

Implementering av HPV-screening i Norge

Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018

Anbefalt referanse:

Engesæter, B., Bjørge, T., Tropé, A. Implementering av HPV-screening i Norge. Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018. Oslo, Kreftregisteret, 2020

ISBN 978-82-93804-00-0	Implementering av HPV-screening i Norge. Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018	Trykt
ISBN 978-82-93804-01-7	Implementering av HPV-screening i Norge. Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018	E-bok

Implementering av HPV-screening i Norge

Rapport vedrørende pilotprosjektet 2015-2018

Rapporten er utarbeidet av:

Birgit Engesæter, Tone Bjørge og Ameli Tropé med innspill fra medlemmer av «Faglig panel for implementering av HPV-screening i Norge»

Oslo, februar 2020

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	6
1.1. <i>Livmorhalsprogrammet</i>	6
2. Bakgrunn for implementering av primær HPV-test i Norge	6
2.1. <i>HPV- screening</i>	6
2.2. <i>Rammer for implementeringen</i>	7
2.3. <i>Mål for implementeringen</i>	7
2.3.1. <i>Hovedmål for implementeringen</i>	7
2.3.2. <i>Delmål for implementeringen</i>	7
2.4. <i>Randomisering og gradvis innføring</i>	7
2.5. <i>Grupper som bistår implementeringen</i>	8
3. Mål for rapport	9
4. Prosjektkohort og statistiske metoder	9
4.1. <i>Datainnsamling fra registrene</i>	9
4.2. <i>Inklusjonskriterer for test-resultat</i>	9
4.3. <i>Statistiske metoder</i>	10
5. Erfaringer og korttidsendepunkt fra prøvefylkene	10
5.1. <i>Reservasjoner, oppmøte og dekningsgrad</i>	10
5.1.1. <i>Reservasjoner</i>	11
5.1.2. <i>Oppmøte</i>	11
5.1.3. <i>Dekningsgrad</i>	12
5.2. <i>Andel unormale prøvesvar</i>	12
5.3. <i>Andel uegnete prøvesvar</i>	13
5.4. <i>Oppfølging av unormale screeningprøver</i>	13
5.5. <i>Deteksjon av høygradige celleforandringer</i>	15
5.6. <i>Antall behandlinger</i>	16
5.7. <i>Krefttilfeller</i>	17
5.8. <i>Ny oppfølgingsalgoritme</i>	17
5.9. <i>Kvalitetssikring</i>	17
5.10. <i>Screeninghistorikk og elektronisk innrapportering</i>	17
5.11. <i>Erfaringer med HPV-screening i laboratoriene</i>	18
5.12. <i>Nasjonal implementering</i>	18
6. KONKLUSJON	19
7. Referanser	20
<i>Vedlegg 1: Oppfølgingsalgoritme brukt i perioden fra 01.02.2015 til og med 30.06.2018</i>	21
<i>Vedlegg 2: Oppfølgingsalgoritme brukt fra 01.07.2018</i>	22
<i>Vedlegg 3: Erfaringsdokument fra prøvelaboratoriene</i>	23

Forkortelser:

ACIS	- adenokarsinoma in situ
AGUS	- irregulært sylinderepitel/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans
Ahus	- Akershus universitetssykehus
ASC-H	- irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL
ASC-US	- irregulære plateepitelceller av usikker betydning
Ca	- alle typer cancer
CI	- konfidensintervall
CIN	- cervical intraepithelial neoplasia
CIN2+	- høygradig dysplasi CIN2, CIN3, ACIS og cancer
CIN3+	- høygradig dysplasi CIN3, ACIS og cancer
ECC	- early concluding cohort
Hdir	- Helsedirektoratet
HPV	- humant papillomavirus
HSIL	- høygradig skvamøs intraepitel lesjon
HUS	- Haukeland universitetssykehus
KRG	- Kreftregisteret
LSIL	- lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon
NTNU	- Norges teknisk-naturfaglige universitet
OUS	- Oslo Universitetssykehus
RR	- relativ risiko
St.Olav	- St.Olavs Hospital, Universitetssykehus i Trondheim
SUS	- Stavanger universitetssykehus
SØ	- Sykehuset Østfold
UNN	- Universitetssykehuset Nord-Norge
QCMD	- quality control for molecular diagnostics

1. INNLEDNING

1.1. Livmorhalsprogrammet

Livmorhalsprogrammet er et nasjonalt screeningprogram mot livmorhalskreft som administreres av Kreftregisteret (jfr. Kreftregisterforskriften). Helsedirektoratet har det overordnede faglige ansvaret for programmet som har som mål å redusere antall tilfeller av livmorhalskreft og å redusere dødeligheten av denne sykdommen. Programmet anbefaler at kvinner mellom 25 og 69 år tar en prøve fra livmorhalsen regelmessig for å avdekke alvorlige forløpere til livmorhalskreft. Livmorhalsprogrammet er et samarbeid mellom helsemyndighetene, landets patologiavdelinger, prøvetakere og Kreftregisteret.

Estimater anslår at screeningprogrammet reduserer antall tilfeller av livmorhalskreft i Norge med ca. 70 prosent [1]. Kreftregisteret sine data viser at omtrent 50 prosent av krefttilfellene oppstår hos kvinner som ikke har fulgt anbefalt tidsintervall på screeningprøvene[2], og økt deltakelse i screeningprogrammet er derfor viktig for å øke effekten av programmet. Den andre halvparten av krefttilfellene oppstår hos kvinner som har deltatt i screeningprogrammet, og omtrent 50 prosent av disse kvinnene har hatt normalt prøvesvar på livmorhalsprøven sin siste 3,5 år[2]. Dette indikerer at bedre sensitivitet på screeningtesten kan bidra til å oppdage flere med forstadier til kreft og dermed forhindre utvikling av kreft.

Den primære screeningprøven benyttet i Livmorhalsprogrammet har vært en cytologisk evaluering av celleprøver tatt fra livmorhalsen. Høsten 2013 besluttet Helsedirektoratet, i samråd med Kreftregisteret og Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet, og med støtte fra Helse- og omsorgsdepartementet, at primær HPV-test med 5-års intervall (HPV-screening) skulle innføres for halvparten av kvinnene i alderen 34-69 år i utvalgte fylker. Den resterende halvparten skulle fortsette med cytologisk evaluering av livmorhalsprøven med 3-års intervall (cytologi-screening). Helsedirektoratet overførte prosjektet til Kreftregisteret 01.02.14. Implementering av HPV-screening ble startet opp i Rogaland, Hordaland, og Trøndelag (prøvefylkene) første kvartal 2015. Det ble åpnet opp for at flere fylker kunne starte opp med HPV primærscreening fra juni 2015 dersom en nærmere spesifisert kravliste kunne oppfylles, men Kreftregisteret mottok ingen slike søknader.

Denne rapporten oppsummerer erfaringer fra prøvefylkene og korttidsendepunkter pr. 1 oktober 2019.

2. BAKGRUNN FOR IMPLEMENTERING AV PRIMÆR HPV-TEST I NORGE

2.1. HPV- screening

Omfattende vitenskapelige studier viser at HPV-test er et fullgodt eller foretrukket alternativ til cytologi som primærttest i screening mot livmorhalskreft for land med organisert screeningprogram. HPV-test har 23-43 % høyere sensitivitet for å påvise alvorlige forstadier til livmorhalskreft enn screening basert på cytologi [3, 4]. En negativ HPV-test gir en større sikkerhet for å ikke utvikle alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft, slik at screeningintervallet for kvinner som tester negativt kan forlenges [5]. HPV-testen har imidlertid lav spesifisitet, og HPV-positive kvinner blir derfor fulgt opp med refleks cytologi for å øke spesifisiteten. HPV-positive kvinner med unormale cytologiske funn har økt risiko for å ha alvorlige celleforandringer og henvises videre til kolposkopi-undersøkelse med biopsi[6]. Randomiserte studier viser at HPV-screening vil kunne redusere forekomst av livmorhalskreft med opptil 60-70% i forhold til cytologi-basert screening [4], og effekten forventes å stå i et rimelig forhold til kostnadene [7]. Ettersom den økte sensitiviteten vil lede til en oppgang i diagnostiske og terapeutiske intervensjoner i første runde, er det særlig viktig at HPV-screening implementeres gradvis i organiserte screeningprogram. Fortløpende monitorering, kvalitetssikring av alle ledd i programmet og optimalisering av oppfølgingsalgoritmer er avgjørende for å opprettholde en akseptabel balanse

mellom fordeler (kreftforebygging) og ulemper (diagnostiske utredninger og behandling av friske kvinner).

2.2. Rammer for implementeringen

Bakgrunnen for pilotprosjektet er gitt i en rapport utarbeidet av en arbeidsgruppe (Gruppe II) nedsatt av Helsedirektoratet i 2009[8]. Rapporten setter føringer for rammene rundt implementeringen med noen unntak. Varigheten ble redusert fra 15 til 3 år, og langtidsendepunktene ble endret. Følgende rammer ble lagt for gjennomføring av pilotprosjektet:

HPV-screening ble implementert i tre fylker (Rogaland, Hordaland og Trøndelag) fra 01.02.15 til 31.03.2018. Målgruppen var kvinner i aldersgruppen 34-69 år bosatt i ett av de tre fylkene ved prøvetidspunktet. Tre laboratorier var involvert i implementeringen; St.Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim (St.Olav), Haukeland universitetssykehus (HUS) og Stavanger universitetssykehus (SUS). Det ble brukt en pseudo-randomisering. Kvinner født på en partallsdag ble tilbudt primær HPV-test med et fem-års screeningintervall (HPV-screening), mens kvinner født på en oddetallsdag ble tilbudt cytologisk screening hvert tredje år (cytologi-screening). Screeningprøver med unormalt resultat ble fulgt opp med henholdsvis refleks cytologi og refleks HPV-test.

Denne rapporten omhandler korttidsendepunkt fra implementeringen av HPV-screening i prøvefylkene. For nasjonal implementering, se avsnitt 4.12.

2.3. Mål for implementeringen

2.3.1. Hovedmål for implementeringen

- Hovedmålet er en robust implementering av HPV-screening under kontrollerte forhold for alle kvinner i Norge.

2.3.2. Delmål for implementeringen

- Registrere screeningrelaterte hendelser som prøveresultater, oppfølging og behandling i løpet av implementeringsperioden. For regioner med randomisert implementering vil det bli utført en sammenligning av indikatorer for HPV- og cytologi-screening.
- Måle kvinners og befolkningens aksept for bruk av HPV-test som primærscreeningstest ved å se på oppmøteprosent og dekningsgrad.

2.4. Randomisering og gradvis innføring

For å tilby et godt og tidsriktig screeningprogram for norske kvinner er det nødvendig at nye metoder innføres trygt. Sikker og trygg innføring krever at implementeringen kan overvåkes. Dette kan gjøres ved å bruke metodikk fra forskning og inkludere en kontrollgruppe som kan brukes til evaluering ved uventete resultat/hendelser. Faktorer som kan endres underveis er for eksempel endring i HPV prevalens i befolkningen, forandringer i diagnostikkrutiner hos cytologi- og patologiavdelingene (for eksempel nye rutiner for reflekstesting) og nye rutiner for rapportering av klinisk behandling til Kreftregisteret. En randomisert implementering av HPV-screening gir mulighet for å evaluere om endringer i indikatorer og endepunkt kan skyldes implementering av HPV-screening, eller om det er andre endringer underveis som er årsaken.

I prøvefylkene ble HPV-screening innført randomisert, og det har vært mulig å overvåke og evaluere konsekvensene av endret screeningstrategi kontinuerlig, både på individ- og gruppenivå. Randomiseringen har gitt stor grad av kontroll på innføringen, og justeringer er blitt gjort underveis.

Indikatorer for laboratoriene er også blitt etablert og brukes som referanse ved evaluering av screening-arbeidet etter full overgang til HPV-screening.

Den randomiserte innføring har også gitt mulighet til å monitorere konsekvensene av HPV-screening i forhold til logistikk og infrastruktur. HPV-testen er, som nevnt, mer sensitiv enn cytologi, og som forventet har det vært en økning i antall kvinner som har blitt henvist videre til utredning med kolposkopi og biopsi. Selv om antall henvisninger er forventet å stabilisere seg på et lavere nivå ved de fremtidige screeningrundene, har en sett at histologisk prøvediagnostikk øker betraktelig i første runde av HPV-screeningen, noe som har satt stor press på både gynekologi- og patologitjenesten. Ved den gradvise innføringen ble den økte belastningen fordelt over en lengre periode. Dette er viktige praktiske aspekt som har blitt et problem blant annet i Australia som innførte primær HPV-test i hele landet fra desember 2017[9]. Videre vil den gradvise implementeringen gi en bedre prøvefordeling hos laboratoriene i årene fremover da screeningsintervallet øker fra tre til fem år. Dersom HPV-screening hadde blitt innført fra en dag til en annen, hadde prøveantallet blitt lavt i år fire og fem.

2.5. Grupper som bistår implementeringen

Kreftregisteret forberedte implementeringen av HPV-screening i prøvefylkene i løpet av 2014[10]. Implementeringens faglige innhold er forankret i en faglig prosjektgruppe, «Faglig Panel for implementering av HPV-screening i Norge», som ble nedsatt i starten av 2014. Det ble også nedsatt en praksisforberedende gruppe som bistod med alle forberedelsene som ble gjort i forkant av implementeringen. Gruppens medlemmer har tilsammen bestått av personer med kompetanse innen følgende fagfelt: mikrobiologi, molekylærbiologi, virologi, patologi, gynekologi, cytologi, epidemiologi, fastlege, i tillegg til leder for Livmorhalsprogrammet og prosjektleder for implementering av HPV-screening. Ved oppstart av implementeringen ble praksisforberedende gruppe inaktivert, med mulighet for reaktivering ved behov. Faglig Panel er fortsatt en aktiv gruppe, og har hatt møter rundt tre ganger i året. Ved nasjonal implementering av HPV-screening ble denne gruppen utvidet slik at alle screening-laboratoriene har en representant. Leder for Livmorhalsprogrammet har fremlagt resultater for Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. I tillegg holdes Rådgivingsgruppen for Livmorhalsprogrammet oppdatert av prosjektleder for HPV-screening. Tabell 1 oppsummerer medlemmer av de ulike gruppene som bistår i implementeringen.

Tabell 1: Gruppemedlemmer, pr. desember 2019, i de ulike gruppene som bistår prosjektet. Det har vært noen utskiftninger av representanter i løpet av prosjektet.

Faglig panel for implementering av HPV-screening i Norge	Styringsgruppen	Rådgivingsgruppen
Tone Bjørge, KRG/UiB, leder fra januar 2019 Mari Nygård, KRG, leder frem til januar 2019 Jannicke Berland, SUS Philip Castle, Albert Einstein College of Medicine, NY Irene Kraus Christiansen, Ahus Maj Liv Eide, St.Olav Ole Erik Iversen, HUS Christine Jonassen, Østfold Olav Vintermyr, HUS Sveinung Sørbye, UNN Al-Shibli Khalid, Nordlandssykehuset Camilla Jøsok Nybø, Helse Møre og Romsdal Kathrine Lie, Sykehuset Østfold Unni Westerhagen, Ahus Ying Chen, OUS, Ameli Tropé, KRG Birgit Engesæter, KRG	Trude Andreassen, Hdir, leder Kaja Fjell Jørgensen, Hdir, sekretær Christina Fredheim, Fastlege representant Elisabeth Kvam Tronstad, Gyn.kreftforeningen Jon Lømo, OUS, Helse SørØst Lene Pedersen, St.Olav, Helse Midt Caroline Marie Ravndal, SUS, Helse Vest Giske Ursin, KRG Sveinung Sørbye, UNN, Helse Nord Ameli Tropé, KRG (observatør)	Christine Jonassen, Frittstående medlem, leder fra januar 2018 Anna Witterstø, Bioingeniørfaglig institutt Ranja Christiansen, Bioingeniørutdanningen, videreutd. i cytologi Pavla Sustova, Norsk Forening for Klinisk Cytologi Ane Cecilie Munk, Norsk Gynekologisk Forening Kari Løvendahl Møgstad, Norsk forening for allmenntidrett Didrik Frimann Vestheim, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi Irene Kraus Christiansen, Nasjonalt referanselaboratorium for HPV Katrine Høeg Liland, Den Norske Patologforening Gunn Fallås Dahl, Norsk Forum for Gynekologisk Onkologi Lill Thorsen, Kreftforeningen Emilius Adrianus Maria Janssen, Norsk Forening for molekylærpatologi Signe Opdahl, Norsk forening for epidemiologi

Ahus – Akerhus universitetssykehus

Hdir – Helsedirektoratet

HUS – Haukeland universitetssykehus

KRG – Kreftregisteret

NTNU - Norges teknisk-naturfaglige universitet

SUS – Stavanger universitetssykehus

St.Olav – St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

UNN – Universitetssykehuset Nord-Norge

3. MÅL FOR RAPPORT

Mål for denne rapporten er å oppsummere korttidsendepunkter for implementering av HPV-screening i prøvefylkene for kvinner i alderen 34 til 69 år. 01.04.2018 var det tre år siden implementeringen startet hos alle prøvelaboratoriene, og alle kvinner i aktuelle aldersgruppe i prøvefylkene hadde deltatt i screeningprogrammet eller fått en påminnelse om deltakelse. 1. oktober 2019 var det minst 1.5 års oppfølgingstid på alle kvinnene som har tatt en screeningtest i perioden fra 01.02.2015 til 31.03.2018. Kreftforebyggende-effekt av endringen i screeningprogrammet kan ikke evalueres før tidligst etter screeningrunde to er gjennomført. Andre screeningrunde vil være gjennomført i 2023.

4. PROSJEKTKOHORT OG STATISTISKE METODER

4.1. Datainnsamling fra registrene

Resultater fra alle livmorhalsprøver meldes til ulike databaser (registre) i Kreftregisteret: cytologi-registeret, histologi-registeret og HPV-registeret. Alle registrene inneholder personlig identifikasjon, kommunenummer ved registrering, morfologi eller testresultat, topografi og dato for prøvetaking og/eller dato for når laboratoriet har besvart prøven. HPV-registeret inneholder også opplysninger og type HPV-test og HPV genotype informasjon. For denne rapporten ble alle registrerte HPV-tester og cytologier i perioden fra 01.02.2015 til 31.03.2018 trukket ut og koblet sammen basert på et kryptert fødselsnummer. Histologier tatt i perioden fra 01.02.2015 frem til 31.10.2019 ble deretter inkludert. Prøver som ikke tilfredstilte kriteriene beskrevet under ble ekskludert fra kohorten.

Kvinner med alvorlige celleforandringer behandles ved at en liten bit av livmorhalsen fjernes ved en operasjon som kalles konisering. Rapportering av koniseringer til Kreftregisteret er ikke komplett, derfor blir det laget et estimat over antall koniserte kvinner basert på tall fra histologi-registeret, behandlingsregisteret og insidensdatabasen til Kreftregisteret. Kvinner med en prøve kodet som konisering i minst en av databasene blir registrert som konisert.

4.2. Inklusjonskriterer for test-resultat

Implementering av HPV-screening startet i Trøndelag 1. februar 2015, i Hordaland 15. mars 2015 og i Rogaland 1. april 2015. Kun prøver tatt til og med 31.03.2018 ble inkludert i analysene. Videre inkluderte vi bare resultater fra kvinner mellom 34 og 69 år og med folkeregistrert adresse i Rogaland, Hordaland eller Trøndelag på tidspunkt for screeningprøven ble tatt. Prøven måtte ha blitt analysert på ett av de tre laboratoriene ved St.Olav, SUS eller HUS. Videre måtte den første prøven ha blitt karakterisert som en screeningprøve, dvs. at kvinnen ikke hadde hatt unormal cytologi, positiv HPV-test, unormal relevant histologi eller behandling for forstadier til livmorhalskreft eller livmorhalskreft de siste to årene. Dersom kvinnen hadde registrerte prøver av unormal karakter de siste to årene, ble prøven betegnet som oppfølgingsprøve, og kvinnens resultater ble ikke inkludert i analysene.

Pr. 31.03.2018 var det 200 952 kvinner som oppfylte kriteriene beskrevet over. Disse kvinnene utgjør prosjektkohorten som ble lagt til grunn for presenterte resultater. En oversikt over aldersfordeling, og fylkestilhørighet er gjengitt i tabell 2.

Tabell 2: Oversikt over aldersfordeling og fylkestilhørighet for kvinner i prosjektkohorten. Prøvene fra kvinnene ble analysert med HPV-test eller cytologi basert på om de var født på partall eller oddetall.

	HPV-screening		Cytologi-screening	
	n=98 804		n=102 148	
	n	%	n	%
Aldersgruppe (År)				
34-39	18529	18,8	18845	18,4
40-44	15606	15,8	16106	15,8
45-49	16097	16,3	16579	16,2
50-54	14436	14,6	15068	14,8
55-59	12852	13,0	13272	13,0
60-64	11430	11,6	12151	11,9
65-69	9854	10,0	10127	9,9
Fylke				
Rogaland	32489	32,9	33801	33,1
Hordaland	35013	35,4	36137	35,4
Trøndelag	31302	31,7	32210	31,5

4.3. Statistiske metoder

Relativ risiko (RR) ble benyttet for å se på forholdet mellom sannsynlighet for en hendelse, for eksempel deteksjon av alvorlige celleforandringer (CIN3+) blant kvinner screenet med HPV-test sammenlignet med kvinner screenet med cytologi. Relative risiko beregnes ved å dele prosent med undersøkt hendelse (for eksempel CIN3+) blant kvinner som er HPV-screenet med prosent med undersøkt hendelse blant kvinner som er cytologi-screenet. For krefttilfellene ble Cox-regresjon benyttet for å beregne relativ risiko. STATA 16.0 (Texas, USA) ble benyttet til alle analysene.

5. ERFARINGER OG KORTTIDSENDEPUNKT FRA PRØVEFYLKENE

Erfaringer fra det første året med HPV-screening er oppsummert og de preliminare resultatene fra første året er fremstilt i egne rapporter[11, 12].

5.1. Reservasjoner, oppmøte og dekningsgrad

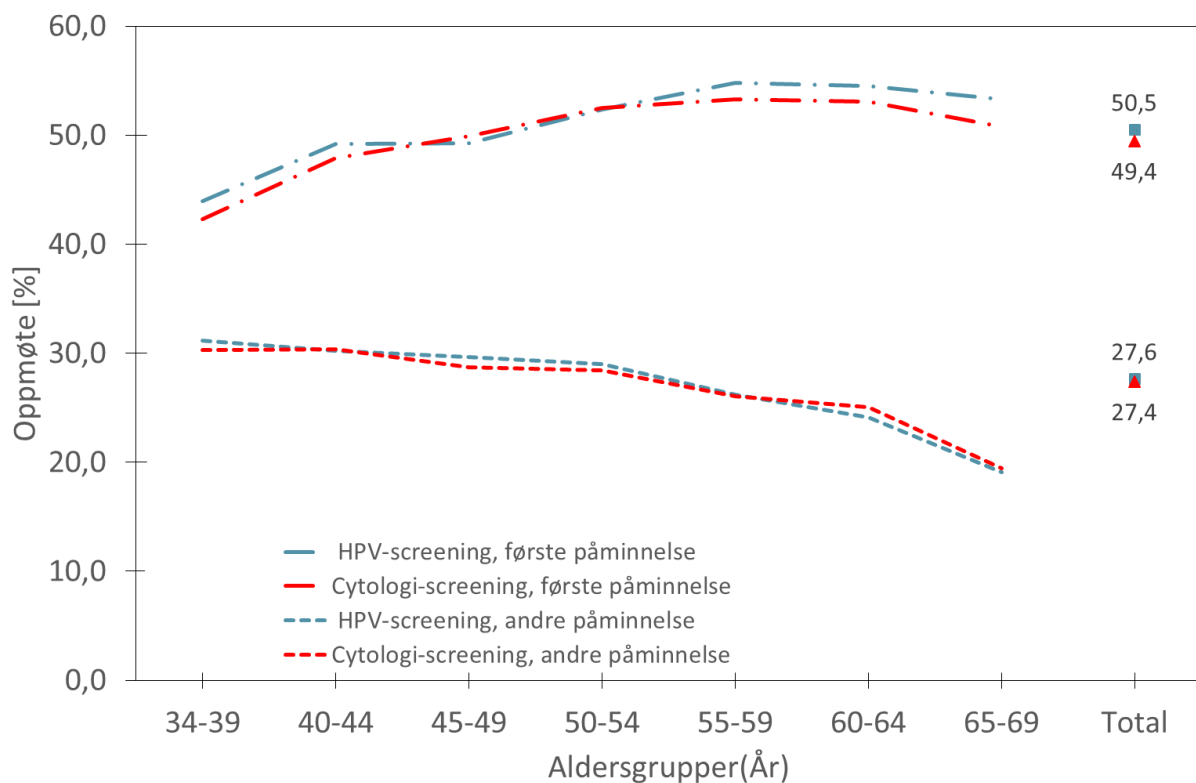
Bærebjelken i et hvert screeningprogram er deltakelse i programmet, og deltakelsen reflekterer i stor grad tilliten aktuelle deltakere har til programmet. Livmorhalsprogrammet sender ut påminnelsesbrev til kvinner med normalt prøveresultat på siste screeningprøve to måneder før det er tid for ny livmorhalsprøve. Frem til nå har det vært 2 år og 10 måneder etter siste prøve, men med overgang til HPV-screening vil det være 4 år og 10 måneder etter siste prøve. Dersom Kreftregisteret ikke mottar prøvesvar innen ett år, sendes andre påminnelse til kvinnen. Ved endringer i screeningprogrammet er det mulighet for at tiltroen til programmet endres, og det er derfor viktig å følge oppmøteprosenten og dekningsgraden nøye.

5.1.1. Reservasjoner

Kvinner som deltok i piloten, fikk informasjon og muligheten til å reservere seg mot HPV-screening. Pr 31.03.2018 var det registrert 79 kvinner som hadde reservert seg mot å bli HPV-testet. Det tilsvarer 0,09% av alle kvinner som har fått tilbud om primær HPV-test. Disse kvinnene har fått en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven sin. Etter 1.april 2018 var det ikke mulig å reservere seg mot HPV-screening i prøvefylkene da anbefalt screeningmetode for disse regionene var HPV-screening. I den nasjonale implementeringen får ingen kvinner mulighet til å reservere seg.

5.1.2. Oppmøte

Oppmøteprosenten beskriver andel kvinner som mottar et påminnelsesbrev fra Livmorhalsprogrammet og tar en prøve i etterkant. Oppmøteprosenten beregnes både for første og andre påminnelse. Det var liten forskjell i oppmøte mellom kvinner som er tilbudt HPV- eller cytologi-screening (figur 1). I gjennomsnitt møtte 50,5% av kvinnene etter «første påminnelse» om HPV-screening mot 49,4% kvinnene etter «første påminnelse» om cytologi-screening. Tilsvarende tall for oppmøte etter «andre påminnelse» var 27,6% mot 27,4%. Figur 1 viser at oppmøte etter «første påminnelse» var høyest blant de eldste kvinnene, men oppmøte etter «andre påminnelse» var høyest blant de yngste kvinnene.



Figur 1: Oppmøteprosenten blant kvinner som har mottatt første og andre påminnelse fra Kreftreregisteret for ulike aldersgrupper basert på prøver tatt i 2015. Oppmøteprosenten er beregnet ut i fra antall kvinner som har tatt prøve etter at de har mottatt en påminnelse delt på totalt antall påminnelser som er sendt ut.

5.1.3. Dekningsgrad

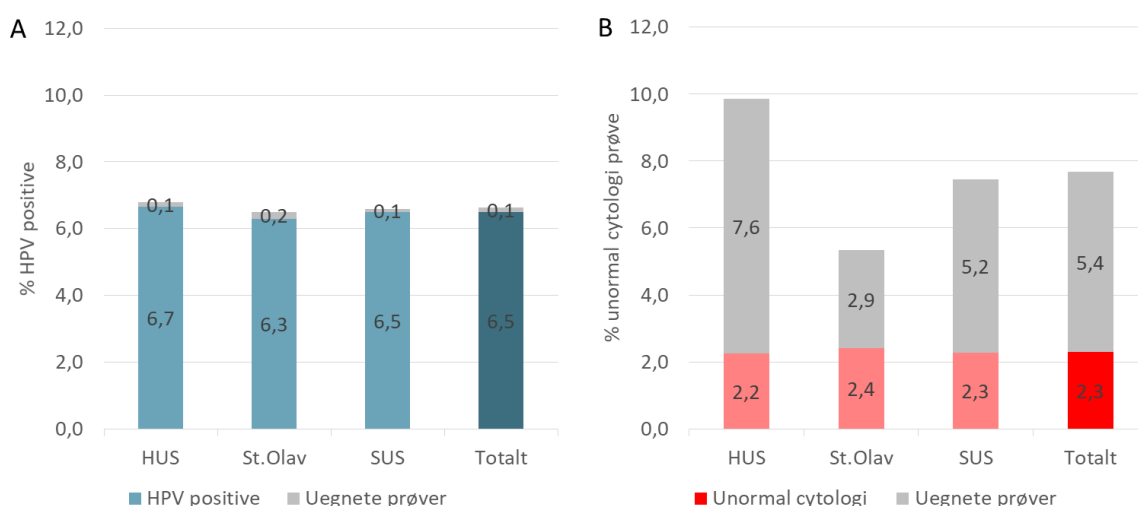
Dekningsgraden reflekterer antall kvinner som på eget initiativ eller etter påminnelsesbrev, er registrert med en screeningprøve i et 3,5 års-intervall. 3,5-års dekningsgrad for Norge i perioden 2015-2017 er 71,6%. Tabell 3 viser dekningsgraden i samme periode for hvert av prøvefylkene fordelt på kvinner som har deltatt i hhv. cytologi-screening og HPV-screening. Det ser ikke ut som dekningsgraden påvirkes av screeningstrategi kvinnene blir tilbudt.

Tabell 3: 3.5 års dekningsgrad for kvinner (34-69 år) bosatt i Rogaland, Hordaland eller Trøndelag etter cytologi og HPV-screening i perioden 2015-2017. Dekningsgraden er beregnet ut fra befolkningsgrunnlaget, minus de som har hatt gynekologisk kreft eller har reservert seg mot brev. 3.5 års dekningsgrad beskriver andelen kvinner som har tatt minst én prøve siste 3,5 år. 3.5 års dekningsgraden for hele Norge er 71,6%.

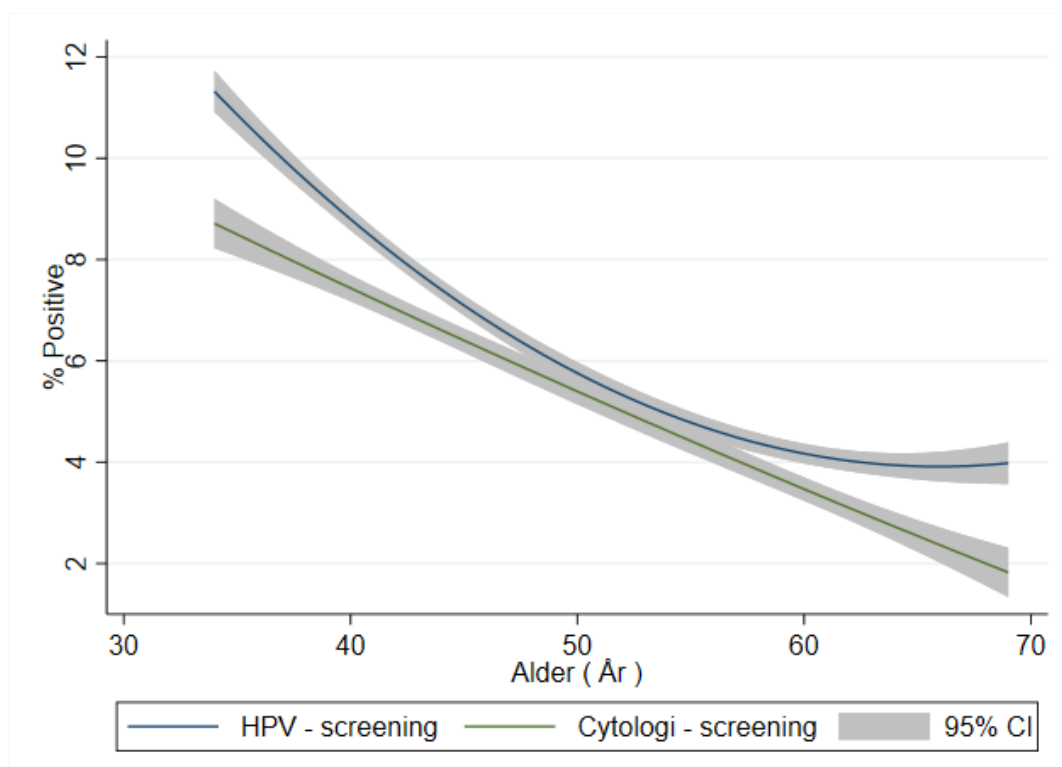
	Cytologi-screening	HPV-screening
Rogaland	73,3%	73,1%
Hordaland	71,1%	71,0%
Trøndelag	70,3%	70,5%

5.2. Andel unormale prøvesvar

Siden oppstart 01.02.2015 frem til 31.03.2018 er det totalt 200 952 kvinner bosatt i prøvefylkene som har en prøve registrert hos Kreftregisteret som er kategorisert som en screeningprøve (ref «4.1 Inklusjonskriterier for test-resultat»). Prøvene ble analysert på tre laboratorier, HUS, St.Olav og SUS. Blant kvinnene som ble HPV-testet, var gjennomsnittlig HPV-positivitet 6,5% (figur 2A). Forskjellen mellom de tre laboratoriene var liten. Andel med unormal cytologi (ASCUS+) var 5,2%. Over halvparten av disse kvinnene hadde diagnosen ASCUS/LSIL og var HPV-negative og ble ansett som lav-risiko kvinner, og ble anbefalt ny screeningprøve om 3 år. 2,3% av kvinnene var ASCUS/LSIL og HPV-positive eller hadde høygradige celleforandringer og ble anbefalt videre oppfølging (figur 2B). Det var lite variasjon mellom de ulike laboratoriene. Andel kvinner som hadde en unormal cytologi eller HPV-positiv prøve avtok med økende alder (figur 3). Andelen med unormale screeningprøver var 12,0% og 7,9% for 34 år gamle kvinner for hhv. HPV- og cytologi-screening, og 4,0% og 2,1% for 69 år gamle kvinner.



Figur 2: Fordeling av prøver som krever videre oppfølging hos kvinner screenet med (A) primær HPV-test, eller (B) primær cytologi (=ASCUS/LSIL som er HPV+ eller høygradig cytologi) fordelt på de ulike laboratoriene involvert i pilotprosjektet. Den grå delen av stolpene representerer uegnete prøvesvar for hvert laboratorium.



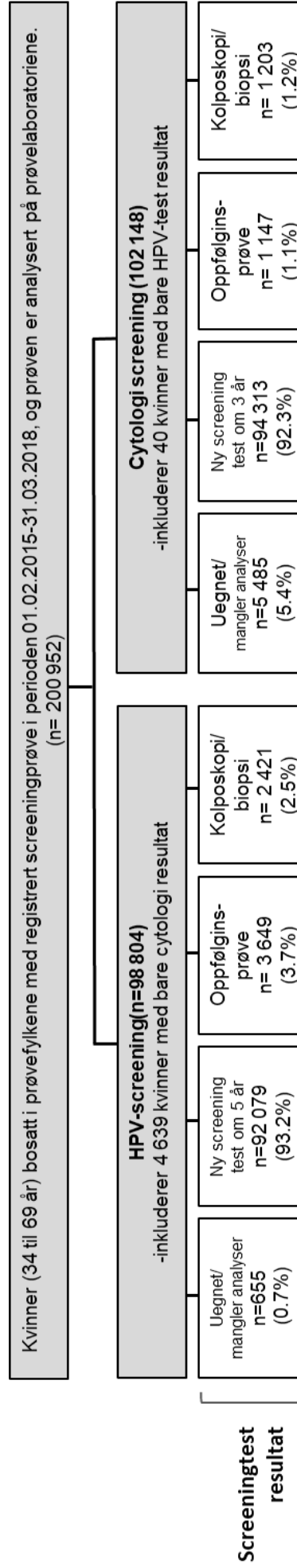
Figur 3. Trendlinje over prosent kvinner med positiv screeningtest (HPV-screening eller cytologi-screening) etter alder.

5.3. Andel uegnete prøvesvar

Andel uegnete prøver var rundt 0,1% etter primær HPV-test, mens andel uegnete prøver var 5,2% etter primær cytologi (figur 2). Andelen uegnete cytologiske prøver varierte fra 2,9 til 7,6 % hos de analyserende laboratoriene, og var en tid- og ressurskrevende utfordring. Hovedårsaken til uegnete prøver var for mye blod i prøven eller for få plateepitelceller i forhold til definerte kvalitetskrav. Livmorhalsprogrammet vil i det nærmeste året sette fokus på det store antall uegnete cytologiske prøver, og vil jobbe sammen med laboratoriene for å redusere andelen. Resultatene viser at absolutt antall uegnete prøver ble redusert ved overgang til HPV-screening.

5.4. Oppfølging av unormale screeningprøver

I pilotprosjektet ble kvinner med unormal screeningprøve fulgt opp etter nasjonale algoritmer (Vedlegg 1). HPV-positive kvinner ble fulgt opp med cytologi, mens kvinner i cytologi-screening med primærdiagnosen ASCUS eller LSIL ble fulgt opp med HPV-test. Kvinner som hadde primærdiagnosen ASCUS eller LSIL, og var HPV-negative, ble anbefalt ny screeningprøve om 3 år. Kvinner med ASCUS eller LSIL og med HPV-positiv refleks-test ble anbefalt å ta ny cytologi og HPV-test etter 6-12 måneder. Kvinner som var HPV-positive og refleks-testen viste ASCUS eller LSIL, ble derimot henvist direkte til kolposkopi og biopsi. Samme diagnosekombinasjon fikk altså forskjellig oppfølging, og kvinner med HPV-screening fikk en mer aggressiv oppfølging og ble henvist tidligere til gynekolog. Figur 4 oppsummerer anbefalingene som ble gitt basert på resultatene fra screening-prøven. Andelen kvinner som ble henvist direkte til biopsi var to ganger høyere for HPV-screeningen (2,4% vs. 1,2%), mens andelen som skulle følges opp med ny HPV-test eller cytologi var over tre ganger så høy (3,7% vs. 1,1%).



Figur 4: Oversikt over fordeling av kvinner mellom HPV- og cytologi-screening og anbefaling gitt basert på resultatet av screeningprøve for kvinnene i prøvetrykene.

5.5. Deteksjon av høygradige celleforandringer

Kvinner som ble henvist til videre oppfølging hos gynekolog, fikk en kolposkopi undersøkelse hvor det i de aller fleste tilfeller ble tatt biopsier samtidig. Resultatene fra prøvefylkene viste at HPV-screening oppdaget flere kvinner med høygradig dysplasi CIN2, CIN3, ACIS og cancer (CIN2+) enn cytologi-screening (tabell 4). Det var 40% flere kvinner med diagnosen CIN2+ blant kvinner som ble HPV-screenet og rundt 30% flere CIN3+ (høygradig dysplasi CIN3, ACIS og cancer). Disse tallene representerer det totale antall biopsier tatt, dvs. også de som var tatt uten at resultatet fra screeningprøven tilsa videre utredning. Antall biopsier som var tatt etter en negativ eller uegnet screeningprøve utgjorde rundt 30% av alle biopsiene tatt for HPV-screening og 55% for cytologi-screening. Årsaken til at disse biopsiene var tatt er uklar, men dette vil bli utredet nærmere. Cervixpolypper uten dysplasi er ikke rapportert i tabell 4 og 5, men utgjorde rundt 20% av alle histologier fra cervix.

Tabell 4: Oversikt over den mest alvorlige histologidiagnosen rapportert blant alle kvinner som hadde en registrert screeningprøve i perioden 01.02.2015 til 31.03.2018. Alle kvinnene har minst 1.5 år oppfølgingstid fra tidspunkt da screeningprøven ble tatt. Relativ risiko (RR) for indikert histologidiagnose etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening.

	HPV		Cytology		RR	95%CI
	N	%	N	%		
Alle kvinner med registrert screeningprøve	98804	100,0	102148	100,0		
Antall kvinner totalt med biopsi	6273	6,3	4679	4,6	1,4	(1,3-1,4)
Normal biopsi	3293	3,3	2798	2,7	1,2	(1,2-1,3)
CIN1	1156	1,2	559	0,5	2,1	(1,9-2,4)
CIN2	394	0,4	193	0,2	2,1	(1,8-2,5)
CIN3	1208	1,2	970	0,9	1,3	(1,2-1,4)
ACIS	89	0,1	57	0,1	1,6	(1,2-2,3)
Cancer	108	0,1	82	0,1	1,4	(1,0-1,8)
CIN2+	1799	1,8	1302	1,3	1,4	(1,3-1,5)
CIN3+	1405	1,4	1109	1,1	1,3	(1,2-1,4)

Tabell 5 gjengir histologieresultater for kvinner med positiv screeningprøve, dvs. HPV-positive kvinner, kvinner med lavgradige celleforandringer og positiv refleks HPV-test og kvinner med høygradige celleforandringer. Resultatene inkluderer både de som ble henvist direkte til kolposkopi og de som ble anbefalt en oppfølgingsprøve etter 6-12 eller 12 måneder. Resultatene viser at det var 2.3 ganger flere biopsier fra kvinner med en positiv screeningprøve etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening. Det ble diagnostisert 1,7 ganger flere CIN2+ og 1,6 ganger flere CIN3+ i gruppen med HPV-screening. Prosent av biopsiene med CIN3+ var 31% (1287/4156) for HPV-screening og 44% (841/1900) for cytologi-screening.

Tabell 5: Oversikt over den mest alvorlige histologidiagnosen rapportert blant kvinner som har en registrert screeningprøve med unormalt resultat, d.v.s. HPV-positive kvinner, kvinner med lavgradige celleforandringer og positiv refleks HPV-test og kvinner med høygradige celleforandringer. Alle kvinnene har minst 1.5 år oppfølgingstid fra tidspunkt på screeningprøven. Relativ risiko (RR) for indikert histologidiagnose etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening.

	HPV		Cytology		RR	95%CI
	N	%	N	%		
Alle kvinner med registrert screeningprøve	98804	100,0	102148	100,0		
Antall screen positive kvinner med biopsi	4156	4,2	1900	1,9	2,3	(2,1-2,4)
Normal biopsi	1504	1,5	605	0,6	2,6	(2,3-2,8)
CIN1	1008	1,0	318	0,3	3,3	(2,8-3,7)
CIN2	355	0,4	131	0,1	2,8	(2,3-3,4)
CIN3	1117	1,1	745	0,7	1,6	(1,4-1,7)
ACIS	84	0,1	36	0,0	2,4	(1,6-3,6)
Cancer	86	0,1	60	0,1	1,5	(1,1-2,1)
CIN2+	1642	1,7	972	1,0	1,7	(1,6-1,9)
CIN3+	1287	1,3	841	0,8	1,6	(1,5-1,7)

5.6. Antall behandlinger

Kvinner med alvorlige celleforandringer behandles ved at en liten bit av livmorhalsen fjernes ved en operasjon som kalles konisering. Rapportering av koniseringer til Kreftregisteret er ufullstendig, men som beskrevet i «4.1. Datainnsamling fra registre», er det laget et estimat over antall kvinner som er behandlet i prøvefylkene basert på tall fra histologi-tabellen, behandlingstabellen og insidensdatabasen til Kreftregisteret (tabell 6). Det er rundt 50% økning i antall koniseringer etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening, og den relative økningen er størst blant de eldste kvinnene. Prosentvis er det flest kvinner i de yngste aldersgruppene som koniseres. Dette gjelder både etter HPV- og cytologi-screening.

Tabell 6: Estimert over koniserte kvinner basert på tall fra histologi-tabellen, behandlingstabellen og insidensdatabasen til Kreftregisteret. Kvinnene har en registrert screeningprøve i perioden 01.02.2015 til 31.03.2018, og er fordelt på aldersgrupper. RR - relativ risiko for konisering etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening.

	Aldersgrupper							
	34-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	Totalt
HPV-screening	699	472	323	210	138	110	94	2046
% koniserte kvinner	3,8	3,0	2,0	1,5	1,1	1,0	1,0	2,1
Cytologi-screening	526	326	232	113	93	57	37	1384
% koniserte kvinner	2,8	2,0	1,4	0,7	0,7	0,5	0,4	1,4
RR	1,4	1,5	1,4	1,9	1,5	2,1	2,6	1,5
(95% CI)	(1,2-1,5)	(1,3-1,7)	(1,2-1,7)	(1,5-2,4)	(1,2-2,0)	(1,5-2,8)	(1,7-3,8)	(1,4-1,6)

5.7. Krefttilfeller

I prøvefylkene ble det diagnostisert 190 livmorhalskrefttilfeller blant kvinner med en screeningprøve (se 4.2. Inklusjonskriterer for test-resultat) i perioden fra 01.02.2015-31.03.2018. Totalt var 108 av tilfellene blant kvinnene screenet med HPV-test og 82 var blant kvinnene screenet med primær cytologi (Cox-regresjon, relativ risiko for deteksjon av livmorhalskreft blant kvinner screenet med HPV-screening sammenlignet med cytologi screening= 1.4, 95% CI (1,0-1,8)).

5.8. Ny oppfølgingsalgoritme

Resultatene i tabell 4 viser en HPV-screening medførte rundt 20% flere normale biopsier og mer enn dobbelt så mange CIN1-diagnoser sammenlignet med cytologi-screening. Styringsgruppen til Livmorhalsprogrammet nedsatte derfor en gruppe vinteren 2017/2018 for å utarbeide nye algoritmer. Målet var en algoritme som bedre stratifiserte kvinnene for å unngå unødvendig oppfølging og at kvinner med samme risiko skal følges opp med samme intensitet. Under arbeidet var det også fokus på at lik diagnose skal få samme oppfølging, uavhengig av hvilken primær screeningtest som benyttes. Samtidig var det et ønske om å holde algoritmen så enkel og forståelig som mulig og tilpasse algoritmen til forhold ved laboratoriene og hos prøvetaker. Basert på resultatene fra det første året med HPV-screening ble en ny optimalisert algoritme innført fra 1.juli 2018 (vedlegg 2).

I den nye algoritmen er HPV genotype informasjon avgjørende for anbefalt oppfølging. HPV16- og HPV18- positive kvinner følges tettere opp da disse to virusene er årsak til ca. 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft[13]. Det vil i HPV-screeningen diagnostiseres en gruppe kvinner, HPV+ og normal cytologi, som ikke vil identifiseres med primær cytologi. Disse kvinnene anbefales ny HPV test om 12 måneder hvis de er positive for HPV16 eller HPV18 og om 24 måneder dersom de er positive for noen av de andre høyrisiko HPV typene. Tilsvarende vil det med cytologi-screening kartlegges kvinner som har ASCUS/LSIL, men er HPV-negative, som ikke vil plukkes opp med HPV-screening. ASCUS/LSIL og HPV-negative kvinner anses å ha liten risiko for å utvikle alvorlige celleforandringer, og henvises tilbake til rutinescreening.

5.9. Kvalitetssikring

Referanselaboratoriet ved Ahus har sammen med Kreftregisteret oppgaven med å sikre felles kvalitetssikring av involverte laboratorier under implementeringen. De aktuelle laboratoriene gjennomfører det eksterne kvalitetsprogrammet QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics, www.qcmd.org) årlig. Våren 2015 ble det utført en stor inter-laboratorie evaluering av 500 væskebaserte prøver med en omtrentlig prevalens av høy-risiko HPV på 25%. Sammenligningen viste gode resultater med 95.6% overenstemmelse og kappa-verdi på 0.94 på samsvar av test-resultatene mellom de deltagende laboratorier (St.Olav, SUS, HUS og Ahus)[14]. Tilsvarende inter-laboratorie evaluering, men i mindre format (92 og 90 prøver), ble gjennomført våren 2017 og høsten 2019. Høsten 2019 deltok laboratoriene ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Nordlandssykehuset, Ålesund sykehus og Sykehuset i Vestfold i tillegg til St.Olav, SUS og HUS. Alle disse laboratoriene benytter samme transportmedium, ThinPrep.

5.10. Screeningshistorikk og elektronisk innrapportering

Ved innføring av HPV-screening og medfølgende sammenslåing av laboratorier er tilgang til screeningshistorikk og elektronisk overføring av data til Kreftregisteret helt avgjørende for et trygt og effektivt program. Tilgang til screeningshistorikken sikrer at kvinner blir fulgt opp på best mulig måte. Kreftregisteret har i samarbeid med de ulike helseregionene utviklet et program som gir laboratoriene tilgang til screeningshistorikken til kvinnene. Det foreligger to måter å få tilgang til screeningshistorikken. Den første løsningen benytter KREMT-portalen (Kreftregisterets elektroniske meldetjeneste), hvor man gjennom en sikker påloggingsløsning kan søke opp prøvehistorikken for en kvinne ved behov. I den andre løsningen implementeres et grensesnitt, utviklet av Kreftregisteret, inn i

laboratoriesystemet som gir automatisk oppslag av screeningshistorikk lagret hos Kreftregisteret. Helse Sør-Øst sitt nye labjournalssystem, LVMS, benytter seg av dette, og det samme gjør labjournalssystemet hos Først. Begge labjournalssystemene fikk dette i drift var/sommer 2019. Helse Vest jobber også med å inkludere det i Unilabs, mens Helse Midt og Helse Nord vil på sikt ta det i bruk i Sympathy.

For at Kreftregisteret skal kunne gi raske tilbakemeldinger til laboratoriene om kvinner med unormale prøver i sin screeningshistorikk, må Kreftregisteret ha oppdaterte registre. Dette krever daglig elektronisk overføring av data fra laboratoriene til Kreftregisteret. Kreftregisteret stilte som krav før oppstart av HPV-screening, at elektronisk rapportering skulle være på plass. Dette har imidlertid vist seg å være utfordrende. SUS, HUS, Først, Førde, Haugesund og St.Olav sender nå daglig elektroniske prøvesvar til Kreftregisteret, og ytterligere fire laboratorier av elleve gjenværende laboratorier uten elektronisk rapportering er snart klar for å starte.

5.11. Erfaringer med HPV-screening i laboratoriene

Erfaringer fra laboratoriene som deltok i piloten er oppsummert i et eget dokument (vedlegg 3). I tillegg ønsker laboratoriet ved St.Olav å poengtere at prøvelogistikk, risikovurdering og oppfølging har blitt mer komplisert enn før etter innføring av HPV-screening. Primær HPV-screening har en enkel algoritme, men kombinert med algoritme for cytologiscreening, «test of cure» og cytologi og HPV-test ved symptomer, uavklart HSIL m.m. bruker bioingeniører og leger mye mer tid på vurdering av prøvehistorikk enn før. Det er kun laboratoriene som har fått tilgang til Kreftregisterets screeningshistorikk, mens klinikerne foreløpig ikke har tilgang. Ansvar for å anbefale oppfølging faller derfor i stor grad på laboratoriet.

5.12. Nasjonal implementering

Basert på en rapport levert til Helsedirektoratet i juli 2017[12], besluttet Helse- og omsorgsdepartementet overgang til HPV-screening i løpet av første halvdel av 2018 for alle kvinner i alderen 34-69 år bosatt i prøvefylkene. Videre ble det bestemt at de nasjonale retningslinjene for livmorhalscreening endres fra cytologi-screening til HPV-screening for aldersgruppen 34-69 år.

Rammene for prosjektet er lagt i rapport levert Helsedirektoratet juli 2017[12] og i brev fra Helse og Omsorgsdirektoratet og Helsedirektoratet datert hhv. 26.10.2017 og 13.11.2017. Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet i Helsedirektoratet fikk i oppdrag av Helse- og omsorgsdepartementet å innføre HPV-screening nasjonalt. Helsedirektoratet ba i november 2017 Kreftregisteret som drifter Livmorhalsprogrammet, om å bistå.

Nasjonal implementering av HPV-screening startet 01.01.2019 med en randomisert og gradvis innføring, og skal være fullført innen 31.12.2021. Ti laboratorier er involvert i implementeringen. I tillegg til de tre laboratoriene som var involvert i pilotprosjektet (SUS, HUS og St.Olav), bidrar fra Helse Nord, laboratoriene ved Nordlandssykehuset og Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), fra Helse Midt laboratoriet i Ålesund og fra Helse Sør-Øst, laboratoriene ved Akershus universitetssykehus (Ahus), Sykehuset i Østfold (SØ), Sykehuset i Vestfold (SiV) og Oslo universitetssykehus (OUS).

Implementeringsprosessen følger ulike løp. For Sogn og Fjordane og Møre og Romsdal og for hele Helse Nord ble det 1. januar 2019 startet en randomisert implementering etter modell fra prøvefylkene. Helse Sør-Øst har en mer utfordrende prosess da de skal implementere HPV-screening samtidig som antall laboratorier skal reduseres fra ti til tre (SØ, Ahus og OUS). Parallelt innføres også et nytt labjournal system i Helse Sør-Øst. SØ startet med randomisert implementering av HPV-screening 27.mai 2019, i første omgang for eget fylke (Østfold), men vil gradvis i løpet av 2020 og 2021 overta prøver fra Agder og Vestfold og Telemark. Prøvene fra Agder og Vestfold og Telemark blir ikke randomisert. Ahus skal analysere prøver fra tidligere Akershus-fylke, Innlandet, Alna, Grorud og Stovner. OUS skal analysere prøver fra Oslo, Asker, Bærum og tidligere Buskerud-fylke. SiV avhjelper OUS i en overgangsfase. Både Ahus og OUS vil også randomisere deler av prøvevolumet sitt. Resultater fra den nasjonale implementeringen er ikke blitt omtalt i denne rapporten.

6. KONKLUSJON

I perioden 01.02.2015 til 31.03.2018 ble HPV-screening implementert randomisert i Rogaland, Hordaland og Trøndelag. Kvinner født på partallsdato fikk tilbud om en HPV-test som screeningprøve, mens kvinner født på oddetallsdato fikk en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven. Totalt 200 952 kvinner hadde en prøve kategorisert som screeningprøve i prøvefylkene i perioden, og presenterte resultater basert på data med minst ett og et halvt års oppfølging.

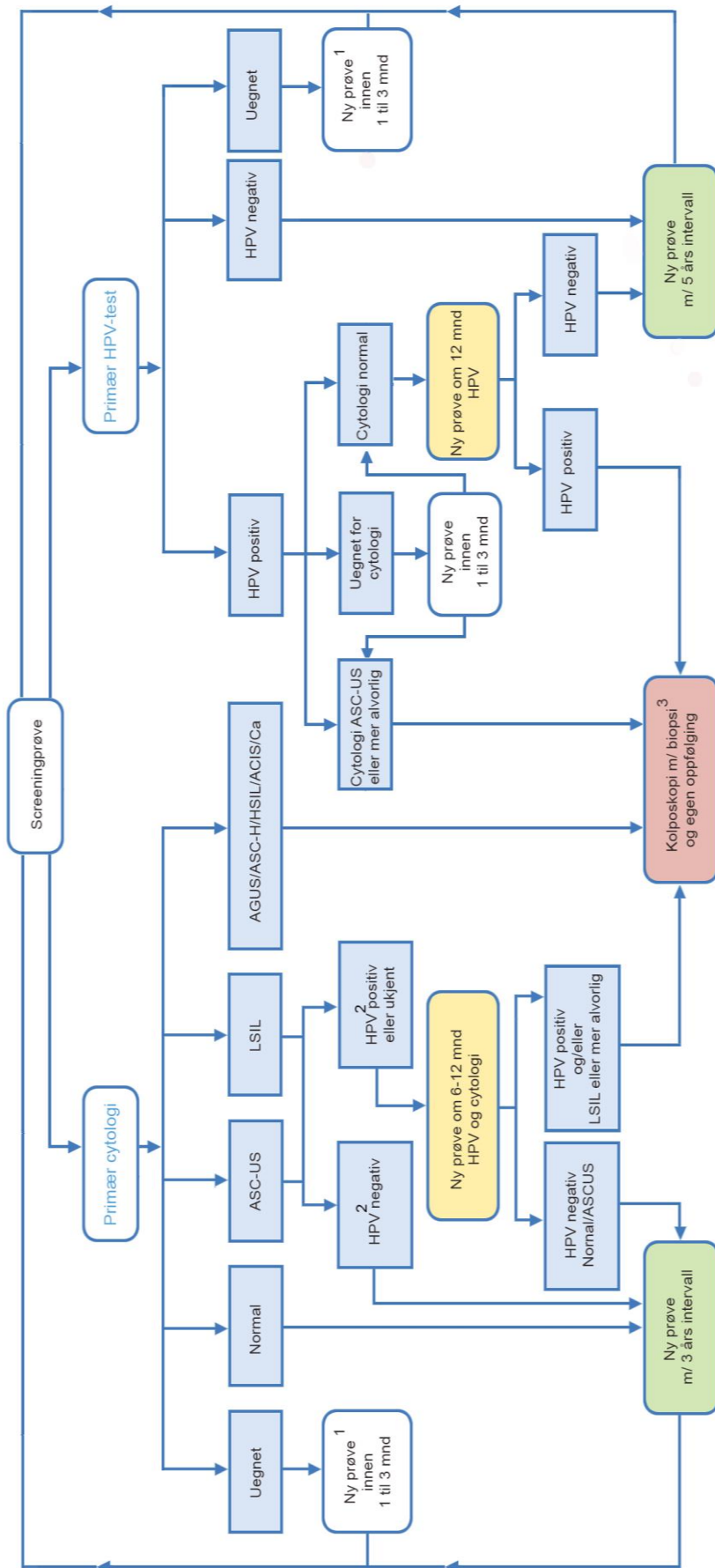
Korttidsendepunktene presentert i denne rapporten viser at:

- Deltakelse i Livmorhalsprogrammet ble ikke påvirket av endret screeningstrategi
- Andel kvinner med positiv HPV-test var 6.5%
- Totalt antall biopsier var 40% høyere etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening
- Andel kvinner diagnostisert med alvorlige celleforandringer (CIN3+) var rundt 30% høyere etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening i hele kohorten og rundt 60% for kvinner med unormal screeningprøve, dvs HPV+ eller ASCUS/LSIL og HPV+ eller alvorlige celleforandringer.
- Antall koniseringer var 50% høyere etter HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening.
- I perioden ble det diagnostisert 190 livmorhalskrefttilfeller blant kvinner med en registrert screeningprøve, 108 etter HPV-screening og 82 etter cytologi-screening

Implementering av HPV-screening i prøvefylkene har gitt forventede resultater og viser at flere alvorlige celleforandringer blir diagnostisert. Endrete krav til kompetanse, rutiner og større prøvevolum er håndtert av laboratoriene, men nøye og god planlegging på forhånd var helt avgjørende. Den gradvise overgangen fordelte presset på patologi- og gynekologi-tjenesten, og randomiseringen i overgangsperioden ga en ekstra trygghet og mulighet til å avdekke årsakene til uønskede hendelser og justere rutineene på et tidlig tidspunkt.

7. REFERANSER

1. Lonnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, Campbell S, Schee K, Nygard M: **Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway.** *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2015, **137**(7):1758-1764.
2. Skare GB, Bjørge T, Tropé A: **Årsrapport 2016, Livmorhalsprogrammet.** 2016.
3. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J: **Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer.** *Vaccine* 2012, **30 Suppl 5**:F88-99.
4. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P *et al*: **Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.** *Lancet* 2014, **383**(9916):524-532.
5. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S *et al*: **Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study.** *Bmj* 2008, **337**:a1754.
6. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnik J, Ronco G, Segnan N, Suinio E *et al*: **European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition - Supplements.** In., Second edn. Luxembourg: Publication Office of the European Union; 2015.
7. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ: **Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway.** *British journal of cancer* 2012, **106**(9):1571-1578.
8. Nygård M, Andreassen T, Berland J, Hagen B, Hagmar B, Iversen OE, Juvkam KH, Kristiansen IS, Lonnberg S, Sørby SW *et al*: **HPV-test i primærskanning mot livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste.** In. Oslo: Helsedirektoratet; 2013.
9. Smith MA, Gertig D, Hall M, Simms K, Lew JB, Malloy M, Saville M, Canfell K: **Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use.** *BMC Health Serv Res* 2016, **16**:147.
10. Andreassen T: **Implementering av HPV-test i primærskanning. Rapport om det forberedende året 2014.** In.: Cancer Registry of Norway; 2014.
11. Engesaeter BO, Nygård M, Tropé A: **Implementering av HPV-test i primærskanning - Rapport om det første året.** In.; 2016.
12. Engesaeter BO, Nygard M, Tropé A: **Implementering av HPV-test i primærskanning.** 2017.
13. Bosch FX, de Sanjose S: **Human papillomavirus in cervical cancer.** *Curr Oncol Rep* 2002, **4**(2):175-183.
14. Engesaeter B, van Diermen Hilde B, Hansen M, Moltu P, Staby KM, Borchgrevink-Persen S, Vintermyr OK, Lonnberg S, Nygard M, Janssen EA *et al*: **Quality assurance of human papillomavirus (HPV) testing in the implementation of HPV primary screening in Norway: an inter-laboratory reproducibility study.** *BMC Infect Dis* 2016, **16**(1):698.



Gjeldende algoritme for livmorhalscreening i Norge for fylker som deltar i implementering av primær HPV-test. (1) Når repeterte livmorhalsprøver er uegnet for cytologisk analyse, anbefales henvisning til gynekolog. (2) Sekundæranalyse gjøres på væskebasert primærprøve (refleks-testing). Hvis primærprøven er et konvensjonelt utstryk eller av annen grunn ikke egner seg for HPV-analyse, skal ny prøve for HPV-test og cytologi tas etter 6-12 måneder. (3) Diagnostisk kolposkopi med portibiopsier og endocervikal abrasio utføres etter retningslinjer i "Veileder i gynekologisk onkologi". Flytskjemaet dekker ikke alle kliniske situasjoner. I noen tilfeller er det nødvendig at patolog og gynekolog diskuterer det enkelte kasus og vurderer en annen oppfølgingsalgoritme. Det er satt spesifikke krav til HPV-tester for bruk i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, og Helsedirektoratet avgjør hvilke HPV-tester som oppfyller kravene.

Forkortelser: ASC-US – irregulære plateepitelceller med forandringer av ikke fastsatt betydning; LSIL – lavgradig skvamøst intraepitel lesjon; ASC-H – irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL; HSIL – høygradig skvamøst intraepitel lesjon; AGUS – irregulært sylinder/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans. Enten endocervicale celler eller endometrie celler som viser kjernerforandringer utover det som sees ved reaktive eller reparative forandringer, men mangler trekkene til ACIS og infiltrerende karsinom ("atypical glandular cells of undetermined significance" i original Bethesda 2001); ACIS – adenokarsinoma in situ; Ca – alle typer cancer.

Vedlegg 2: Oppfølgingsalgoritme brukt fra 01.07.2018

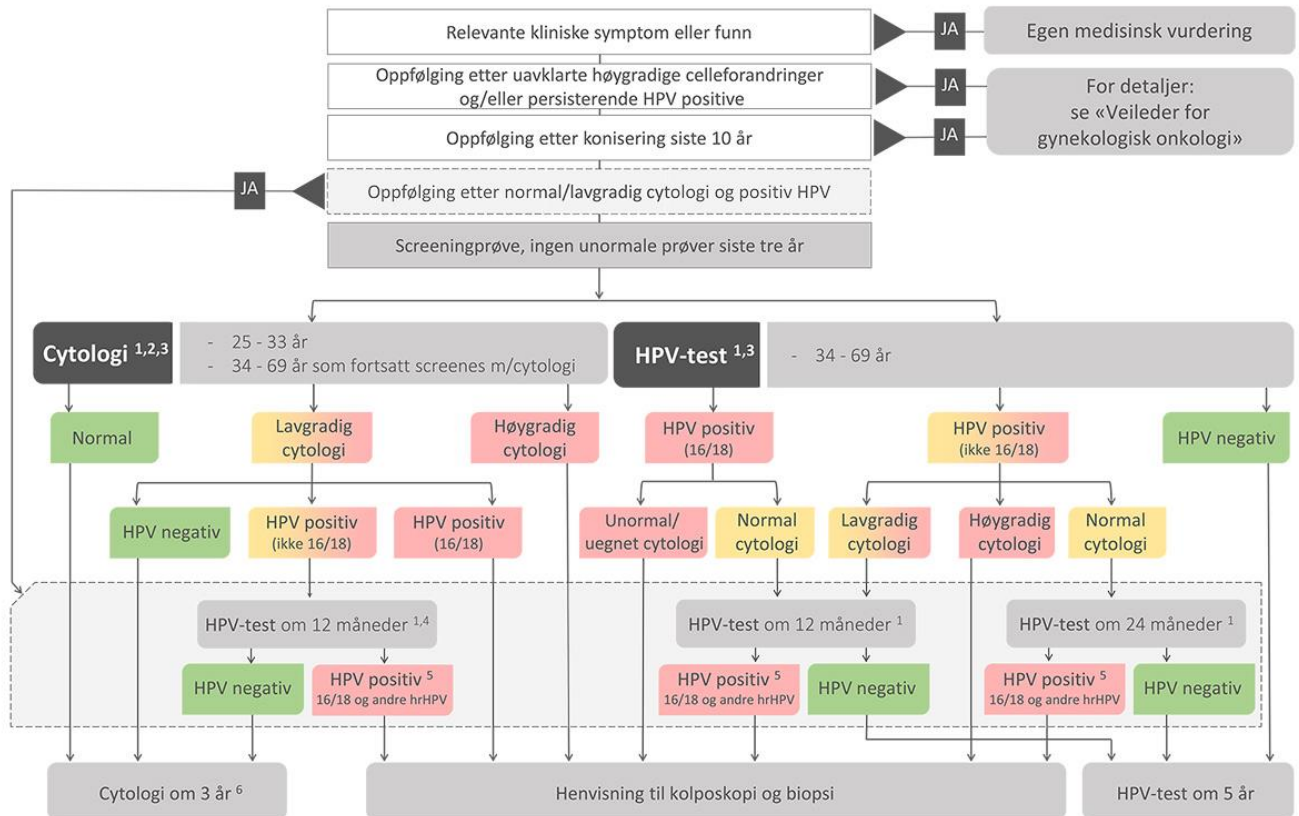
GJELDENE FRA 1.JULI 2018

Flytskjema

for vurdering av væskebaserte livmorhalsprøver

Hvorfor er livmorhalsprøven tatt?

Prøvetaker må fylle ut årsak til prøve og opplysninger relevante for vurdering av prøven.



Figur- og begrepsforklaring

	Testresultat		Lav
	Anbefaling		Middels
	Oppfølgingsprøve		Høy

HPV-test: For nærmere informasjon om krav for HPV-tester som kan benyttes i Livmorhalsprogrammet se: <https://www.krefregisteret.no/krav-hpv-tester>

Fotnoter

- 1 Ved uegnet prøve (primær eller refleks), ny prøve innen 1-3 måneder.
- 2 Ved uegnet cytologi andre gang, gjøres refleks-HPV.
- 3 For kvinner over 34 år uten tidligere livmorhalsprøver, anbefales det å gjøre cytologi og HPV-test ved første livmorhalsprøve.
- 4 HPV-test som benyttes må tilfredsstille de faglige kravene gjeldende for HPV-tester benyttet i primærskanning (<https://www.krefregisteret.no/krav-hpv-tester>). I en overgangsperiode kan cobas4800 (Roche) også benyttes på livmorhalsprøver tatt på SurePath transportmedium.
- 5 For HPV positive prøver skal cytologi utføres, men prøvesvar vil ikke påvirke oppfølging. Resultatet brukes av gynekolog ved kolposkopisk undersøkelse.
- 6 Ny HPV-test om 3 år dersom kvinnen ved tidspunkt for ny prøve er fylt 34 år og regionen har implementert HPV-screening i stedet for cytologi.

Lavgradig cytologi	ASCUS (irregulær plateepitelceller med forandringer av usikker betydning) LSIL (lavgradig skvamøs intraepitel lesjon)
Høygradig cytologi	ASC-H (irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller kriteriene til diagnosen HSIL; HSIL (høygradig skvamøs intraepitel lesjon) AGUS (irregulært sylindrer/kjerteepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans) ACIS (adenokarsinoma in situ) Ca (alle typer cancer)
Unormal cytologi	Lavgradig eller høygradig cytologi
hrHPV	Høyrisiko humant papillomavirus
16/18	Genotype HPV16 og/eller HPV18

Versjon 2, revidert april 2019



Algoritme gjeldende fra 1.juli 2018 for livmorhalscreening i Norge.

Forkortelser: ASC-US – irregulære plateepitelceller med forandringer av ikke fastsatt betydning; LSIL – lavgradig skvamøs intraepitel lesjon; ASC-H – irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL; HSIL – høygradig skvamøs intraepitel lesjon; AGUS – irregulært sylindrer/kjerteepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans. Enten endocervicale celler eller endometrieceller som viser kjerneforandringer utover det som sees ved reaktive eller reparative forandringer, men mangler trekkene til ACIS og infiltrerende karsinom ("atypical glandular cells of undetermined significance" i original Bethesda 2001); ACIS – adenokarsinoma in situ; Ca – alle typer cancer.

Vedlegg 3: Erfaringsdokument fra prøvelaboratoriene

**Erfaringsdokument fra implementering av
primær HPV-screening i tre laboratorier:
Haukeland Universitetssykehus,
Stavanger Universitetssykehus
og St. Olavs hospital.**

Utarbeidet av:

Siri Borchgrevink-Persen, St. Olav

Ranja Christiansen, Haukeland Universitetssykehus

Bianca van Diermen Hidle, Stavanger Universitetssykehus

Mai 2018

INNHALDSFORTEGNELSE

1	INNLEDNING	3
1.1	KONTAKTPERSONER.....	3
2	FØR OPPSTART	4
2.1	FORBEREDENDE ARBEID OG MØTEVIRKSOMHET	4
2.2	RANDOMISERINGSAPPLIKASJON OG IT-LØSNINGER OG SCREENINGHISTORIKK	4
3	HPV-PLATTFORM.....	5
4	DAGLIGE RUTINER.....	6
4.1	PRØVEMOTTAK OG INNREGISTRERING.....	6
4.2	SCREENING ELLER OPPFØLGING, HPV ELLER CYTOLOGI?	6
4.3	HPV-ANALYSE PLATTFORM.....	6
4.4	REGISTRERING AV SVAR I LIS	7
4.5	SVAR TIL REKVIRENT OG KREFTREGISTERET.....	7
4.6	DIAGNOSTISK BIOBANK	8
4.7	LOGISTIKK.....	8
5	KVALITETSSIKRING.....	9
5.1	BLODIGE PRØVER	9
5.2	INTERFERENS/ANDRE FEILKILDER	9
5.3	SAMMENLIGNBARE LABORATORIEPRØVER (SLP)	10
5.4	INTERNE KONTROLLER.....	10

1 INNLEDNING

I 2015 startet fire fylker (Rogaland, Hordaland og Sør- og Nord-Trøndelag) opp med implementering av HPV primær screening fordelt på tre cytologilaboratorier; Haukeland Universitetssykehus (heretter HUS), Stavanger Universitetssykehus (heretter SUS) og St. Olavs Hospital. Dette dokumentet tar for seg de erfaringene laboratoriene har gjort seg i de tre årene implementeringen har foregått og som kan være nyttig å videreføre til de laboratoriene som skal starte med HPV primærscreening fra 2019.

Økt fokus på samhandling mellom laboratoriene er viktig for å sikre tilsvarende tilbud til alle kvinner i hele Norge. Det er derfor ønskelig med jevnlige møter der representanter fra aktuelle laboratorier møtes og diskuterer utfordringer og lærer av hverandres erfaringer.

1.1 Kontaktpersoner

De tre implementerings laboratoriene (Haukeland universitetssykehus, Stavanger universitetssykehus, St. Olavs hospital) vil være behjelpelig med spørsmål, og det anbefales å dra på befaring i forkant av oppstart. Kontaktpersoner på laboratoriene er:

Bergen:

Ranja Christiansen
Avdeling for patologi, Haukeland universitetssykehus
93432029/55972615/55973200

Stavanger:

Pia Moltu
Avd. for Patologi, Stavanger universitetssykehus
51519339

Trondheim:

Siri Borchgrevink-Persen
Avdeling for Patologi St. Olav
72573460/90749357

Videre vil Referanselaboratoriet på AHUS fungerer som: samlede ledd, videreformidle spørsmål, iverksette kontaktpunkt.

HPV referanselaboratoriet (Akershus Universitetssykehus (AHUS))

Mona Hansen
Nasjonalt Referanselaboratorium for HPV, Ahus
67 96 46 73/95 83 85 87

2 FØR OPPSTART

Gradvis overgang vil redusere det akutte presset på gynekologi-tjenesten, og randomisering i en periode vil gi en ekstra trygghet for å avdekke årsakene til uventede resultater og gir mulighet for å justere rutiner på et tidlig tidspunkt. Randomiseringen kan føre til flere utfordringer for cytologi avdelingen mht. sortering av prøver ved innregistrering og programmering av it-system og prøveflyten ved laboratoriet.

2.1 Forberedende arbeid og møtevirksomhet

Det er viktig at tilstrekkelig tid blir brukt for å forberede overgangen til primær HPV-test. Primær HPV-test kan medføre store endringer på forskjellige områder som;

- arbeidsoppgaver
- kompetansekrav
- behov for nye IT-systemer
- endring av infrastruktur ved laboratoriene

Det anbefales derfor å etablere en gruppe som får ansvar for å planlegge implementeringen med spesielt fokus på:

- planlegging
- rutineetablering
- gjennomføre informasjonsarbeid rettet mot eget personell
- gjennomføre informasjonsarbeid rettet mot rekvirenter
- lage prosedyrer

God planlegging er helt avgjørende!

2.2 Randomiseringsapplikasjon, IT-løsninger og screeningshistorikk

En stor utfordring før oppstart er allokering av kvinnene som oppfyller kriteriene for inklusjon på en effektiv måte. Det ble derfor utviklet en randomiseringsapplikasjon som benyttes ved innregistrering av pasientdata i avdelingens LIS.

Applikasjonen identifiserer kvinner som er 34 år eller eldre, født på partallsdato og som ikke har unormale funn de siste årene som er tilgjengelig i det lokale laboratoriesystemet.*

*I Bergen og Stavanger fanger applikasjonen opp unormale funn fra starten av HPV primærimplementeringen (ved ny applikasjon), men fanger ikke opp tidligere cervix forandringer (grunnet annen koding i tidligere datasystem). I Trondheim har de prøvehistorikk mer enn 10 år tilbake og applikasjonen er blitt programmert slik at de som er konisert identifiseres, de skal ikke allokere til primær HPV. Hvis ikke 10-års historikken er integrert i labsystemet, må historikken sjekkes manuelt (se mer informasjon på slutten av nest siste avsnitt under dette punktet).

Ved innføring av HPV-screening, og medfølgende sammenslåing av laboratorier, er tilgang til screeningshistorikk og elektronisk overføring av data til Kreftregisteret helt avgjørende for et trygt og effektivt program.

Tilgang til screeningshistorikken forsikrer at kvinner blir fulgt opp på best mulig måte.

I tillegg gir tilgang til screeninghistorikken mulighet til å redusere villscreening fordi helsepersonell da kan se at kvinnen nylig har en negativ HPV-test. Høsten 2017 fikk Kreftregisteret klarert med jurister i Helsedirektoratet at screeninghistorikken kan gjøres tilgjengelig for laboratoriene. I løpet av sommeren 2018 tilbys alle laboratoriene mulighet til å kunne gjøre oppslag i screeninghistorikk gjennom Kreftregisterets etablerte portalløsning på Norsk Helsenet. Siden dette er en ekstern tjeneste, kreves det en personlig brukerkonto, samt innlogging gjennom ID-porten. Søkene må gjennomføres manuelt, for hver enkelt prøveanalyse. Det utvikles derfor en mer brukervennlig, sikker og permanent løsning hvor samme mulighet for oppslag kan integreres i journalsystemet ved det enkelte laboratorium. Denne løsningen skal være på plass i løpet av høsten 2018.

**For å lykkes med primær HPV test så må IT-løsningen fungere.
Hvert enkelt sykehus må programmere inn algoritmen i sitt LIS system og testes.**

3 HPV-PLATTFORM

De tre prøve-laboratoriene har benyttet Cobas 4800 (Roche Diagnostics) som omfatter tre instrumenter;

- ett som tar av og på korker av prøvebeholdere (p480)
- ett som ekstraherer DNA (x480)
- ett PCR instrument (z480) som detekterer HPV

Instrumentene tar stor plass, men bør plasseres samlet for effektiv og sikker prøveflyt. Serviceavtale er påkrevd.

Tilgjengelig/ledig analysekapasitet er begrenset. Dersom volumet av HPV-tester øker, kan det være en mulighet å kjøre to analyserunder innenfor arbeidstid. Dette krever god logistikk og arbeidsrutiner (se pkt. 4.7).

Rutiner som bedrer arbeidsflyten:

- Ha forbruksvarer i nærheten av laboratoriet der HPV analyse skal utføres.
- Nærhet til prøver
- Nærhet til PC med LIS
- Nærhet til analysemaskin (som lager celleutstryk)
- Godt lagringssystem av de væskebaserte prøvene (gjerne loggført i et dataprogram).

En annen mulighet er å skaffe en ekstra HPV-plattform, som kan være en utfordring på grunn av plassproblemer.

Men backup-utstyr vil kunne forhindre en del av driftsstansene, som kan gå betydelig ut over prøveflyt og svartid.

4 DAGLIGE RUTINER

4.1 Prøvemottak og innregistrering

Det må vurderes om mottak og innregistrering av prøver kan gjøres som laboratoriene er vant med per i dag. Alt som skjer før og etter analysen er krevende å få riktig. Det må innarbeides gode rutiner for å vite algoritmen for oppfølging.

Prøvene som er screeningprøver skal skilles ut i forhold til kvinner som har en oppfølgingsprøve og kvinner som er koniserte eller haste prøver. Screeningshistorikken skal vurderes.

4.2 Screening eller oppfølging, HPV eller cytologi?

En randomiseringsapplikasjon skal allokere prøvene til riktig analyse. Denne skal aktiveres ved innregistrering i LIS.

Utfordringer i forhold til algoritmene:

- villscreening dels angitt som «klinisk indikasjon» eller at annen lege ikke har kjennskap til analyse/resultat.
- usikker i hvilken utstrekning kvinner med negativ HPV-test vil forholde seg til anbefaling om neste prøve om 5 år.
- økt mengde cervixbiopsier, mange benigne eller lavgradige, med behov for videre kontroll/ testing for avklaring. Det gir en mer belastning for leger, og anbefalingene for oppfølging kan være uklar.
- ny oppfølgingsalgoritme fra 1.juli 2018, med differensiering på HPV16/18 og andre genotyper vil redusere mengden unødige biopsier.

På grunn av disse utfordringer må prøvene kontrolleres før HPV-test utføres.

Alle laboratoriene har sin egen rutine, men det må utpekes noe som tar ansvar for:

- Å gå igjennom prøvehistorikken på prøver som skal til primær HPV-test.
- Sjekke kliniske opplysninger, kliniker ber iblant om cytologi i tillegg til HPV test.
- Prøver med historikk og kliniske opplysninger de 10 siste år mht. konisering plukkes så ut for å lage et cytologisk preparat, da disse skal ha en annen oppfølging.

Det kan være hensiktsmessig:

- å skille mellom HPV- analyser fra ulike algoritmer. F.eks. benytte prosedyrekodene P06001 for primær HPV og P06000 for cytologiscreening.
- utførelse av «rene HPV-batcher» (primær eller sekundær testing)
- separat lagring av prøvebeholdere kan være nyttig for å sikre kontroll på prøvene.
- spesifikk merking på cytologiglass av primær HPV+ kan være gunstig for visuelt å vite hvilken algoritme som gjelder for aktuelle prøve.

4.3 HPV-analyse plattform

En forutsetning er at LIS og HPV analyseplattform kommuniserer.

Roche tilbyr sitt eget IT middleware som kan kommunisere med laboratoriets LIS.

Dette gjør at analyseplattform;

- kan motta arbeidslister fra LIS
- generere svar fra HPV primærscreenings prøver til LIS.
- ved HPV negativt resultat blir det avgitt automatisk svar med default signering ved f.eks. medisinskfaglig ansvarlig lege.
- ved HPV-positiv prøve skal det gjøres en analysebestilling til cytologi.

Generere svar fra sekundærscreening i cytologiarm. Overføre svar til LIS med samme nummer som cytologi.

Bergen og Stavanger bruker IT middleware levert av Roche, i Trondheim brukes et system levert av HEMIT.

Det anbefales å la bioingeniører ha ansvar for HPV-testing hver sin uke.

Dette sikrer god kompetanse på utstyret og prøvelogistikk, som har vist seg å være ekstra krevende pga. flere ulike algoritmer.

4.4 Registrering av svar i LIS

Prøvesvar overføres direkte fra HPV-analyseinstrument til remissesvar i LIS med tilhørende standardsetninger.

Standardsetningene har blitt justert i løpet av implementeringsperioden. Særlig for primær HPV-negative er svarsetningen endret for å forsikre at kvinner med tidligere unormale funn følges opp etter gjeldende standarder, og ikke anbefales ny screeningprøve om 5 år. Oppdaterte standardsetninger finnes på kreftregisteret.no/standardsvar.

Det er rekvisiter sin oppgave å følge opp pasienten i henhold til gjeldende retningslinjer beskrevet i Livmorhalsprogrammet eller «Veileder for gynekologisk onkologi». Laboratoriene opplever at kliniker ikke alltid gjør det som er anbefalt og både bioingeniører og leger i laboratoriene bruker mye tid på å vurdere prøvehistorikk for å bidra til at riktige analyser blir utført.

4.5 Svar til rekvisient og Kreftregisteret

Prøvesvar må overføres elektronisk til Kreftregisteret daglig. Dette må programmeres inn i LIS applikasjonen, og må fungere før oppstart av primær HPV-screening. Kreftregisteret og de ulike leverandørene sammen med IKT-personer ved RHFene, jobber med å tilpasse elektronisk overføring fra de ulike journalsystemene som benyttes ved aktuelle laboratorier. Daglig overføring av prøvesvar er viktig for at Kreftregisteret skal kunne ha oppdatert screeninghistorikk fortløpende. Oppdatert historikk er avgjørende både for screeninglaboratoriene som overtar livmorhalsprøver for andre laboratorier for å kunne gi riktige anbefalinger og for laboratoriene som ikke utfører HPV-screening ved vurdering vevsprøver tatt som en oppfølgingsprøve etter en unormal screeningprøve.

Prøvesvar overføres også til rekvisiter, dette kan skje på tre måter;

- elektronisk (programmert inn i LIS)
- i papirformat (dersom det ikke kan overføres elektronisk, programmert inn i LIS)
- både papirformat og elektronisk (ved overgang til elektroniske system)

4.6 Diagnostisk biobank

I prøvefylkene ble DNA eluat (restmateriale etter DNA ekstraksjon) biobanket i -80 fryser. Ved nasjonal implementering i resten av Norge skal ikke overskudds-DNA biobankes. Dette ble behandlet av Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet mai 2018.

4.7 Logistikk

For å sikre best mulig prøveflyt, kan det, gjennom hele prøveforløpet, være en fordel å skille prøvene som går til primær HPV-screening fra prøvene som går til utstryk og mikroskopering.

I tillegg kan det også være en fordel å skille alle prøver som det er kjørt HPV-analyse på fra de som det ikke er det.

De prøvene som skaper mest utfordring i forhold til logistikk, er prøvene hvor det bestilles HPV-analyse etter mikroskopering (HPV-sekundær prøve), da disse må plukkes fram ved HPV-analyse. Dermed er det svært avgjørende for prøveflyten å ha et godt loggføringssystem for prøvene som det blir laget utstryk på. Dette vil minske tiden som brukes på framplukking betraktelig.

Det er en fordel hvis bioingeniører (screenerne) finner fram de prøvene som skal analyseres og som de selv har bestilt HPV-analyse på, og fører dem opp på en liste som kan sjekkes mot produksjonsliste for HPVSEK fra LIS.

Det er mindre nødvendig å ha et loggføringssystem på prøvene som går til primær HPV-screening, da disse bare «står i kø» for HPV-analyse. Det kan være en idé å ha et loggføringssystem på prøvene etter endt analyse, men av erfaring er det sjeldent en trenger å plukke fram disse – nytten av systemet vil nok ikke forsvare arbeidet som trengs for å få det på plass (krever en del areal etc.).

Hos Helse Bergen er alle prøver hvor det er laget utstryk på loggført i LIS med hylle og plass nummer.

Sekundær HPV analyse.

Prøver som skal til primær HPV analyse: plukkes ut ved mottak og prøvehistorikk/algoritme sjekkes før de settes klar for analyse. For effektiv arbeidsflyt kan forbruksmateriell finnes fram og klargjøres mens avkorking pågår i første del av HPV analysen. Obs!

Forbruksmateriell som krever romtemperatur hentes fra kjøleskapet først. Når det skal utføres flere runder med HPV analyse, kan avkorking på run 2 gjøres innen ekstraksjon på run 1 er ferdig. Dette reduserer tidsbruken totalt. Prøver som ikke ekstraheres, p.g.a. pipetteringsfeil eller clotfeil, kommer opp på resultatlisten med feilmelding. Disse kan merkes med feilmeldingskoden og stilles sammen med prøver som skal kjøres neste gang. De kan med fordel vortexes innen ny kjøring. Prøver som inneholder for lite celler og som

ikke kommer ut med resultat etter to analyser, kan resultatet «inkonklusiv» settes inn i LIS manuelt sammen med «ansvarlig lege». Da vil prøvesvar (uegnet) gå ut automatisk. HPV-positive prøver merkes og stilles klar til utstryk. Utstrykene kan legges separat til bioingeniør og lege (f.eks. i egen mappe) for å sikre riktig oppfølging.

HPV primære prøver vil lagres separat fra HPV sekundære prøver.

Ved nedetid på Cobas kan det være nødvendig med 3 run pr. dag for å komme ajour igjen. Det kan klares med forskjøvet arbeidstid der en starter opp og en annen overtar undervegs. Beregn min. 9 timer.

5 KVALITETSSIKRING

5.1 Blodige prøver

Prøver som inneholder over 2% fullblod (har en mørk rød eller brun farge) kan hemme PCR-amplifikasjonen og kan gi «invalid» betaglobin eller falske negative resultat i PCR.

Leverandøren av Cobas 4800 (Roche) skriver følgende i sitt pakningsvedlegg vedrørende blodige prøver:

Cervikale prøver har ofte visuelt detekterbare nivåer av fullblod med rosa eller lysebrun farge. Slike prøver behandles på cobas® 4800- systemet på normal måte. Hvis konsentrasjoner av fullblod overskrider 2 % (mørkerød eller -brun farge) i cobas® PCR-celleinnsamlingsmedier, PreservCyt®-løsning eller SurePath™-konserveringsvæske, eller overskrider 4 % i SurePath™-konserveringsvæske behandlet med cobas®-prøveklargjøringsbuffer, er det en sannsynlighet for at man får falskt-negative resultater.

Blodige prøver må evalueres spesielt og sjekke om det er under 4% blod (for Surepath) eller 2% (for PreserveCyt). Dette kan måles vha Roches «visual analog scale for blod.

Meget blodige prøver ($\geq 2\%$) med et negativt HPV-svar bør besvares slik:

Høyrisiko HPV er ikke påvist i prøven, men pga. sterkt blodtilblandet prøve, kan et falskt negativt svar ikke utelukkes. Det anbefales ny HPV-test innen 1-3 mnd.

5.2 Interferens/andre feilkilder

Det kan også forekomme invalid resultat pga lite celler i prøven, mye betennelsesceller eller bruk av vaginalkrem under prøvetaking som inhiberer PCR og deteksjon av betaglobin, og slike prøver bør re-analyseres. Informasjon om egnete vaginal-geler bør bli gitt av hvert enkelt foretak avhengig av hvilke HPV-plattform som benyttes. Dersom HPV-testen er invalid igjen bør det bes om ny prøve. Det kan oppstå konkurranse i PCR som vil gi invalid resultat på en kanal i PCR-deteksjonen, mens andre kanaler er positive. I disse tilfellene bør prøvene svares ut etter leverandørens anbefalinger og laboratoriets vurdering. Det kan forekomme at hele oppsettet blir invalid, og dette kan forekomme dersom betaglobin og/eller en/flere av de positive kontrollene ikke kommer opp. Instrumentet (Cobas 4800 HPV) vil da automatisk

stenge tilgangen til analyseresultater for de kliniske prøvene, og alt må settes opp på nytt. Avviket bør meldes i foretakets avviksmeldesystem.

5.3 Sammenlignbare laboratorieprøver (SLP)

Det er et krav at alle laboratorier som utfører HPV-analyse, enten i primær eller i triage, deltar i minimum årlige kvalitetskontroller. Det finnes ulike eksterne kvalitetsprogrammer tilgjengelig (QCMD, Instand etc) som ethvert laboratorium har ansvar for å melde seg på. Referanselaboratoriet ved Ahus har ansvar for å sikre felles kvalitetssikring av laboratoriene involvert i HPV-screening, og kan bistå dersom det er spørsmål vedrørende eksterne kvalitetsprogrammer.. Jevnlige inter-laboratorium evalueringer skal gjennomføres mellom laboratorier som analyserer HPV.

Pr dags dato er det ikke kommersielt tilgjengelig prøver, og overskuddsmateriale fra livmorhalsprøver er derfor benyttet i evalueringen. Ved et større antall laboratorier må detaljene rundt prøvene justeres for å få nok materiale til alle laboratoriene.

5.4 Interne kontroller

Kit-uavhengige kontroller bør kjøres en gang i måneden og ved åpning av ny reagenskit. De kit uavhengige kontrollene kan lages ved å blande sterke positive prøver, eller dyrke opp cellelinjer blandet ut i PreservCyt-medie som dekker deteksjon i de 3 ulike kanalene (HPV 16, HPV 18, andre høyrisiko HPV).

HPV referanselaboratorium vil være behjelpelig med å godkjenne kontrollene.

For å kunne føre kvalitetskontroll ved analyseprosessen overvåkes CT-verdiene for kontrollene ved hver kjøring.

ISBN 978-82-93804-00-0