CIN II enn ved CIN III. Det finnes så langt ingen aksepterte alternative metoder til cytologi / histologi for å plukke ut de lesjoner som vil progrediere til kreft fra de som ikke vil gjøre det.

Hovedprinsippet ved HPV-basert primærscreening mot livmorhalskreft er å risikostratifisere kvinner i en (mindre) gruppe som er smittet med høyrisiko (hr) HPV og i en (mye større) gruppe som ikke er smittet med hrHPV. Den første gruppen vurderes å ha høyere risiko for å utvikle livmorhalskreft mens den siste gruppen vurderes å ha liten risiko for å utvikle kreft. Det vil således være essensielt å ha høyere sensitivitet enn cytologi for påvisning av risikogruppen ved valg av HPV-test til dette formål. En HPV-test som skal brukes i HPV-primærscreening må teste mot de vanligste (mest prevalente) hrHPV-typene som finnes ved livmorhalskreft. Brukes en test i primærscreening som ikke kan detektere et tilstrekkelig høyt nok antall hrHPV-typer vil denne testen hele tiden selekttere utvalget av kvinner mot krefttyper som testen ikke kan påvise.

Bakgrunnen til forslag om implementeringsstudie for å vurdere HPV-basert primær screening er europeiske, randomiserte studier, som viser at HPV-testing har høyere sensitivitet og tilnærmet samme spesifisitet som cytologi (Bulkmans et al, 2007;

Kitchener et al, 2009; Leinonen et al, 2009; Naucler et al, 2009; Ronco et al, 2010) for kvinner over 35 år. Studiene tilsier også at screeningsintervallene for HPV-negative kvinner kan forlenges i betydelig grad noe som vil kunne gi kostnadsbesparinger uten økt risiko for kvinnene. Mange CIN2 går i spontan regresjon. Det er derfor et poeng å unngå overbehandling siden konisering medfører økt risiko for senaborter og premature fødsler. Ved å øke screeningintervallet fra tre år til seks år vil en del CIN2 forsvinne før neste screeningrunde.

HPV-test brukt i primærscreening vil påvise flere CIN2+ enn cytologisk celleprøve i primærscreening. Denne kunnskap bygger på en rekke randomiserte kliniske studier som har vært gjort i Europa de seneste år (Bulkman et al, 2007; Kitchener et al, 2009; Leinonen et al, 2009; Naucler et al, 2009; Ronco et al, 2010). HPV-test anbefales i den nye europeiske kvalitetsmanualen som et alternativ til primærscreening med cytologi.

En internasjonal sammensatt forskergruppe har på eget initiativ utarbeidet forslag til minimumskrav for HPV-test som skal brukes i HPV-primærscreening mot livmorhalskreft hos kvinner over 30 år (Meijers et al, 2009). Disse hovedkrav er som følger:

1. Den aktuelle test skal ha en klinisk sensitivitet på minst 90 % sammenliknet med HC2 (Hybride Capture) når denne brukes til påvisning av CIN2+.
2. Den aktuelle test må ha minst 98 % klinisk spesifisitet av HC2 for påvisning av CIN2+.
3. En aktuell test skal vise høy intra-laboratorie og inter-laboratorie likhet med en reproducerbarhet ("lower confidence agreement") på minst 87 %.

Dersom vi i Norge skal følge disse forslagene vil et mindre utvalg av tester være aktuelle å bruke i primærscreening. Flere av disse validerte testene tilbyr subtyping av HPV 16/18 evt HPV 16/18/45 som er de mest vanlig forekommende hrHPV ved kreft. Dette siste kan få betydning for den videre oppfølging (valg av oppfølgingsalgoritme) av de kvinner som er i risikogruppen (smittet av hrHPV).

### **Krav til HPV test i sekundærscreening**

Mens høyere sensitivitet enn cytologi er viktig i primærscreening, er høyere spesifisitet enn cytologi viktig i triage av kvinner med usikre og lavgradige celleforandringer (ASC-US / LSIL). Kvinner med gjentatte celleforandringer bør følges opp også ved negativ HPV-test. HPV-tester med genotyping 16/18, 16/18/45 evt 16/18/31/33/45 kan også brukes for å skille kvinner med høyere og lavere risiko for CIN3 og kreft (Castle 2009; Li 2011).

Ved bruk av HPV-test i sekundærscreening kan dette screeningprinsipp ikke bli bedre enn det cytologien er til å oppspore CIN2+ lesjoner i utgangspunktet. Den videre HPV-testing kan da brukes til enten å selektere pasienter mot de som har høyest risiko for å utvikle eller å ha CIN2+ eller for å trygge eller sikre at ikke den videre cytologiske oppfølging mister alvorlige (CIN2+) celleforandringer.

Dersom man ønsker høyest mulig sensitivitet for påvisning av CIN2+ og tryggest mulig tilbakeføring til screening ved normal cytologi og negativ HPV-test må HPV-testen være basert på et bredt utvalg (12-14) av de hrHPV typer som kan gi kreft. Et slikt

testprinsipp har også den klare fordel at kvinner med cytologisk lavgradige celleforandringer (ASCUS / LSIL) vil kunne tilbakeføres til ordinær screening når hrHPV testen er negativ. Dette vil således være noe mer opp til (men ikke nødvendigvis identisk til) de prinsipper eller krav som vil gjelde ved HPV-test i primærscreening.

Man kan også tenke seg at andre testprinsipper kan brukes for å øke spesifisiteten for påvisning av CIN2+. Alternative prinsipper som dog kan vurderes er subtyping mot HPV-type 16 og 18 (eventuelt noen flere), uttrykk av p16 / Ki67 på cytologiske prøver, amplifikasjonen mot 3q26, mRNA påvisning mot E6/E7 mot et begrenset utvalg av hrHPV typer (HPV 16, 18, 31, 33, 45). Testprinsipper som nevnt i dette avsnitt vil alle kunne øke spesifisiteten for påvisning av CIN2+, men de har alle samtidig noe lavere NPV. Dette siste bør medføre at pasienter med ASC-US / LSIL og negativt testresultat bør følges opp med ny cytologisk prøve etter ca. 1 år.

### **Tekniske krav til HPV-tester**

Det forventes at flere HPV-tester blir godkjent i nær fremtid. Det er viktig at en test både er analytisk (teknisk) og klinisk validert med akseptabel reproduserbarhet med klinisk akseptabel sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi for cervixcancer og dens forstadier. Dette innebærer at testen er pålitelig og reproduserbar slik at et laboratorium avgir samme resultat som et annet. Den må også være nøyaktig med tanke på om en klinisk relevant HPV-infeksjon er tilstede, mens for stor analytisk sensitivitet, dvs. at cutoff for antall virale kopier er for lavt, vil kunne medføre uønsket overbehandling (Stoler et al, 2007).

## **Utredning av biobankproblematikken ved HPV som primærscreening**

Biobankloven (2003) regulerer innsamling, oppbevaring, behandling og destruksjon av humant biologisk materiale og opplysninger utledet av dette. Helseforskningsloven (2008) gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Slik forskning omfatter også pilotstudier og utprøvende behandling. Helseforskningsloven gjelder ikke for etablering av helseregistre.

Norges Forskningsråd har på oppdrag fra Kunnskapsdepartementet og HOD utarbeidet utredningen "Gode biobanker – bedre helse" (2008) med forslag til mer effektiv utnyttelse av humane biobanker, helseregistre og helseundersøkelser til bruk i forskning og til kommersielle formål (behandlingsbiobankloven, 2008) Kronikken "Gode biobanker for bedre helse (Reed & Bjugn, 2010) gir en kortfattet og samlet oversikt.

Det finnes hovedsaklig to typer biobanker - diagnostisk biobank og forskningsbiobank. Ved overgang til HPV-basert primærscreening vil de innsendte beholdere lagres i en diagnostisk biobank som er en del av patologilaboratoriene i Norge. Dette representerer

således ikke noe formelt problem. En del praktiske problemer kan oppstå med tanke på lagringsplass, lagringstid og på hvilken måte materialet skal lagres.

De innsendte beholdere som brukes til VBC og HPV-testing, inneholder celler i suspensjon. Lagringstiden ved bruk til cytologisk utstryk er 3 uker, etter dette forringes den morfologiske kvaliteten på cellene. Ved bruk til HPV-testing er lagringstiden opptil 3 måneder. Ved langtidslagring må cellene fryses i egnet medium eller DNA ekstraheres. Selve lagringsplassen og -tiden er avhengig av laboratorienes kapasitet. Dette gjelder også langtidslagring av nedfrosset materiale. Det kan være aktuelt å langtidslagre de prøvene som er HPV-positive, hvilket vil dreie seg om ca. 10 % av alle innsendte prøver. Avsetting av nukleinsyre på papirlapper er sannsynligvis den mest plass- og ressurs sparende form for langtidslagring av DNA, men optimal lagringsmetode vil variere mellom laboratoriene avhengig av fasiliteter og utstyr.

Prøvebeholderne som brukes i dag, inneholder 20 ml væske. Avhengig av cellemengde vil vanligvis fra 1-3 ml anvendes til cytologisk utstryk. Ved innføring av HPV som primærskanning vil materialet først bli brukt til HPV-testing, ved positivt resultat vil det bli laget utstrykspreparat fra restmaterialet. Disse utstrykene vil bli lagret på samme måte som tidligere.

Ved ønske om forskning på materialet må det søkes til de regional etiske komiteene, deretter må materialet overføres til en forskningsbiobank med andre retningslinjer. Utvikling av forskningsbiobanker pågår i flere helseregioner. Kapittel 6, paragraf 28 i Helseforskningsloven gjelder adgang til bruk av biologisk materiale som er innsamlet i helsetjenesten. Der står det følgende:

*”Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan bestemme at humant biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten som ledd i diagnostisering og behandling, kan eller skal brukes til forskningsformål uten innhenting av pasientens samtykke. Dette kan bare skje dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivarettatt. Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan sette vilkår for bruken. Pasienten skal på forhånd ha blitt informert om at humant biologisk materiale i visse tilfeller kan benyttes til forskning og må ha fått adgang til å reservere seg mot forskning på humant biologisk materiale. Det skal opprettes et elektronisk register med oversikt over de pasientene som har reservert seg mot at deres biologiske materiale benyttes til forskning” (Helseforskningsloven LOV 2008-06-20 nr 44).*

Det foreligger således klare begrensninger idet pasienten på forhånd må ha blitt informert og fått anledning til å reservere seg.

”Gruppe Fremtid” konkluderer med at det er viktig å oppbevare DNA-materiale i minimum ti år, blant annet for å kunne følge utviklingen av HPV-epidemiologien og forekomsten av cervixcancer. Dette er vesentlig med tanke på kvalitetssikring så vel som forskning. Dette må synliggjøres for pasienten på remissen.

## Samlet vurdering

1.1.2009 overførte Helse- og omsorgsdepartementet oppfølgingsansvaret for Krefregisterets rådgivningsgruppe for nasjonalt cervixscreeningprogram til Helsedirektoratet. I denne anledning ble det nedsatt en Styringsgruppe for Rådgivningsgruppen som ble forankret i direktoratet. Innføring av HPV-vaksinering og mulig innføring av HPV-test i primærscreening vil medføre reduksjon i antall cytologiske prøver fra cervix. På grunn av nye forutsetninger og krav til laboratorier ble det nedsatt en arbeidsgruppe "Gruppe Fremtid" med representanter fra de regionale helseforetakene, Krefregisteret, Den norske legeforening og fra Helsedirektoratet. Denne gruppen har som mandat å utrede hvordan laboratoriene bør organiseres for å sikre kvaliteten i fremtiden.

De aktuelle laboratoriene må tilfredsstillende visse kvalitetskrav nedfelt av Krefregisterets Kvalitetsmanual, videre "European Guidelines for Quality Assurance of Cervical Cancer Screening and Diagnosis", og en rapport fra Norsk forening for klinisk cytologi, oppdatert, men ikke endelig godkjent i 2011.

Ved dagens praksis med cytologi som primærscreening og HPV-test som sekundærttest er det bioingeniører som primært screener prøvene, mens patolog har ansvaret for endelig diagnose og oppfølging av alle prøver med cytologiske funn. For å opprettholde kompetansen i cytologi må en bioingeniør i dag screene minimum 3000 cervixprøver pr. år. Kravet til en patolog er minimum 750 prøver pr. år. Vel 4 % av alle cervixprøver hadde lettgradige celleforandringer (ASCUS, LSIL) og i underkant av 3 % av alle prøvene fra 2009 ble HPV-testet på bakgrunn av slike lette celleforandringer. I alt seks ulike HPV-tester var i bruk i 2010. Innføring av væskebasert cytologi er avgjørende for muligheten til HPV-testing og er en forutsetning for overgang til HPV-testing som primærscreening.

Et cytologilaboratorium bør i dag ha minimum 15 000 prøver årlig for å ha tilstrekkelig materiale til undervisning og opplæring. Innføring av HPV-testing som primærscreening og cytologi som sekundærttest vil medføre en sterk reduksjon i antall cytologiske prøver. Derimot vil disse prøvene inneholde flere cytologiske funn. Når effekten av HPV-vaksinasjonen slår inn etter år 2022 vil dette medføre en reduksjon i andel cervixcytologiske funn. Det ble derfor utarbeidet en enkel beregningsmodell for å kunne vurdere hvordan et redusert antall prøver vil påvirke laboratoriene i fremtiden. Denne modellen er basert på befolkningsgrunnlag i aldersgruppen 25-34 år (primærscreening med cytologi) og 35-69 år (primærscreening med HPV-test) med hensyn til fremmøte, screeningintervall og prevalens av HPV. Denne screeningalgoritmen viser at antall cervixcytologiske prøver reduseres til ca. en  $\frac{1}{4}$  av dagens prøvetall, mens andelen cytologiske funn mer enn fordobles. På grunn av økt antall positive cytologiske funn er det tilstrekkelig at en bioingeniør for å opprettholde kompetansen, screener ca. halvparten av det antallet som screenes i dag. Selv om minimumsantall prøver for bioingeniører kan reduseres for å opprettholde kompetansen, er det hensiktsmessig at minimumskravet til laboratorier fortsatt er 15000 prøver.

Man må også ta stilling til hvem som skal utføre HPV-testene som da vil øke fra dagens antall på ca. 12 000 til minimum 142 000 pr. år. Det er hensiktsmessig at cytologisvaret og HPV-test resultatet lagres i samme datasystem, hvilket innebærer at

patologilaboratoriene bør utføre HPV-testene. Laboratorier som får ansvar for HPV-testing må ha tilstrekkelig molekylærbiologisk kompetanse. Krav til en HPV-test må være tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet og inneholde de aller fleste kjente høy-risiko HPV typene. Ved HPV-test som primærscreening bør positive HPV-tester oppbevares i minimum ti år, dette stiller krav til lagringskapasitet og etablering av biobank.

Overgang til ny screeningmetode vil således påvirke landets patologilaboratorier i stor grad. Redusert antall cervixcytologiske prøver med flere funn vil kreve en viss sentralisering av cytologisk kompetanse, mens et betydelig økt antall HPV-tester vil kreve både molekylærbiologisk og en viss teknisk kompetanse. Det vil derfor være ønskelig med en sentralisering av laboratorievirksomheten for å kunne opprettholde kompetansen både når det gjelder cytologisk diagnostikk og HPV-deteksjon, inkludert genotyping. Når resultatet av HPV-vaksineringen slår inn for fullt i år 2022 vil det bli nødvendig med en ny konsekvensutredning av situasjonen.

## Referanser

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U et al. **European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening**. Second Edition 2007.

Berkhof J, Bogaards JA. **Vaccination against human papillomavirus types 16 and 18: the impact on cervical cancer**. *Future Oncol* 2010;12:1817-21.

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. **Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow up of a randomised controlled implementation trial**. *Lancet* 2007; 370:1764-72.

Coupé VM, Berkhof J, Bulkmans NVV, Snijders PJ, Meijer CJ. **Age dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening**. *Br J Cancer* 2008;98:646 – 651.

Cuzick J, Clavel C, Petry K. **Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening**. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101.

Davies P, Bogdanovic-Guillon A, Grce M, Sancho-Garnier H. **The future of cervical cancer prevention in Europe**. *Coll Antropol* 2007;31 suppl.2:11-16.

Folkehelseinstituttet (2011) Årsrapport for HPV-vaksine  
ibarnevaksinasjonsprogrammet 2009/2010.

Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak (poliklinikkforskriften). FOR 2007-12-19 nr 1761. Hentet 16.5.2011 fra <http://www.lovdato.no/for/sf/ho/xo-20071219-1761.html>

Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. FOR-2003-06-27-959 Hentet 16.5.11 fra <http://www.lovdato.no>

International Agency for Research on Cancer. **IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening**. IARC Press. 2005.

International Agency for Research on Cancer (IARC). **European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening**. Second edition. 2008.

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mater J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. **HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled study**. *Lancet Oncol* 2009;10:672-682.

Kreftregisteret (2005). **Kvalitetsmanual Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft** *Quality assurance manual. Cervical Cancer Screening Programme*. Kreftregisteret, Institute of Population-based Cancer Research, Oslo Institutt for populasjonsbasert kreftforskning.

Kreftregisteret (2009). Årsrapporten 2008. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Oslo: Kreftregisteret.

Kreftregisteret (2011). **Kvalitetsmanual Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft** *Quality assurance manual. Cervical Cancer Screening Programme*. Kreftregisteret, Institute of Population-based Cancer Research, Oslo Institutt for populasjonsbasert kreftforskning.

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. **Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting**. J Natl Cancer Inst 2009;101:1612-23.

Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) LOV 2008-06-20 nr 44: <http://www.lovdatab.no/all/hl-20080620-044.html>

Lov om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven). LOV 2003-02-21 nr 12: <http://www.lovdatab.no/all/hl-20030221-012.html> Gode biobanker – bedre helse.

Forskningsrådet. Divisjon for vitenskap. Utredning for KUD og HOD 2008:

<http://www.google.no/#hl=no&source=hp&biw=1085&bih=619&q=gode+biobanker+forskningsr%C3%A5det&aq=f&aqi=&aql=&oq=&fp=a9637a69c28373d6>

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. **Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older**. Int J Cancer 2009;124:516-20.

Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. **Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening**. J Natl Cancer Inst 2009;101:88-99.

Norsk forening for klinisk cytology. Rapport 2011. (Ikke endelig godkjent).

Reed W og Bjugn R. **Gode biobanker for bedre helse**. Tidsskrift DNL 2010;130:1156-8.

Regjeringens Forskningsmeldingen (2009). "**Klima for forskning**."

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Misto A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizollo R, Shincaglia P, Zorci M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. **Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised trial**. Lancet Oncol 2010;13:249-257.



Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. ***The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. Am J Clin Pathol 2007;127:335-337.***