



*Norsk Forening for Klinisk Cytologi*

## **NORCYT-INFO nr. 1 2016**

**Kjære medlemmer**

Vel overstått jul- og nyttårsfeiring.

Nå rett før årsmøtet på Sundvollen er det et par ting vi i styret vil meddele dere, og hva er da bedre enn å formidle dette gjennom Norcyt-Info?

### **Rapport fra 39th European Congress of Cytology i Milano 20-23. september 2015.**

Årets europeiske kongress ble arrangert i et stort kongressenter litt utenfor Milano sentrum. Her var det god plass til utstillere, og 7 rom der de ulike forelesninger, workshops og seminarer ble holdt. Programmet var innholdsrikt og variert, og det var ikke alltid lett å velge hva en skulle prioritere å få med seg. Hovedtemaene for årets kongress var innovativ teknologi i cytologi, cytologi i multidisiplinær kontekst, kvalitetskontroll, kvalitetsvurdering og forbedring og behov for opplæring av bioingeniører og patologer.

Utstillingsområdet var romslig med plass til å samles og prates, det var noen spredte sittegrupper, og her ble det også servert «snack-lunsj» i lunsjpausene. Åpningsseremonien ble også holdt i utstillingsområdet med en åpningstale ved kongresspresident Luigi Di Bonito og velkomst-cocktail.

Nytt av året var at det var satt av en hel dag til «cytotechnologists' day». Her var tema molekylærbiologi og immuncytokjemis innvirkning på diagnostiske cytologien og bioingeniørens rolle. Det er ikke lenger nok å påvise maligne celler. Vi må også klassifisere cellene så nøyaktig som mulig for å skreddersy behandlingen. Mikroskoperingen vil fortsatt ha en viktig rolle, da de maligne cellene må identifiseres og utvelges til molekylære undersøkelser. Digitalisering av slides kan være nyttig for å dokumentere morfologien til cellene før videre undersøkelser. I et slideseminar ble 10 kasus som var presentert på nettet før kongressen lagt fram. Her ble det presentert både gynekologiske og non-gyn-kasus. Leder May-Liv Eide og sekretær Veronika Anic hadde innlegg om EFCS - EACC og anbefalinger for opplæring og utdanning av bioingeniører/screenere i Europa. Det er forskjellig krav fra land til land og det jobbes mot et felles minimumskrav.

Ellers var det mye fokus på nye teknikker som er tatt i bruk i diagnostikk og forskning. Immuncytokjemi er vel ikke så nytt lenger, men er fortsatt veldig aktuelt. I tillegg er FISH, SISH, PCR og Next Generation Sequencing (NGS) teknikker som ble nevnt. Mange av disse kan utføres på de samme cellene, og er mulig å bruke også ved sparsom mengde prøvemateriale (FNA). Cellekulturer og «liquid biopsies» (sirkulerende tumorceller eller sirkulerende celle-fritt tumor-DNA) er også begreper som i fremtiden kan bli en del av hverdagen innen patologifaget.

Det er viktig at vi forstår prinsippene i alle disse nye metodene. Det vil være patologens oppgave å vurdere om materialet er egnet til de forskjellige undersøkelsene. Vi må f.eks. vite

andelen av tumorceller i en DNA-prøve for å kunne tolke resultatene. Et tett samarbeid med de som utfører molekylære analyser er viktig dersom dette foregår utenfor avdelingen. Det var og noen som understreket viktigheten av å ta vare på alt prøvematerialet for videre undersøkelser og forskning senere. Det er mange måter å gjøre dette på. Celleblokk, frosne celle-suspensjoner og supernatanter er enkle metoder å bevare cellematerialet på. FTA-kort er et veldig bra alternativ for oppbevaring av restmateriale. Det kan oppbevares i romtemperatur, tar lite plass og er lett og transportere, og kan brukes til inntil 20 ulike analyser. Cervix-screening var også tema på flere sesjoner. Problemområdene er fortsatt de som ikke møter til screeningprogram, cancer hos unge kvinner og adenokarsinom i cervix. Vi må ha både HPV-vaksine, cytologi og HPV-test for å ha en innvirkning på cervix-cancer insidensen. Vi vil fortsatt ha behov for cytologi-screening; vaksine er preventiv – ikke kurativ, ikke alle HPV-typer er inkludert, mulighet for HPV-replacement, vi vet ikke hvor lenge vaksinen virker. Framtiden vil nok bestå av sentralisering og automatisering, og intensiv trening og kvalitetskontroll vil være svært viktig for å sikre en god kvalitet på screeningprogrammet. Jeg fikk også med meg en workshop om glandulære lesjoner i cervix. Fikk sett mange fine preparat og fikk en god repetisjon av kriterier. Jeg vil takke Norsk Forening for Klinisk Cytologi for stipendet! Jeg hadde en flott tur og faglig utbytterike dager i Milano.

Anna Wittersø  
Akershus Universitetssykehus.



Gro Kvam (Lillehammer) og Anna Wittersø (AHUS).



Liv Hansen og Kirsti Fløtnes, (begge Tromsø), til høyre Elena Berggren (St.Olavs Hospital)



Duomo di Milano. Katedralen ble påbegynt i 1386 og innviet i 1418, men ble ikke fullført før i 1965. Fasaden ble fullført i 1813 i gotisk stil. Katedralen har rundt 3 500 skulpturer og statuer i fasaden. (Wikipedia)

## **Klinisk indikasjon for HPV-test**

Styret i NFKC har arbeidet med å sette opp en punktvis anbefaling for HPV-test på klinisk indikasjon. Ikke sjelden kommer vi opp i situasjoner hvor det er på sin plass å vurdere om det skal foretas en refleks HPV-test, uten at dette direkte fremgår av algoritmen.

Under finner dere en del kliniske situasjoner hvor HPV-test bør vurderes. Ut over vårt eget flytskjema, er det viktig at alle er oppmerksomme på flytskjemaet som Norsk Gynekologisk Forening har utarbeidet for kvinner som har vært konisert/hysterektomert for CIN2+, <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-gynekologisk-onkologi-2009/Premaligne-lidelser-i-cervix-uteri/>

Styret vil også presentere anbefalingene på årsmøtet.

## **HPV-test på klinisk indikasjon - anbefalinger**

Styret i NFKC har inntrykk av at ulike praksiser ved landets laboratorier fører til et varierende forbruk av HPV-tester, slik at diagnose og behandling av høygradige celleforandringer og kreft kan bli forsinket for en del kvinner. Etter styrets vurdering bør flere laboratorier utføre HPV-test på klinisk indikasjon.

Helsedirektoratet anbefaler bruk av HPV-test på klinisk indikasjon. I merknad til dagens flytskjema er det også presisert at det vil kunne oppstå situasjoner der patolog og gynekolog kommer fram til en annen oppfølgingsalgoritme enn den som er anbefalt. Det er imidlertid ikke angitt hva som faller innenfor kategorien "klinisk indikasjon".

Styret i NFKC vil i dette notatet skissere noen aktuelle situasjoner hvor HPV-test vil bidra til økt sikkerhet for hver enkelt kvinne.

### **1. HPV-test ved oppfølging etter konisering.**

I veileder i gynekologisk onkologi anbefales det celleprøve og HPV-test etter konisering som "test of cure". Koniserte kvinner skal kontrolleres med celleprøve og HPV-test 6 måneder og 12 måneder etter konisering. Kvinner med dobbelt negativ test (2 x Cyt-/HPV-) med 6-12 måneders mellomrom anbefales retur til screening om tre år, men skal følges med både celleprøve og HPV-test hvert tredje år de første 10 år etter konisering. Styret i NFKC anbefaler at alle kvinner som er konisert for mindre enn 10 år siden får utført HPV-test i tillegg til celleprøve.

### **2. HPV-test ved oppfølging av kvinner med negativ biopsi.**

Sensitivitet ved kolposkopi/biopsi er 60-70 %. Kvinner med positiv HPV-test og ASC-US / LSIL har forhøyet risiko for behandlingskrevende celleforandringer og kreft (CIN2+), også ved negativ biopsi (normal / CIN1). Kvinner med cytologisk ASC-H / HSIL og negativ biopsi har enda høyere risiko for CIN2+. Kvinner med negativ biopsi bør følges med ny celleprøve og HPV-test etter 12 måneder. Ved unormal celleprøve og positiv HPV-test anbefales ny biopsi. Ved tredje gangs indikasjon for biopsi kan kliniker vurdere diagnostisk konisering.

### **3. HPV-test ved oppfølging av kvinner som er anbefalt biopsi, men der biopsi ikke er utført.**

Kvinner med høygradig cytologi (ASC-H / HSIL) eller ASC-US / LSIL og positiv HPV-test anbefales histologisk prøve. Noen ganger tar ikke kliniker biopsi som anbefalt, men sender inn ny celleprøve. Denne celleprøven bør HPV-testes for å avgjøre om det skal anbefales biopsi for andre gang (LSIL+ og/eller positiv HPV-test) eller om hun kan returnere til screening om 3 år. Kvinner med indikasjon for biopsi, men der biopsi er utsatt på grunn av graviditet, bør følges med ny celleprøve og HPV-test etter fødsel.

### **4. Kvinner med histologisk bekreftet CIN2+ men som ikke er behandlet**

Kvinner med indikasjon for behandling med konisering der konisering ikke er utført (f.eks på grunn av graviditet, pasienten ikke møter til konisering eller pasienten nekter behandling), skal følges på samme måte som kvinner som er konisert. Det skal utføres HPV-test og celleprøve hver sjette måned inntil to prøver er dobbelt negative (2 x Cyt-/HPV-). Deretter kan kvinnen returnere til screening om tre år, men hun skal ha HPV-test i tillegg til celleprøve i 10 år etter påvisning av CIN2+.

### **5. HPV-test ved oppfølging av kvinner med tidligere positiv HPV-test.**

Kvinner med positiv HPV-test bør følges med celleprøve og HPV-test hver 12 måned til HPV-test er negativ eller det er påvist celleforandringer som skal behandles (CIN2+). I utgangspunktet skal HPV-test bare utføres hos kvinner som er 25-69 år, men hvis en 69 år gammel kvinne har normal celleprøve og positiv HPV-test, bør hun følges med ny celleprøve og HPV-test etter 12 måneder selv om hun har fylt 70 år før kontrollprøven blir utført.

### **6. HPV-test ved oppfølging av kvinner med tidligere indikasjon for HPV-test der HPV-test ikke er utført.**

Tall fra Kreftregisteret viser at omtrent 35 % av kvinner med indikasjon for HPV-test ikke har fått dette utført. En årsak kan være at kontrollprøven er tatt som konvensjonelt utstryk, og hvor separat prøve for HPV-test ikke følger med. HPV-test bør derfor utføres ved første væskebaserte prøve etter indikasjon for HPV-test. Ved konvensjonelt utstryk vurdert som normalt, bør HPV-test etterlyses.

### **7. HPV-test ved oppfølging av kvinner med tidligere unormal celleprøve.**

Det tar vanligvis 10-15 år fra HPV-smitte til kreft utvikles. En stor andel av kvinner med kreft har hatt en eller flere unormale celleprøver i løpet av de siste 10-15 år uten at behandlingskrevende celleforandringer er blitt avdekket. Selv om det i Norge er blitt brukt HPV-test i sekundærscreening siden 2005, er det fremdeles kvinner med celleforandringer siste 10-15 år som aldri har fått utført HPV-test. Dette gjelder spesielt når rekurrent bruker konvensjonelt utstryk og ikke væskebasert prøve. For at ikke diagnose og behandling skal bli

ytterligere utsatt, bør første væskebaserte prøve HPV-testes selv om forrige celleprøve var normal.

### **8. HPV-test hos kvinner med gjentatte uegnede celleprøver.**

Ved bruk av væskebasert cytologi (ThinPrep) er erfaringene i Norge at en relativt stor andel av prøvene (5 %) er uegnede. Disse skal i utgangspunktet ikke HPV-testes, men når også andre eller tredje celleprøve er uegnet, er det aktuelt å utføre HPV-test for å avklare om kvinnen kan returnere til screening eller om hun bør utredes med kolposkopi/biopsi. HPV-test bør også utføres ved uegnet celleprøve når prøven er tatt hos gynekolog.

### **9. HPV-test hos kvinner med store ”huller” i sin screeninghistorikk.**

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft anbefaler at kvinner i alderen 25-69 år tar celleprøve hvert tredje år. Det er økt risiko for livmorhalskreft dersom det går mer enn fem år mellom to celleprøver. Dersom det er mer enn fem år siden forrige celleprøve anbefales HPV-test i tillegg til celleprøve. Det bør også utføres HPV-test ved første gangs celleprøve hos kvinner over 30 år.

### **10. HPV-test hos kvinner under 25 år og kvinner over 69 år.**

Det gis ikke refusjonstakst for HPV-test tatt hos kvinner under 25 år eller hos kvinner over 69 år. Kvinner under 25 år med ASC-US / LSIL skal i utgangspunktet ikke ha HPV-test, men følges med ny celleprøve etter 12 måneder. Ved tredje gangs ASC-US / LSIL anbefales histologisk prøve.

Selv om kvinner under 25 år i utgangspunktet ikke skal ha HPV-test, anbefales likevel HPV-test ved oppfølging etter negativ biopsi og ved oppfølging etter konisering. Kvinner over 69 år bør få utført HPV-test etter de samme retningslinjene som kvinner i alderen 25-69 år selv om selv om laboratoriet ikke får takst for dette.

### **11. HPV-test ved oppfølging av kvinner der prøver er tatt utenfor retningslinjene.**

De fleste HPV-infeksjoner er forbigående. Omtrent 90 prosent av alle HPV-infeksjoner forsvinner i løpet av 6-24 måneder. En kvinne med tidligere normale celleprøver, første gangs ASC-US/LSIL og første gangs positive HPV-test skal ifølge retningslinjene ha ny celleprøve med HPV-test om 6-12 måneder.

Siden det tar tid før en HPV-infeksjon går over av seg selv, er det dumt å utføre HPV-test for hyppig. Dersom det går mindre enn seks måneder siden første gangs ASC-US / LSIL og første gangs positive HPV-test, er det lite hensiktsmessig å gjenta HPV-test siden denne i mange tilfeller (>70 %) vil være positiv en gang til. Siden andre gangs positive HPV-test utløser anbefaling om henvisning til kolposkopi/biopsi, bør det gå minst seks måneder mellom to HPV-tester. Dersom ny celleprøve viser ASC-US / LSIL mindre enn seks måneder siden første gangs ASC-US / LSIL skal ikke HPV-test utføres, men pasienten skal anbefales ytterligere en celleprøve med HPV-test om ytterligere 6-12 måneder.

Dersom det går mer enn 12 måneder siden forrige positive HPV-test bør HPV-test likevel utføres. En forbigående HPV-infeksjon er ikke farlig, men en persisterende infeksjon gir økt risiko for høygradige celleforandringer og kreft. Jo lenger tid det er mellom to positive HPV-tester, desto større risiko for CIN2+.

## **12. HPV-test ved oppfølging av kvinner med negativ HPV-test.**

Kvinner med tidligere normale celleprøver, første gangs ASC-US / LSIL og negativ HPV-test skal i utgangspunktet returnere til screening om tre år. Det blir likevel tatt mange celleprøver før det har gått tre år hos kvinner med negativ HPV-test. Dersom ny celleprøve på nytt viser ASC-US / LSIL bør kvinnen følges opp med ny celleprøve etter 12 måneder. Dersom det har gått mer enn 12 måneder siden HPV-test ble utført, kan HPV-test gjentas. Ved tredje gangs ASC-US / LSIL (minst to års persistens av celleforandringer) anbefales histologisk prøve uavhengig av HPV-status.

## **13. Problemstillinger der indikasjon for HPV-test kan diskuteres.**

Kvinner med kliniske funn, blødning eller andre tilstander som utløser rutinemessig rescreening av celleprøven kan være aktuelle for HPV-testing. Dersom rekvirent har bedt om HPV-test i slike tilfeller, bør laboratoriet ha lav terskel for å utføre HPV-test. Ved klinisk synlig tumor bør det tas biopsi også ved normal celleprøve og negativ HPV-test. Ved cytologiske forandringer i sylinderepitelet (AGUS / ACIS / adeno) kan HPV-test være et hjelpemiddel for å sannsynliggjøre utgangspunkt i cervix (HPV positiv) eller endometriet (HPV negativ).

## **14. Problemstillinger som i utgangspunktet ikke gir indikasjon for HPV-test.**

Noen klinikere ber om HPV-test ved opplysninger om hyppig partnerbytte, ved utro partner, påviste kjønnsvorter (kondylomer), ved annen påvist kjønnssykdom, ved voldtekt, seksuelle overgrep, engstelige pasienter, hos pasienter som ønsker å ta HPV-vaksine og andre forhold. Det er først og fremst kvinner der risiko for høygradige celleforandringer og kreft vurderes som forhøyet ut fra tidligere prøvehistorikk, tidligere behandling eller annen tilgjengelig informasjon som har klinisk indikasjon for HPV-test.

Rekvirent bør ha en god begrunnelse for ønske om HPV-test på klinisk indikasjon. I noen tilfeller er det nødvendig at patolog og gynekolog diskuterer det enkelte kasus.

## **Primær HPV-test, info og litt tall.**

Tall fra implementeringsstudiet så langt foreligger ikke offisielt, det planlegges imidlertid en artikkel vedr. erfaringene fra studiet som etter planen vil bli publisert i løpet av våren (Kilde: Birgit Engesæter, Kreftregisteret).

I mellomtiden kan dere ta en titt på artikkelen «HPV-test bidrar til bedre livmorhalskreft screening» som er med i «Cancer in Norway, Spesial Issue» fra desember. Der er det noen tall fra HPV-primær.

[http://kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2014/Special\\_Issue.pdf](http://kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2014/Special_Issue.pdf)

For øvrig er det i samme publikasjon en rekke andre interessante artikler vedr. HPV-relatert kreft i Norge.

For styret i NFKC

Hans Kristian Haugland  
Leder