

Versjon 2. 31.10.13

Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier

En rapport utarbeidet av Gruppe Fremtid

Fra 2015 vil primærscreening med HPV-test sannsynligvis bli innført i fire fylker og trolig i resten av landet etter en prøveperiode. Dette sammen med innføring av HPV-vaksinen vil medføre en betydelig reduksjon i antall celleprøver. For å opprettholde prøvevolum og kompetanse innen cervixcytologi vil det bli nødvendig med reduksjon i antall laboratorier som analyserer prøvene. Det er nærliggende å tenke seg at kun de største laboratoriene tilknyttet universitetssykehusene vil kunne opprettholde denne diagnostikken.

Utvalgsmedlemmer:

Christina Vogt
Maj Liv Eide
Björn Hagmar
Jannicke M. Berland
Hans Kristian Haugland
Elin Mortensen
Rolf Kirschner
Christine Monceyron Jonassen
Gry Baadstrand Skare
Trude Andreassen

Foreslått referanse: Vogt C, Eide ML, Hagmar B, Berland JM, Haugland HK, Mortensen E, Kirschner RS, Jonassen CM, Skare GB, Andreassen T. 2013. Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier. Oslo, Helsedirektoratet

Forord

1.1.2009 overførte Helse- og omsorgsdepartementet ansvaret for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft til Helsedirektoratet. I den anledning ble det nedsatt en Styringsgruppe for Masseundersøkelsen som er forankret i Helsedirektoratet. Styringsgruppen skal i sitt mandat blant annet ta stilling til råd som kommer fra faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Styringsgruppen har medlemmer som er oppnevnt av de regionale helseforetakene og Den norske legeforening.

Styringsgruppen har i forbindelse med sitt mandat sett behovet for at de fremtidige funksjonene for mikrobiologi- og patologilaboratorier blir ivaretatt. En av grunnene til dette er at det sannsynligvis vil bli innført HPV- (humant papilloma virus) test i primærscreening. Det vil som en følge av dette bli tatt færre celleprøver. 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 årskull når screeningalder i år 2022 vil tilstedeværelsen av HPV og celleforandringer i den kvinnelige delen av befolkningen trolig bli gradvis 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 følge av dette nedsatt av Helsedirektoratet på vegne av Styringsgruppen. Den nye arbeidsgruppen fikk navnet "Gruppe Fremtid" og har representanter fra de regionale helseforetakene, Kreftregisteret, Den norske legeforening, referanselaboratoriet for HPV på Ahus og fra Helsedirektoratet. Overlege og professor Christina Vogt er leder i Gruppe Fremtid. Helsedirektoratet ved Trude Andreassen har sekretariatfunksjon. Gruppe Fremtid har følgende mandat:

1. Utrede nødvendig prøvevolum og derav behovet for sentralisering av laboratorier for undersøkelse av celleprøver og HPV testing
2. Utrede og vurdere hvilke krav som må stilles ved vurdering av cytologiske prøver og HPV-metoder
3. Legge frem forslag om hvordan kvalitetssikring av laboratoriene, også de utenfor sykehus, kan gjennomføres
4. Utrede biobanking med tanke på samtykke og lagring av prøver
5. Gruppen skal også beskrive transisjonsperioden fram mot 2022

Gruppe Fremtid leverte en første utredning, en rapport, til Helsedirektoratet den 17.6.12. Rapporten ble godkjent i Helsedirektoratet som ønsket at Gruppe Fremtid skulle videreføre arbeidet med anbefalingene gitt i rapporten. Som en følge av dette ble denne rapporten *Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier, versjon 2*,

utarbeidet. En enkel beregningsmodell er laget for å kunne vurdere hvordan et redusert antall prøver ville påvirke laboratoriene i fremtiden. Modellen er basert på et befolkningsgrunnlag i aldersgruppen 25-33 år (primærscreening med cytologi hvert tredje år) og 34-69 år (primærscreening med HPV-test hvert femte år) med hensyn til fremmøte, screeningintervall og prevalens av HPV. Modellene fra gruppens tidligere rapport (versjon 1) viste at antall celleprøver i fremtiden kan bli redusert til ca. en fjerdedel av dagens prøvetall, mens andelen cytologiske funn vil bli mer enn fordoblet fra 5 til 11 %. Gruppe Fremtid har videre i denne rapporten vist at antall HPV-tester vil mer enn 10-dobles.

Som en følge av dette vil det være hensiktsmessig at cytologisvar og HPV-test resultater blir lagret i samme datasystem, hvilket innebærer at patologilaboratoriene bør ha ansvar for utføring av HPV-testene. Dette vil påvirke landets patologilaboratorier i stor grad. Redusert antall celleprøver vil kreve sentralisering av cytologisk kompetanse, samtidig som økt antall HPV-tester vil kreve molekylærbiologisk kompetanse. Overgang til ny screeningmetode sammen med resultat av HPV-vaksineringen har gjort det nødvendig med en ny konsekvensutredning for å kunne vurdere behovet for sentralisering av laboratoriekapasiteten.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	4
Ordliste	5
Bakgrunn	8
Innledning	8
Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft	9
Laboratorieuavhengige faktorer av betydning for effekten av screeningsprogrammet	9
Spørreundersøkelse blant landets laboratorier	11
Fremtidig organisering av laboratoriefunksjonen for cervixscreening	12
Kvalitetskrav til laboratorier som analyserer celleprøver	12
Cytologisk diagnostikk	13
Kvalitetssikring og histologisk diagnostikk	14
Krav til HPV-tester brukt i sekundærscreening	14
Væskebasert cytologi (VBC)	15
Innføring av HPV-test i primærscreening - beskrivelse av ulike scenarier for HPV-testing	15
Scenarier	16
Grunnlagsmateriale for å kunne vurdere behovet for cervixcytologisk diagnostikk i fremtiden	17
Muligheter for semi-automatisert screening og digital patologi	26
Foreløpig konklusjon	27
Transisjonsperioden frem til 2028	27
Hvem skal analysere cervixprøvene cytologisk i fremtiden?	28
Hvilke laboratorier skal opprettholdes i fremtiden?	29
Utrede hvor HPV-testene skal analyseres, hvor de skal oppbevares og hvor lenge	30
Hvordan bør prøveflyten gå?	31
Utrede og vurdere hvilke krav som må stilles til de ulike HPV-testene, cytologisk prøvetakning og analyse	32
Krav til HPV-test i primærscreening	32
Triage ved HPV-test i primærscreening	33
Cytologitriage	33
Andre triageprinsipper	33
Tekniske krav til HPV-tester	34
Utredning av biobankproblematikken ved HPV som primærscreening	34
Trenge det en forskningsbiobank?	34
Lagring av prøver	35
Reservasjon	36
Samlet vurdering	36
Referanser	39

Ordliste

ACIS:	Adenocarcinoma in situ, høygradige celleforandringer i sylinderepitelet uten gjennomvekst av basalmembranen
ASC-US:	Cytologisk diagnose: Irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning (Atypical squamous cells of undetermined significance)
ASC-H:	Atypiske plateepitelceller, sannsynlig høygradige
Benchmarking:	Referansetesting (noe å sammenligne med)
Benign histologi:	Godartede histologiske funn
Bethesdaklassifisjonen:	Internasjonal nomenklatur for celleprøve
Cervixcancer:	Livmorhalskreft
Cervix:	Livmorhals
Cervixbiopsi:	Vevsprøve fra livmorhalsen
Cervixcytologisk prøve:	Celleprøve fra livmorhalsen
Cervixcytologi:	Mikroskopisk undersøkelse av celler fra livmorhalsen
Cervixhistologi:	Mikroskopisk undersøkelse av vevsprøve fra livmorhalsen
Cervixscreening:	Masseundersøkelse mot livmorhalskreft. Helseforebyggende tiltak i en populasjon, for å identifisere kreftrelatert sykdom i livmorhalsen hos symptomfrie individer
CIN:	Cervikal intraepitelial neoplasi, også kjent som plateepiteldysplasi. Forstadium til livmorhalskreft som utgår fra plateepitel
CIN1/CIN2/CIN3:	Stigende grad av dysplasi i plateepitelet
CIN2+:	Inkluderer moderat og høygradig plateepiteldysplasi, og livmorhalskreft

CISH:	Chromogen <i>in situ</i> hybridisering: hybridiseringsmetode for å påvise spesifikke endringer på gennivå
DNA:	Deoksyribonukleinsyre
Eksfoliativ cytologi:	Mikroskopisk undersøkelse av spontant avstøtte celler
EQUALIS:	Extern kvalitetssikring inom laboratoriemedisin i Sverige
FISH:	Fluoriserende <i>in situ</i> hybridisering: hybridiseringsmetode for å påvise spesifikke endringer på gennivå
FDA	Food and Drug Administration, USA
Granulocytter:	En bestemt type hvite blodlegemer
HPV:	Humant papillomavirus
HSIL:	Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon (high-grade squamous intraepithelial lesion) i cytologisk prøve. Tilsvarer histologisk diagnose CIN2 og CIN3
IARC:	International Agency for Research on Cancer
LIS:	Lege i spesialisering
LSIL:	Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon (low-grade squamous intraepithelial lesion) i cytologisk prøve. Tilsvarer histologisk diagnose CIN1
Menopause:	Overgangsalder
Mortalitet:	Dødelighet
Morfologisk vurdering:	Mikroskopisk undersøkelse av celler og vev
MSIS:	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NPV:	Negativ prediktiv verdi
PCR:	Polymerasekjedereaksjon (Polymerase Chain Reaction) Metode for å amplifisere en bestemt DNA-sekvens

PPV	Positiv prediktiv verdi
RNA:	Ribonukleinsyre
Supervisjon:	Tilsyn/veiledning
Triage:	Prosess for å avgjøre hvilken oppfølging eller behandling en pasient skal motta (fr. sortering)
Uegnet prøve:	Celleprøve som ikke kan bedømmes
VBC:	Væskebasert cytologi (Liquid Based Cytology, LBC)
WHO:	World Health Organization
QCMD:	Quality Control for Molecular Diagnostics

Bakgrunn

Helsedirektoratet (heretter Hdir) har nedsatt en arbeidsgruppe "Gruppe Fremtid" som har fått i sitt mandat (se forord) 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 gradvis redusert. Effekten av vaksineringsen vil da kunne bli synlig i screeningprogrammet ved at det blir færre cytologiske funn og færre HPV-positive kvinner. I tillegg er Norge i gang med implementering av ny teknologi med væskebasert cytologi (heretter VBC) og det vurderes mulig innføring av HPV-test i primærscreening. Som en samlet følge av dette vil antallet celleprøver bli redusert. Det er derfor behov for at fremtidige funksjoner for patologi- og mikrobiologilaboratorier blir vurdert samtidig som utfordringene gjør det nødvendig å definere nye krav til kvaliteten på laboratoriene.

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.

Innledning

Det er i dag kjent at årsaken til livmorhalskreft er infeksjon med humant papillomavirus (heretter 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 vedvarende infeksjon med høyrisiko 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 det tidspunktet en kvinne blir smittet med hrHPV til kreft utvikles tar det vanligvis 10-15 år (Moscicki *et al*, 2012). Celleforandringer betegnes som forandringer i livmorhalsslimhinnen, såkalte dysplastiske forandringer eller cervical intraepitelial neoplasia grad 1, 2 og 3 (CIN 1, 2 og 3). 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.

Primærscreening mot livmorhalskreft kan gjøres enten ved bruk av celleprøve eller hrHPV-testing. Ved celleprøve leter man etter celleforandringer som kan indikere alvorlige forstadier til kreft. Denne metoden har høy spesifisitet for at en høygradig lesjon er til stede, det vil si at de aller fleste kvinner uten CIN2+ har negativ cytologi. Den

har derimot lav sensitivitet for påvisning av CIN2+ i livmorhalsen (Cuzick *et al*, 2006). En annen ulempe med celleprøve 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 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 mange lesjoner behandles unødig. Det har hittil ikke vært mulig å skille mellom de celleforandringene som går i spontan regress og de som vil føre til kreft. Det er imidlertid nylig påvist flere variabler som kan skille mellom de med høy og lav tendens til spontan tilbakegang (Munk, 2012).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

I Norge fikk vi et nasjonalt cervixscreeningprogram i 1995 etter flere år med usystematisk screening. Screeningprogrammet fikk navnet Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Programmet), og Kreftregisteret ved seksjon for Masseundersøkelsen ble ansvarlig for daglig drift av Programmet. Programmet er i dag et samarbeid mellom Helse – og omsorgsdepartementet (heretter HOD), Helsedirektoratet (heretter Hdir), landets patologi- og mikrobiologiavdelinger, landets prøvetakende leger og Kreftregisteret.

Programmet er organisert som et frivillig tilbud til kvinner i alderen 25 - 69 år. Det året kvinner fyller 25 år mottas en invitasjon om deltakelse i Programmet fra Kreftregisteret ved Masseundersøkelsen. Kvinnen kan reservere seg mot dette og mot å motta informasjon om Programmet fra Kreftregisteret. Kvinner som ikke reserverer seg deltar i Programmet ved å bestille time hos sin lege eller gynekolog for å ta celleprøve fra livmorhalsen (cervix). Programmet legger opp til at kvinnen selv må ta initiativ til å ta celleprøven fra livmorhalsen hvert 3. år samt møte opp i henhold til gitte anbefalinger. Kreftregisteret sender påminnelse til kvinner som ikke har tatt en celleprøve hvert 3. år eller som ikke har fulgt anbefalingene som ligger i Programmet. Første og andre påminnelse for manglende oppmøte sendes etter henholdsvis fire og fem år.

Programmet mottar rapportering fra alle landets patologiavdelinger for sentral registrering av data i Kreftregisteret.

Laboratorieuavhengige faktorer av betydning for effekten av screeningsprogrammet

I mange år har oppmøtefrekvensen til Programmet ligget på rundt 80 % etter to påminnelser (etter 5 år). Årsrapport 2009-2011 fra Kreftregisteret viser imidlertid at oppmøtet blant kvinner i alderen 25-29 år er nede i 62 %. Samtidig øker livmorhalskreftandelen hos kvinner yngre enn 40 år. Dette gir grunn til bekymring. Vi vet at nærmere 50 % av nyoppdagete tilfeller av livmorhalskreft skyldes svikt i oppfølgingen. Eksempelvis er 25 % av alle høygradige celleforandringer ikke fulgt opp

etter 12 mnd, og det er et underforbruk av HPV-tester på rundt 30 % med dagens algoritme. Tiltak for å øke oppmøtet til screening og sørge for god oppfølging er avgjørende for et vellykket program. Kunnskap fra norske forhold om årsak til svikt i oppmøte og oppfølging er mangelfull. Målrettede tiltak mot grupper av kvinner, deriblant hjemmetest, gratis prøvetaking, invitasjon med tidspunkt, enkel ombooking og prøvetaking hos dedikerte kvinnelige jordmødre/sykepleiere er grep som bør vurderes for å sikre at kvinner møter til screening og får den oppfølging de skal ha. Gruppe Fremtid anbefaler at det igangsettes kampanjer og tiltak for å bedre oppmøtefrekvensen.

Tiltak for å øke oppmøte i Programmet

Det bør vurderes å ta i bruk nye modeller for selve prøvetakingen. Dette fordi enkelte kvinner ikke ønsker å gå til sin fastlege for å få tatt celleprøver. Gruppe Fremtid foreslår derfor at screeningprøvene kan tas hos en annen allmennlege, evt. på helsestasjonene av lege eller jordmor/helsesøster. Lokale forhold vil avgjøre hva som er mest hensiktsmessig.

I dag tas en del screeningprøver hos gynekolog istedenfor hos fastlege. Det kan diskuteres om dette er riktig bruk av gynekologenes tid. Et annet alternativ for de som ikke møter til screening er å tilby hjemme-test. Dette innebærer at kvinnen får tilsendt et «kit» med en hjemme-test for HPV sammen med informasjon om bruk. Prøven sendes med post til respektive laboratorier. Denne metoden er under utprøving i regi av Kreftregisteret, og krever at det tas HPV-test og ikke cytologi. En uheldig konsekvens med dette er at et slikt tilbud kan medføre at færre kvinner oppsøker fastlege for å få tatt en screeningstest.

Andre tiltak for å øke oppmøtet kan være et invitasjonsbasert program med innkalling til prøvetaking fra enten Masseundersøkelsen eller direkte henvendelse fra fastlege med invitasjon til konsultasjon for å få tatt en ny celleprøve.

Oppmøte/oppfølging etter positiv prøve

Dagens praksis med henvisning til avtalespesialist eller poliklinikk ved sykehus etter positive prøvesvar fungerer i varierende grad. Av kvinner med høygradige celleforandringer blir 25 % ikke utredet hos gynekolog i løpet av 12 mnd. Tall fra Kreftregisteret viser at manglende oppfølging hos gynekolog skyldes glipp i innkallingsrutinene i 30 % av tilfellene (Kreftregisteret, 2012). Etter puringer fra Kreftregisteret sikres likevel god informasjon med lav risiko for kreftutvikling. Det er i enkelte områder behov for flere avtalespesialister i gynekologi for å følge opp diagnostikk og behandling. Svartiden ved utredning med histologi er flere steder lang pga. bemanningssituasjonen i laboratoriene.

Kolposkopi

For å sikre kvalitet i utredning og behandling anbefales at det i forbindelse med revisjon av spesialistutdanningen i gynekologi innføres obligatorisk kurs i kolposkopi med kursprøve på "preparat". Dette er også relevant for obligatorisk etterutdanning i spesialiteten.

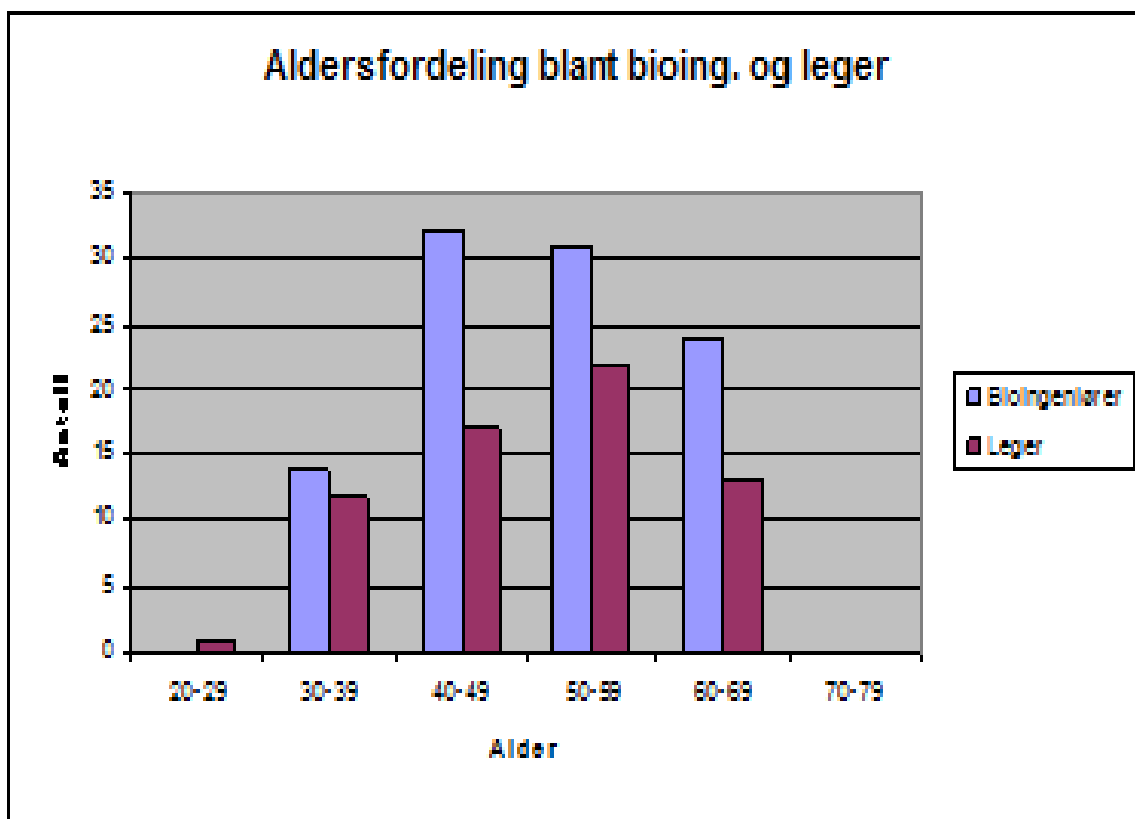
Spørreundersøkelse blant landets laboratorier

Spørreundersøkelse 2013

I 2010 utførte Hdir en spørreundersøkelse for å få oversikt over praksis med analyse av celleprøver og HPV-test i sekundærskanning. Ny undersøkelse ble utført våren 2013:

- 14 av 17 cytologilaboratorier og ett laboratorium for molekylærpatologi besvarte undersøkelsen
- Blant bioingeniører som arbeider med celleprøve er 72 heltidsansatt og 29 deltidsansatt. Det er 65 leger som diagnostiserer celleprøver
- Fem av 14 cytologilaboratorier utfører HPV-testing selv, mens 9 cytologilaboratorier får analysert HPV-testene ved mikrobiologiske eller molekylærpatologiske laboratorier.
- Annet personell som utfører HPV-testing er kjemiingeniører, molekylærbiologer eller bioingeniører som ikke arbeider med cervix cytologi
- Kun 1-2 personer utfører HPV-testing på de fleste laboratorier

Figur 1: Aldersfordeling blant bioingeniører og leger:



- Svartid for celleprøve i 2012 varierte fra 2 dager til 22 dager med et gjennomsnitt på 8,8 dager
- Svartid for celleprøve med HPV-testsvar varierte i samme periode fra 9 til 30 dager med et gjennomsnitt på 17,8 dager
- Oppbevaring av prøver til HPV-test varierer fra 5 dager til 6 mnd i cellesuspensjon i romtemperatur eller kjøleskap. Ett laboratorium har spart cellesuspensjon i fryser uten tidsbegrensning, og 3 laboratorier oppbevarer ekstrahert DNA i fryser ett år eller lenger
- 10 laboratorier kan utføre HPV-genotyping. 4 av laboratoriene tester kun på genotypene 16 og 18
- Når det gjelder kvalitetssikring av celleprøve og HPV-testing og genotyping, deltar 6 laboratorier i EQUALIS gynekologisk cytologi, og 3 laboratorier i EQUALIS WHO HPV, 1 av disse deltar også på QCMD for HPV
- Ved oppfølging av kvinner med cytologisk diagnose ASC-US eller LSIL og negativ HPV-test benyttes nasjonal algoritme i stor grad, men noen laboratorier ber om ny prøve etter 6-12 mnd spesielt ved LSIL
- Ved oppfølging av kvinner med biopsitrende cytologi og negativ biopsi varierer oppfølgingen fra ingenting, til ny cytologi eller biopsi
- To laboratorier sender lokale purrebrev dersom unormale svar ikke er fulgt opp som anbefalt

I tillegg til denne spørreundersøkelsen ble følgende tall fra 2012 innhentet fra Kreftregisteret:

- I aldersgruppen 25-69 år var hyppigst forekommende cytologidiagnose ASC-US 3,18 % og LSIL i 0,96 % av innsendte prøver
- Det ble utført HPV-testing ved 10 laboratorier ¹
- I alt 11.300 tester ble utført, hvilket utgjør 2,8 % av det totale antall celleprøver
- 3 laboratorier benyttet Hybrid Capture II (Digene/Qiagen), som var den testen som var mest benyttet i forhold til antall analyser
- 2 laboratorier benyttet Prelect HPV proofer (Norchip)
- 3 laboratorier benyttet Amplicor (Roche) (utfaset i 2012)
- 6 laboratorier benyttet Cobas4800 (Roche)

Fremtidig organisering av laboratoriefunksjonen for cervixscreening

Kvalitetskrav til laboratorier som analyserer celleprøver

Arbeidsgruppen konkluderer med at fremtidens laboratorier må tilfredsstillende kvalitetskravene i Kreftregisterets Kvalitetsmanual i 2011 (Kreftregisteret, 2012). Videre må følgende ligge i bunn ved ethvert laboratorium i Norge: "European Guidelines for Quality Assurance of Cervical Cancer Screening. Second edition" (Arbyn *et*

¹ Noen laboratorier sluttet med HPV-testing i 2012, ett har startet opp igjen i 2013, og ett starter i år 2014

al, 2010), og "Kvalitetssikring i cervixscreening" ved Norsk Forening for Klinisk Cytologi fra 2012 som ytterligere beskriver nødvendige og kunnskapsbaserte krav til laboratorier som skal analysere ulike typer cervixprøver. http://legeforeningen.no/PageFiles/54039/Kvalitetssikring_i_cervixscreening.pdf

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 for mottak, analyse og besvarelser av prøvene. Laboratoriet må ha et lærende miljø med innarbeidede rutiner for tilbakemeldinger og etter- og videreutdanning.

Cytologisk diagnostikk

Kun offentlig godkjente/autoriserte bioingeniører kan ansettes i cytologilaboratorier for opplæring i primærscreening av celleprøver. Primærscreening er en delegert legeoppgave og omfatter systematisk mikroskopisk vurdering av celleprøve materiale. Celleprøver som vurderes som normale eller uegnede for diagnostikk godkjennes og signeres av spesialutdannet bioingeniør (cytologiscreener/cytodiagnostiker). Nyansatte bioingeniører må gjennomgå et strukturert opplæringsprogram i cytologi som omfatter veiledning, internundervisning og selvstudium. Hver bioingeniør skal screene minimum 1000 celleprøver med veiledning 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 "Videreutdanning i klinisk cytologi" (30 studiepoeng) i regi av Høgskolen i Sør-Trøndelag. Etter avsluttet videreutdanning skal bioingeniøren delta på oppdateringskurs i klinisk cytologi hvert 3. til 4. år (Kreftregisteret, 2012). For å opprettholde kompetansen i cytologi må bioingeniører screene minimum 3000 celleprøver pr. år.

Ved prøver hvor bioingeniør har registrert unormale funn i henhold til Bethesdaklassifikasjonen, har kvalifisert patolog 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 celleprøver fra avdelingens løpende diagnostikk, hvorav de selv har screenet minst 100. Etter gjennomført opplæringsprogram på ca. 6 måneder må kandidaten gjennomgå et obligatorisk kurs i eksfoliativ og annen cytologi. Dersom kandidaten skal drive med selvstendig diagnostikk i cytologi bør hun/han mikroskopere og diagnostisere ytterligere 1000 prøver (Kreftregisteret, 2012). Fra 1.1.2018 gjelder andre krav til antall diagnostisert celleprøver, med en overgangsfase fra juli 2013 (Helsedirektoratet, 2013)

For å opprettholde kompetansen i cytologi er kravet til patolog minimum 750 celleprøver pr. år. Patologiavdelinger som analyserer celleprøver 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, 2012) og for undervisning og opplæring av bioingeniører og leger i spesialisering (LIS).

Kvalitetssikring og histologisk diagnostikk

Alle som analyserer celleprøver forventes å delta i faglige kvalitetsaktiviteter som undervisning og konferering ved eget laboratorium, og i eventuelle eksterne kvalitetssikringsprogram. Korrelasjon mellom cytologi og histologi er vesentlig for læring innen begge fagområder og for gode anbefalinger for pasientoppfølging og kvalitet. De fleste kasus vil kunne klassifiseres, men særlig for CIN2 vil det histologisk være variasjon i bedømmingen mellom leger. Bruk av supplerende undersøkelser som immunhistokjemi blant annet med biomarkører som p16 og Ki-67 kan bidra i diagnostikken. Konsultasjon med kolleger, faggrupper og bevissthet om problemområder kan også være nyttig. Blindpreparater/audit av histologi har begrenset tradisjon i Norge, men kan være aktuelt.

Krav til HPV-tester brukt i sekundærscreening

Fra 2012 har HOD vedtatt endringer i forskriftene som regulerer takstrefusjon for bruk av HPV-tester som ledd i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Krav til HPV-tester er regulert via forskriftene: FOR 2007-12-19 nr 1761: Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak (poliklinikkforskriften), og i FOR 2003-06-27 nr 959: Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter.

Programmet fikk fra 1.1.12 status som en nasjonal retningslinje og de nye kravene -og forklaring til bruken av HPV-tester vises på Krefregisterets hjemmeside <http://krefregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/Helsepersonell/Flytdiagram/>. De to ovenfor nevnte forskriftene og takst 701k og takst 871 viser i dag til at refusjon av HPV-test bare kan kreves når kriteriene for HPV-testing i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft følges. Det er Helsedirektoratet i samarbeid med Krefregisteret som har ansvaret for kriteriene for bruk av HPV-test i dagens Program.

De nye kravene som stilles for å få refusjon ved bruk av HPV-test er at testen er tatt på kvinner i alderen 25 til 69 år. Testen må videre være CE-merket, må kunne påvise minst 12 høyrisiko HPV-typer, må være validert i randomiserte kliniske studier og i henhold til internasjonale anbefalinger, samt ha en sensitivitet og en spesifisitet som er minst like høy som HPV-testen Hybrid Capture II.

Det er pr dags dato fire HPV-tester som er vurdert av Nasjonalt referanselaboratorium for HPV på Akershus Universitetssykehus (AHUS) og som tilfredsstillende ytelseskravene:

- Digene Hybrid Capture II
- Amplicor HPV-test (utfaset i 2012)
- Cobas 4800 HPV
- Abbott RealTime High Risk HPV

Helsedirektoratet har siden 1.1.12 arbeidet for å få på plass et system for å kunne vurdere om nye HPV-tester kan benyttes i Programmet og dermed gis rett til refusjon. Direktoratet er i dialog med HOD for en snarlig løsning på dette.

Væskebasert cytologi (VBC)

VBC er en prøvetaknings- og 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 11 av 18 laboratorier. VBC utgjorde 30 % av prøvene i 2012. Det forventes at flere laboratorier vil starte med VBC i løpet av 2013. Den 1.7.2010 ble det innført refusjonstakst (705f) for VBC for offentlige laboratorier, og det forventes at flere laboratorier går over til denne metoden. Hensikten med væskebasert cytologi er å sikre jevn fiksering og dermed bedre kvaliteten på analyse materialet. Metoden er en forutsetning for ny screeningalgoritme med HPV som primær screening og celleprøve som triage.

Ved innføring av VBC bør det finnes et strukturert opplæringsprogram for bioingeniører og patologer som tidligere er opplært i vurdering av konvensjonell celleprøve. For bioingeniører gjelder opplæringen både bruk og vedlikehold av instrumenter, 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, mens videre opplæring bør omfatte felles vurdering i diskusjonsmikroskop, testkassett 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, 2012). Leger i spesialisering i patologi på sykehus der VBC er tatt i bruk lærer direkte opp med denne metoden og avdelingen bør bygge opp preparatsamling/referansekassett med VBC.

Innføring av HPV-test i primær screening - beskrivelse av ulike scenarier for HPV-testing

Store internasjonale randomiserte studier har vist at HPV-test brukt i primær screening har høyere sensitivitet for påvisning av CIN3+ enn celleprøvebasert screening ved samme screeningsintervall (Bulkmann *et al*, 2007; Kitchener *et al*, 2009; Kitchener *et al*, 2012; Leionen *et al*, 2009; Nauclear *et al*, 2009; Ronco *et al*, 2010). Langtidsoppfølging av HPV-negative kvinner tyder på at screeningsintervallene kan forlenges og nye europeiske retningslinjer utarbeides nå ved International Agency for Research on Cancer (IARC), som vil anbefale at DNA-basert HPV-testing benyttes i primær screening for kvinner over 35 år (anbefales ikke for kvinner under 30 års-alder), med cytologi som triage metode, og med screeningsintervaller på minst 5 år.

Hdir har nedsatt en tverrfaglig arbeidsgruppe som jobber med utarbeidelse av en protokoll for implementering av HPV-testing i primær screening. Protokollen vil gi mulighet for å kunne kontrollere at innføringen av et nytt helsetilbud har minst like god effekt for forebygging av kreft som det gamle systemet. Kalkyler viser at det også vil være betydelig billigere. Screeningsintervallet er foreslått øket fra 3 til 5 år ved

omleggingen fra cytologi til HPV-basert screening. Implementeringen i fire prøv fylker er planlagt å begynne i 2015.

Arbeidsgruppen (Gruppe II) har foreslått individuell randomisering av kvinnene i aldersgruppe 34-69 år til enten HPV-testing i primærscreening hvert femte år (ny metode) eller celleprøve hvert tredje år (som i dag) i fire prøv fylker. Implementeringen vil medføre muligheter til å tilpasse laboratoriekapasiteten i de fylkene det gjelder og forberede hele landet for omleggingen.

For vaksinerte kvinner vil HPV-basert screening være mest egnet som screeningmetode, ettersom andelen unormale celleprøver forventes å avta og andel negative celleprøver forventes å øke. Det vil likevel være viktig å opprettholde cytologikompetansen som ledd i triage for å kunne stille mer spesifikke cytologiske diagnoser/vurderinger.

Den forventede utvikling i det totale antall celleprøver og HPV-tester i Norge vil være avhengig av hvilke valg som gjøres med hensyn til screening og hvordan og når implementeringen av HPV-test i primærscreening blir gjennomført. Tallene i neste avsnitt baserer seg på flere ulike scenarier:

Scenarier

Scenario 1:

Cytologibasert screening hvert tredje år for kvinner i alderen 25-69 år, som i dag, også i et 15-års perspektiv med evt modifikasjoner av algoritmen (fra år 2013 til 2028 og til avslutningen av transisjonsfasen som vi skisserer nedenfor).

Scenario 2:

Implementering av HPV-test i primærscreening i fire fylker fra 2015, der 50 % av kvinnene i alderen 34-69 år vil få tilbud om HPV-test som primærscreening, frem til 2024 da HPV-test som primærscreening innføres i hele landet. Screeningstilbud til de vaksinerte gruppene er beskrevet nedenfor.

Scenario 2a:

Innføring av HPV-test i primærscreening i hele landet, tidligst i 2024. I dette scenarioet får alle 25-33 åringer tilbud om cytologi som primærscreening, uavhengig av deres vaksinasjonsstatus.

Scenario 2b:

Transisjonsperiode/innfasing av de **vaksinerte** fra år 2022 til 2027 ved HPV-test i primærscreening for kvinner i aldersgruppen 25-33, med 5 års screeningintervall. Uvaksinerte følger scenario 1 til de blir 33 år. Dette forutsetter kjennskap til vaksinasjonsstatus for den enkelte ved opplysning eller tilgang til oversikt.²

² Her har vi skissert en 5-årsalgoritme for de vaksinerte vs 3-årsalgoritme for de ikke-vaksinerte. I år 2022 til 2026 får 25-åringene som kommer inn i Programmet og som er vaksinerte tilbud om HPV-test (ca 75 % av alderskohorten), mens de ikke vaksinerte får tilbud om 3-årsscreening med cytologi frem til de er 34 år. Fra 2027 får både 25- og 30-åringene som er vaksinerte HPV-test. Det er også et ytterligere scenario i transisjonsperioden for potensielt vaksinerte, der en ikke skiller vaksinerte fra uvaksinerte og tilbyr alle HPV-test i primærscreening.

Scenario 3:

Den gradvise implementeringen i fire prøvetyper gjennomføres ikke. HPV-test i primærscreening implementeres i hele landet for kvinner over 34 år etter anbefaling fra europeiske retningslinjer, tentativt fra år 2016. Om screeningstilbudet til vaksinerte 25-åringene blir tilsvarende som for scenario 2b, vil reduksjon i antall celleprøver på landsbasis gjøres gjeldende allerede fra 2022³

Grunnlagsmateriale for å kunne vurdere behovet for cervixcytologisk diagnostikk i fremtiden

I Kvalitetsmanualen (Kreftregisteret, 2012) anses det som nødvendig i dagens situasjon 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. Ved omlegging til HPV-test i primærscreening i en eldre uvaksinert populasjon, forventes det at antall unormale celleprøver ikke synker, i alle fall ved første screeningsrunde. Fra år 2022, når de vaksinerte kvinnene kommer inn i Programmet, og frem til 2066, der alle kvinnene i Programmet har fått tilbud om HPV-vaksine, vil antall unormale celleprøver reduseres i populasjonen. Om vaksinen har forventet effekt vil dette få konsekvenser for kvalitetskrav til cytologisk diagnostikk. Bruk av biomarkører vil i fremtiden kunne bidra til å øke spesifisiteten i diagnostikken.

Det er estimert at ved HPV-basert screening i aldersgruppen 34 -69 år vil HPV-prevalensen være cirka 8 % (Naucler, 2009). I en norsk studie, ble det benyttet en spesielt sensitiv HPV-test (Amplicor, DNA HPV test fra Roche). Av 736 kvinner med normal cytologi i aldersgruppe 31-80 år (median alder 51 år) viste studien en HPV-prevalens på 8.3 % (Tropé *et al*, 2009).

I en norsk studie (Munk, 2012) er hrHPV-test positivitet (utenom HPV-typene 16 og 18) estimert å være opptil 15 % hos vaksinerte kvinner i alderen 25-33 år.

Gruppe Fremtid har laget et forslag til en enkel beregningsmodell med et estimat av forventet antall HPV-prøver, celleprøver og antall og andel cytologiske funn. Modellen er basert på befolkningsgrunnlag, fremmøte, screeningintervall og prevalens av HPV. Det presiseres at det hefter usikkerhet ved denne beregningsmodellen da grunnlagsdataene er usikre.

Tabell 1 og 2 viser befolkningsgrunnlaget brukt for utregningene for scenarioene, for HPV-test i primærscreening hos kvinner i alderen 34-69 i hele landet for årstall 2016 og 2024 og for vaksinerte/ikke-vaksinerte jenter i alder 25-33 mellom år 2022 og 2031. Videre er oppmøteprosent til Programmet hensyntatt (tabell 3).

³ I scenario 2b er det kun de vaksinerte 25-åringene som får et landsdekkende tilbud på HPV fra 2022, mens omlegging av screeningen i hele landet for andre aldersgrupper først inntreffer fra 2024.

Tabell 1

Befolkningstall

Fire prøvetylker Randomisert studie Cytologiprøve eller hr HPV- test fra 34 år	Gruppe A Primærscreening med cytologi, HPV- test som triage	Gruppe B Primærscreening med hr HPV-test, cytologi som triage
Aldersgruppe	25-33 år + 50 % av ♀ 34-69 år	50 % av ♀ 34 - 69 år
Antall kvinner 2015	87268 + 152895 = 240163	305789 x 0,5 = 152895
Antall kvinner 2024	99250 + 166230 = 265480	332460 x 0,5 = 166230

Hele landet Primærscreening med hrHPV- test fra 34 år	Gruppe A Primærscreening med cytologi, HPV- test som triage	Gruppe B Primærscreening med hr HPV-test, cytologi som triage
Aldersgruppe	25 - 33 år	34 - 69 år
Antall kvinner 2016	315800	1169980
Antall kvinner 2024	350435	1241987

Antall kvinner i hele landet, som har fått tilbud om vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet					
Periode	2022-2024	2025-2027	2028 -2030	2022 - 2026	2027 - 2031
Uvaksinerte (25 %)	264000	175000	84000		
Vaksinerte (75 %)				136000	276000

Kilde: Statistisk sentralbyrå (SSB) oktober 2013

Tabell 2:

Befolkningsgrunnlag vaksinerte(75 %)/uvaksinerte (25 %)

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

Periode	Beregning	Antall kvinner
2022 - 2024	25 % av 25 åringer + alle 28 og 31 åringer	264000*
2025 - 2027	25 % av 25 og 28 åringer + alle 31 åringer	175000*
2028 - 2030	25 % av alle 25, 28 og 31 åringer	84000*

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

Periode	Beregning	Antall kvinner
2022 - 2026	75 % av 25 åringer	136000*
2027 - 2031	75 % av 25- og 30 åringer	276000*

Kilde: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret – tall fra SSB april 2013

Tabell 3

Dekningsgrad

- Dekningsgrad beregnes ut fra befolkningsgrunnlaget og er andelen kvinner som har tatt minst en prøve innenfor 3, 4 og 5 år
- 3 år: - kvinnen tar selv kontakt med lege
4 og 5 år: Påminnelsesbrev etter hhv 3 år og 1 mnd og 4 år og 1 mnd

Dekningsgrad etter alder i dagens program

Aldersgruppe	3 år (2009-2011)	5 år (2007 - 2011)	Optimal
25 - 34 år	58 %	69 %	> 80 %
35 - 69 år	65 %	78 %	> 80 %

Kilde: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret, Årsrapport 2009-11

Funnprosent som forventes fra cytologi er vist i tabell 4, og baserer seg på dagens tall (ikke vaksinerte)

Tabell 4:

Realistisk dekningsgrad 80 %

Hovedmorfologi	25-69	25-34	35-69	Totalt	25-69	25-34	35-69
ASC-US	11 765	3 923	7 842	13 269	3,2	4,3	2,8
LSIL	3 539	1 687	1 852	4 406	1,0	1,9	0,7
ASC-H+	5 232	2 142	3 090	5 788	1,4	2,4	1,1
Totalt antall prøver	370 081	90 802	279 279	403 371			

For scenario 2 viser tabell 5 antall celleprøver i de fire prøvefylkene beregnet for årene 2015-2024, med ulik dekningsgrad, for de to gruppene (de som får cytologi i primærscreening og de som får HPV-test) for årene 2015-2024. Tabell 6 oppsummerer minimum det totale antall celleprøver i de 4 prøvefylkene med ulik dekningsgrad.

Tabell 5

**Scenario 2: HPV i primærscreening i fire prøvefylker
 Gradvis innføring 2015 - 2024**
**Gruppe A: Primærscreening med cytologi, hr HPV DNA-test som triage
 (25 – 33 år i 2015 og 2024 + 50 % av kvinnene i alderen 34-69 år i 2015 og 2024)**

Dekningsgrad	58 % 2015	80 % 2015	58 % 2024	80 % 2024
Antall cytologiske prøver: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (3år)}}$	46000*	64000*	51000*	71000*
Antall HPV-tester: Antall cytologiske prøver x 5 %**	2000*	3000*	3000*	4000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cyt. prøver x 7 %*****	3000*	4000*	4000*	5000*

**Gruppe B: Primærscreening med hr HPV DNA-test, cytologi som triage
 (50 % av kvinnene i alderen 34-69 år)**

Dekningsgrad	65 % 2015	80 % 2015	65 % 2024	80 % 2024
Antall HPV-tester: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (5 år)}}$	20000*	24000*	22000*	27000*
Antall cytologiske prøver: Antall HPV-tester x 8 % HPV pos****	2000*	2000*	2000*	2000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cytologiske prøver x 25 % (2 av 8 % HPV pos) *****	500	500	500	500

* Tall er avrundet til nærmeste 1000.

** Andel HPV-tester i dagens screeningprogram (25-69 år) utgjør 2,8 % (Spørreundersøkelse 2012) hvilket er et underforbruk, da andel ASC-US/LSIL er 4,2%. I aldersgruppen 25-34 år er andel ASC-US/LSIL 6,2 % (se tabell side 14). Det estimeres at andel HPV-tester vil bli 5 % pga innføring av reflekstesting.

*** Andel funn totalt i aldersgruppen 25-69 år er 5,8 % (KRG 2012). Estimerer andel funn totalt i aldersgruppen 25 – 34 år til ca. 9 % pga høyere andel ASC-US/LSIL.

**** Naucler 2009

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

***** Estimerer andel funn i aldersgruppen med 7 %

Tabell 6

Scenario 2: HPV i primærscreening i fire prøv fylker

Minimum antall cytologi- og HPV prøver, og antall og andel cytologiske funn pr. år ved en HPV-basert screening hos 50 % av kvinnene > 34 år i fire prøv fylker 2016 og 2024

Minimum dekningsgrad	Antall cytologiske prøver pr. år		Antall HPV-tester pr. år		Antall og andel cytologiske funn pr. år	
	2015	2024	2015	2024	2015	2024
Årstall						
Gruppe A primær cytologi: 25 – 33 år + 50 % 34-69 år	46000*	51000*	2000*	3000*	3000*	4000*
Gruppe B primær hrHPV: 50 % av kvinner 34 – 69 år	2000*	2000*	20000*	22000*	500	500
Gruppe A + B	48000*	53000*	22000*	25000*	4000* (8 %)	5000* (9 %)

Optimal Dekningsgrad > 80%	Antall cytologiske prøver pr. år		Antall HPV-tester pr. år		Antall og andel cytologiske funn pr. år	
	2015	2024	2015	2024	2015	2024
Årstall						
Gruppe A primær cytologi: 25 – 33 år + 50 % 34-69 år	64000*	71000*	3000*	4000*	4000*	5000*
Gruppe B primær hrHPV: 50 % av kvinner 34 – 69 år	2000*	2000*	24000*	27000*	500	500
Gruppe A + B	66000*	73000*	27000*	31000*	5000*(8 %)	6000* (8 %)

I **scenario 2a** er det forutsatt HPV-test i primærscreening i hele landet fra 2024 for 34-69, mens kvinnene 25-33 får celleprøvebasert screening uansett vaksinasjonsstatus. Som tabell 7 og 8 viser, vil det på landsbasis være ca 88 000 cytologi per år med dagens oppmøtetall (uten påminnelsesbrev), og med oppmøte over 80 %, vil det være 119 000.

Tabell 7

Scenario 2a: HPV i primærscreening i Norge 2024

Gruppe A (25 – 33 år i 2024):

Primærscreening med cytologi , hr HPV DNA-test som triage

Dekningsgrad	58 %	80 %
Antall cytologiske prøver: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (3\text{\AA}r)}}$	68000*	93000*
Antall HPV-tester: Antall cytologiske prøver x 5 %**	3000*	5000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cyt. prøver x 9 %***	6000*	8000*

Gruppe B (34 – 69 år i 2024):

Primærscreening med hr HPV DNA-test, cytologi som triage

Dekningsgrad	65 %	80 %
Antall HPV-tester: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (5\text{\AA}r)}}$	161000*	199000*
Antall cytologiske prøver: Antall HPV-tester x 8 % HPV pos****	13000*	16000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cytologiske prøver x 25 % (2 av 8 % HPV pos) *****	3000*	4000*

Tabell 8

Scenario 2a: HPV i primærscreening i Norge 2024

Minimum antall cytologi- og HPV prøver, og antall og andel cytologiske funn pr. år ved en HPV-basert screening av kvinner fra 34 år i Norge fra 2024

Minimum dekningsgrad	Antall cytologiske prøver pr. år	Antall HPV-tester pr. år	Antall og andel cytologiske funn pr. år
Gruppe A: 25 – 33 år 58 %	68000*	3000*	6000*
Gruppe B: 34 – 69 år 65 %	13000*	161000*	3000*
Gruppe A + B	81000*	164000*	9000* (11 %)

Optimal dekningsgrad	Antall cytologiske prøver pr. år	Antall HPV-tester pr. år	Antall og andel cytologiske funn pr. år
Gruppe A: 25 – 33 år 80 %	93000*	5000*	8000*
Gruppe B: 34 – 69 år 80 %	16000*	199000*	4000*
Gruppe A + B	109000*	204000*	12000* (11 %)

For scenario 2b forutsettes HPV-test i primærscreening for de vaksinerte (75 % av alderskohorten) når de kommer inn i Programmet, da med et 5-års intervall, mens de 25 % uvaksinerte kvinnene får celleprøvebasert screening med 3-års intervall.

Tabell 9 og 10 viser at det i alderen 25-34 vil bli gradvis mindre celleprøver fra 53000 til 21 000 med dagens oppmøteprosent (minst 72000 og 29000 respektivt med oppmøte over 80 %).

Tabell 9

Scenario 2b: HPV i primærscreening for vaksinerte kvinner, gradvis innføring i screeningprogrammet 2022 - 2031

Gruppe A: Primærscreening med cytologi, hr HPV DNA-test som triage (25 % uvaksinerte)

Dekningsgrad Periode	58 % 2022-2024	80 % 2022-2024	58 % 2025-2027	80 % 2025-2027	58 % 2028-2031	80 % 2028-2031
Antall cytologiske prøver pr. år: <u>Antall kvinner x dekningsgrad</u> screeningintervall (3år)	51000*	70000*	34000*	47000*	16000*	22000*
Antall HPV-tester: Antall cytologiske prøver x 5 %**	3000*	4000*	2000*	2000*	1000*	1000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cyt. prøver x 7 %*****	4000*	5000*	2000*	3000*	1000*	2000*

Gruppe B: Primærscreening med hr HPV DNA-test, cytologi som triage (75 % vaksinerte)

Dekningsgrad Periode	58 % 2022-2026	80 % 2022-2026	58 % 2027-2031	80 % 2027-2031
Antall HPV-tester pr. år: <u>Antall kvinner x dekningsgrad</u> screeningintervall (5 år)	16000*	22000*	32000*	44000*
Antall cytologiske prøver: Antall HPV-tester x 15 % HPV pos*****	2000*	3000*	5000*	7000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cyt. prøver x 7 %*****	140	210	350	490

Tabell 10

Scenario 2b: HPV i primærscreening for vaksinerte kvinner i transisjonsperioden 2022 - 2030

Utvikling av antall cytologiprøver, HPV prøver og cytologiske funn pr. år ved overgang til HPV-basert screening for de vaksinerte (75 %) i aldersgruppe 25 – 31 år

Minimum dekningsgrad (58 %)	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Antall cytologiske prøver (gruppe A+ B)	53000	53000	53000	36000	36000	39000	21000	21000	21000
Antall HPV – tester (gruppe A+ B)	19000	19000	19000	18000	18000	34000	33000	33000	33000
Antall cyt. prøver med funn (gruppe A+ B)	4000	4000	4000	2000	2000	2000	1000	1000	1000
Optimal dekningsgrad (80 %)	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Antall cytologiske prøver (gruppe A+ B)	73000	73000	73000	50000	50000	54000	29000	29000	29000
Antall HPV – tester (gruppe A+ B)	26000	26000	26000	24000	24000	46000	45000	45000	45000
Antall cyt. prøver med funn (gruppe A+ B)	5000	5000	5000	3000	3000	3000	2000	2000	2000

Dette betyr at det fra år 2024 på landsbasis kan være så lite som 65 000 celleprøver/år med dagens oppmøte, og ned mot 33 000 fra 2031⁴. Med oppmøte på 80 % blir tallene henholdsvis 87 000 fra 2024, og ca 45 000-50000 i 2031.

For scenario 3 vil en innføring av HPV-test i primærscreening fra år 2016 tidligst føre til en reduksjon fra dagens screening basert på celleprøver på ca 430 000 per år, ned til 80 000, som vist i tabell 11 og 12 med dagens oppmøte, og 108 000 med oppmøte på mist 80 %. Fra år 2022 vil det, ved tilbud om HPV-test til vaksinerte 25 åringer, bli tilsvarende lave tall som vist i scenario 2b fra 2024 (altså ca 66 000-87 000 fra år 2022, avhengig av oppmøte, og ned mot 35 000-50 000 fra år 2031).

Tabell 11

Scenario 3: HPV i primærscreening i Norge >2016

Gruppe A (25 – 33 år i 2016):

Primærscreening med cytologi, hr HPV DNA-test som triage

Dekningsgrad	58 %	80 %
Antall cytologiske prøver: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (3år)}}$	61000*	84000*
Antall HPV-tester: Antall cytologiske prøver x 5 %**	3000*	4000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cyt. prøver x 9 %***	5000*	8000*

Gruppe B (34 – 69 år i 2016):

Primærscreening med hr HPV DNA-test, cytologi som triage

Dekningsgrad	65 %	80 %
Antall HPV-tester: $\frac{\text{Antall kvinner} \times \text{dekningsgrad}}{\text{screeningintervall (5år)}}$	152000*	187000*
Antall cytologiske prøver: Antall HPV-tester x 8 % HPV pos****	12000*	15000*
Antall cytologiske prøver med funn: Antall cytologiske prøver x 25 % (2 av 8 % HPV pos) *****	3000*	4000*

⁴ Summerte minimale tall fra Gruppe B i tabell 8 (kvinner 34 -69 år) og tabell 10 (vaksinerte kvinner) (12000 + 53000 = 65 000) (12 000 + 21 000 = 33 000)

Tabell 12

Scenario 3: HPV i primærscreening i Norge 2016

Minimum antall cytologi- og HPV prøver, og antall og andel cytologiske funn pr. år ved en HPV-basert screening av kvinner fra 34 år i Norge fra 2016

Minimum dekningsgrad	Antall cytologiske prøver pr. år	Antall HPV-tester pr. år	Antall og andel cytologiske funn pr. år
Gruppe A: 25 – 33 år 58 %	61000*	3000*	5000*
Gruppe B: 34 – 69 år 65 %	12000*	152000*	3000*
Gruppe A + B	73000*	155000*	8000* (11 %)

Optimalt dekningsgrad	Antall cytologiske prøver pr. år	Antall HPV-tester pr. år	Antall og andel cytologiske funn pr. år
Gruppe A: 25 – 33 år 80 %	84000*	4000*	8000*
Gruppe B: 34 – 69 år 80 %	15000*	187000*	4000*
Gruppe A + B	99000*	191000*	12000* (12 %)

Konklusjon på de ulike scenarioene:

Ved implementering av HPV-test i primærscreening i 4 prøvefylker, vil det for perioden 2015-2024 bli reduksjon i det totale antall celleprøver kun i de 4 prøvefylkene. Fra 2024 kan det totale volumet av celleprøver i hele landet bli redusert til i underkant av 70 000/år med dagens oppmøteprosent (uten påminnelsesbrev) og ved tilbud om HPV-test i primærscreening for de vaksinerte yngre aldersgrupper.

Om HPV-testing i primærscreening innføres i hele landet samtidig, vil det på et tidligere tidspunkt bli en reduksjon til ca 80 000 – 100 000 celleprøver fra innføringen, avhengig av oppmøte.

Om HPV-test tilbys de yngre vaksinerte kvinnene, samt kvinner 34-69 år, vil det om mindre enn 20 år kunne bli en reduksjon av det totale antall celleprøver utført i screening til ca 40 000, altså 10 ganger færre prøver enn i dag, mens antall HPV-tester totalt blir på ca 180 000, mot dagens ca 11 500.

Muligheter for semi-automatisert screening og digital patologi

De store leverandørene av teknologi for VBC tilbyr muligheten for semi-automatisert screening. Uavhengig av hvilket system som velges er det vist at slike systemer reduserer behovet for screeningtid. Flere studier finner også at automatisert screening hvor det allerede eksisterer et velorganisert program minst har en sensitivitet og spesifisitet for å finne CIN2+ som tilsvarende manuell screening (Halford, 2010; Klug, 2012; Ikenberg 2011).

I dag finnes det teknologi som gjør det mulig å sende inn alle celleprøver til et par store laboratorier i Norge. Disse laboratoriene kan så foreta HPV-testing. Ved positiv test er det mulig å føre fram cytologisk materiale for semi-automatisertscreening, og til slutt overføre data til et lokalt laboratorium hvor positive cytologiske prøver blir vurdert mhp mulig dysplasi.

Som ledd i utviklingen av et fremtidig screeningprogram i Skottland ble det i perioden 2008-2009 gjennomført en randomisert studie for å vurdere bruk av semi-automatisert screening (Palmer, 2013). Denne studien viste at det i to regioner i Skottland lot seg gjøre å ha et sentralt laboratorium som tok i mot prøver fra mindre laboratorier, analyserte preparatene maskinelt for så å returnere prøvene for manuell oppfølging. Studien viste en økt produktivitet på gjennomsnittlig 60 % og uten tap av kvalitet. Andre studier har vist en produktivitetsøkning med tilsvarende system på mellom 70 og 100 %.

Semi-automatisert screening har også vist seg nyttig i den interne kvalitetskontrollen av cervixcytologisk virksomhet med signifikant flere påviste dysplastiske lesjoner ved hurtigscreening enn ved bruk av manuell teknikk (Heard, 2013).

Muligheten for computerassistert screening finnes i dag og vil kunne være et nyttig verktøy i organiseringen av fremtidig celleprøvescreening. Digital cytologi /histologi vil også kunne være nyttig ved sammenligning cytologi / histologi med hensyn til korrelasjon.

Foreløpig konklusjon

Summert effekt av de ovenfor nevnte forholdene er at vi i løpet av 10-20 år kan forvente en betydelig reduksjon i antallet cytologiske undersøkelser. Dette må følgelig ha effekt på antallet laboratorier som skal framføre og analysere celleprøver. Spørsmålet om hvilke laboratorier som skal utføre HPV-tester i fremtiden vil være nært knyttet til reduksjonen i celleprøver, men er ikke nødvendigvis avhengig av denne.

Transisjonsperioden frem til 2028

Hvis fremtidens praksis blir HPV-testing som primærscreening og cytologi som sekundærttest, vil dette medføre en sterk reduksjon i antall celleprøver. 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.

HPV-vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2009. Årsrapport for HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet 2011(Folkehelseinstituttet, 2012) viser at 71 % av alle jenter født i 1998 er vaksinert med tre doser. Det er også forventet delvis reduksjon i prevalens av HPV og celleforandringer blant ikke-vaksinerte kvinner i vaksinerte årskull på grunn av flokkbeskyttelse. Vaksinen som benyttes i Norge

beskytter mot HPV høyriskotypene 16 og 18 og lavrisikotypene 6 og 11. Når de HPV-vaksinerte når screeningalder vil dette med tiden sannsynligvis medføre en sterk men gradvis 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 av en mulig implementering med HPV som primærscreening vil komme i tilslutning til at HPV-vaksinerte når screeningalder. Prøvene fra disse kvinnene vil sannsynligvis inneholde færre høygradige funn i forhold til dagens situasjon. Mulig innføring av HPV-test i primærscreening i hele landet i 2024, vil medføre samme konsekvenser i hele screeningpopulasjonen. Dette vil i sin tur få konsekvenser for antall cervixprøver pr. laboratorium.

Hvem skal analysere cervixprøvene cytologisk i fremtiden?

Dagens kompetansekrav for bioingeniører som primærscreeener celleprøver 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 ca 12 % med en HPV-basert screening for kvinner > 34 år. Antall cytologiske prøver totalt for hele screeningspopulasjonen kan variere i gjennomsnitt fra 73 000 – 99 000 og antall HPV-tester fra 124 000 – 153 000 avhengig av oppmøte pr. år. Kontrollprøver og villscreeningsprøver er ikke medberegnet i denne beregningsmodellen

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 delegerte legeoppgaver og vurdere både celleprøvene fra aldersgruppe A (primærscreening cytologi) og aldersgruppe B (primærscreening med hrHPV-test). Alle celleprøvene med funn skal vises lege som må være spesialist i patologi, helst med spesialkompetanse innen cytologisk diagnostikk. Som før er det således patologene som har ansvar for å sette endelig diagnose og anbefale oppfølging på alle prøver med cytologiske funn.

Screening og diagnostikk

Undersøkelsen av en gitt celleprøve vil måtte ta utgangspunkt i om det dreier seg om primær cytologi eller triage (cytologi av HPV-test positiv prøve), ettersom tilnærmingen er forskjellig. For cytologisk primærundersøkelse er siktemålet en høy negativ prediktiv verdi (liten sannsynlighet for underliggende høygradig forandring, dvs at en normal prøve virkelig er normal), og en screener vil se på nesten bare normale prøver. Spørsmålet vil her være: Er det morfologiske avvik?

Ved cytologisk triage er siktemålet diagnostisk, for plassering av aktuelle prøve i en kategori/ diagnosegruppe, basert på morfologi. Denne gruppen har pga positiv HPV-test en klart forhøyet risiko for underliggende forandring. Spørsmålet vil her være: Hva er diagnosen?

Dersom man legger til kontrollprøver og villscreeningsprøver betyr det at antall celleprøver 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. Etter hvert som de vaksinerte kvinnene når screeningalder må en imidlertid være klar over at andel funn gradvis vil reduseres.

Patologer som har det endelige ansvaret for diagnostikken skal i dag se på minimum 750 celleprøver pr år for å opprettholde nødvendig kompetanse. Endring av screeningprogrammet til HPV-basert screening vil ikke påvirke dette antallet. Derimot vil en betydelig reduksjon i totale antall celleprøver og eventuell omstrukturering av laboratoriekapasitet utgjøre en utfordring for leger i spesialisering (LIS) med tanke på nødvendig volum som kreves for godkjenning av spesialiteten. Man kan tenke seg at krav til antall celleprøver for å bli spesialist vil endres ytterligere, men her bør en følge med på utviklingen internasjonalt, særlig i Europa.

Hvilke laboratorier skal opprettholdes i fremtiden?

Hvilke faktorer foreligger som vil føre til et mindre antall laboratorier

1. Ved en gradvis reduksjon i antallet celleprøver til $\frac{1}{4}$ vil det etter hvert være tilstrekkelig med 4-5 laboratorier knyttet til universitetssykehus, som samtidig håndterer all HPV-testing i screening. Dette er viktig med tanke på å opprettholde kompetansen
2. Mulighet for effektivisering/kvalitetssikring av screening med bruk av semi-automatisert teknologi.
3. Digitaliserte celleprøver med funn kan returneres elektronisk til "lokal" patologiavdeling

Gjeldende kvalitetskrav til screeningprogrammet, 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 (sender Klokkestua og OUS)

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* (sender Molde)#

*= HPV-testing

#= færre enn 15 000 prøver i 2012

Endring av screeningalgoritmen vil sannsynligvis nødvendiggjøre sentralisering 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.

I første omgang vil kravene til antall celleprøver pr bioingeniør for å opprettholde kompetansen 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 celleprøver i en overgangsperiode reduseres tilsvarende (fra 3000 til 1500 prøver hvert år). Når den vaksinerte kohorten når screeningalder vil dette trolig endres. Minimumskravet til laboratorier for å kunne opprettholde kompetansen bør fortsatt ligge på 15 000 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).

Utrede hvor HPV-testene skal analyseres, hvor de skal oppbevares og hvor lenge

Det viktigste kravet til laboratorier som skal få ansvar for HPV-analyser er tilstrekkelig molekylærbiologisk kompetanse. Det er ikke tilstrekkelig bare å 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.

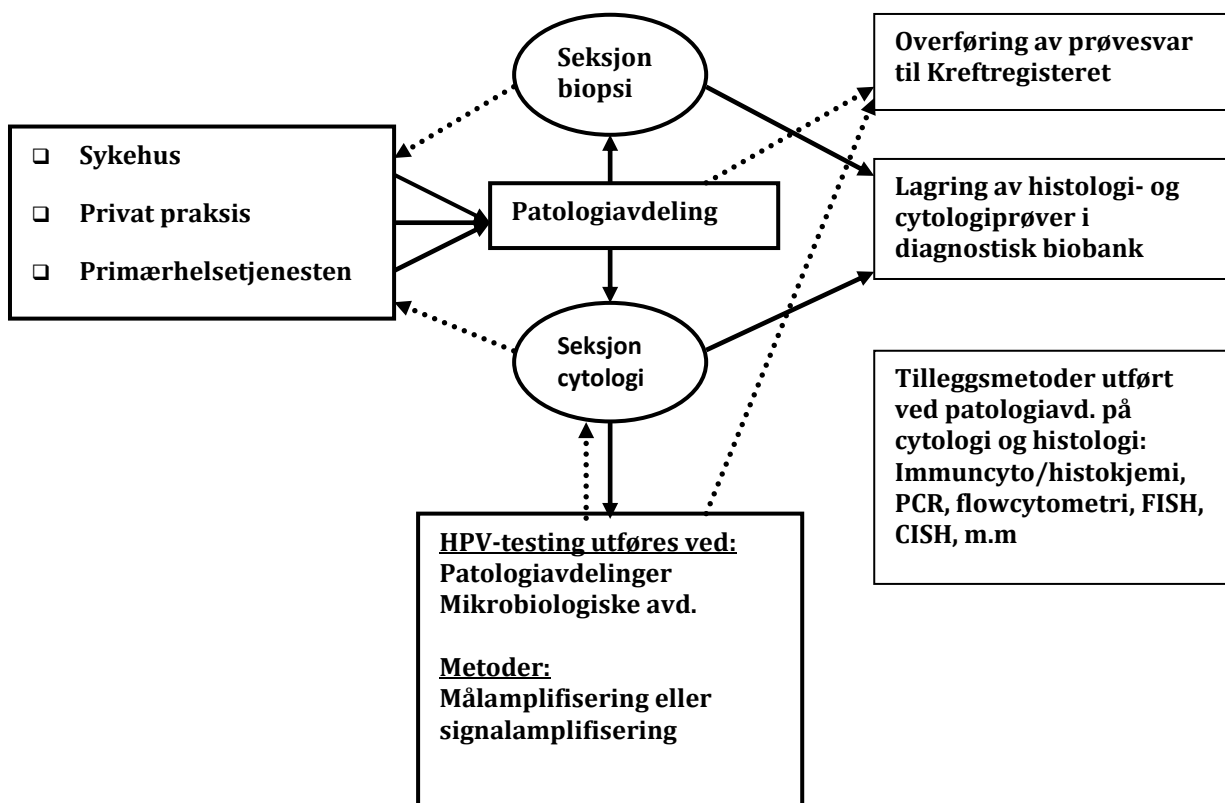
Samarbeid med Nasjonalt Referanselaboratorium (tildelt AHUS) er også en viktig forutsetning. Dette laboratoriet skal ha som spesiell oppgave å samordne kvalitetsstudier for de andre laboratoriene og også samordne med tilsvarende studier i utlandet. Samarbeid med WHO's referanselaboratorium er spesielt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

Hvordan bør prøveflyten gå?

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

Oversikt over dagens prøveflyt for cytologi-, histologi- og HPV-test prøver

(prøver = heltrukken pil, prøvesvar = stiplet pil)



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

Alternativt kan man se for seg at prøver sendes inn til Universitetssykehusene eller til fire-fem store laboratorier som fordeler svarene ut til lokale laboratorier for videre oppfølging, slik det er skissert over.

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

Krav til HPV-test i primærscreening

HPV-tester har høyere sensitivitet for påvisning av CIN2+ enn celleprøver, 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 overbehandling. Årsaken til dette er at både CIN2 og CIN3 lesjoner kan regredere spontant og mer vanlig ved CIN2 enn ved CIN3. 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 antall hrHPV-typer vil denne testen selekttere utvalget av kvinner mot krefttyper som testen ikke kan påvise.

Gruppe IIs forslag om å innføre HPV-test i primærscreening i 4 fylker fra 2015

Bakgrunnen til Gruppe IIs forslag om implementering av HPV-test i primærscreening i fire fylker er basert på europeiske, randomiserte studier, som viser at HPV-testing har høyere sensitivitet og tilnærmet samme spesifisitet som cytologi for kvinner over 35 år (Bulkman *et al*, 2007; Kitchener *et al*, 2009; Leinonen *et al*, 2009; Naucler *et al*, 2009; Ronco *et al*, 2010). Studiene tilsier at HPV-test brukt i primærscreening vil påvise flere CIN2+ enn cytologisk celleprøve i primærscreening. Studien viser også at screeningsintervallene for HPV-negative kvinner kan forlenges i betydelig grad, og 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 noe økt risiko for senaborter og premature fødsler. Ved å øke screeningintervallet fra tre år til fem år vil en del CIN2 forsvinne før neste screeningrunde. HPV-test i primærscreening anbefales i den nye europeiske kvalitetsmanualen som et alternativ til primærscreening med cytologi (IARC 2008).

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

1. Den aktuelle test skal ha en klinisk sensitivitet på minst 90 % sammenliknet med HC2 (Hybride Capture 2) 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 reproduserbarhet ("lower confidence agreement") på minst 87 %.

Dersom vi i Norge skal følge disse forslagene vil et mindre utvalg av HPV-tester være aktuelle å bruke i primærscreening. Flere av disse validerte testene tilbyr subtyping. Dette kan få betydning for den videre oppfølging (valg av oppfølgingsalgoritme) av de kvinner som er i risikogruppen (smittet av hrHPV).

Triage ved HPV-test i primærscreening

Cytologitriage

HPV-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk for påvisning av CIN2+ enn cytologi, og det vil derfor være behov for å sortere (triage) blant HPV-positive kvinner mellom de som uten opphold bør få tilbud om kolposkopi/biopsi, og de som blir anbefalt ny test etter en viss tid (1 år). I de store randomiserte kliniske studier som har vurdert bruk av HPV i primærscreening, er cytologi brukt som triage metode (Bulkman *et al*, 2007; Kitchener *et al*, 2009; Leinonen *et al*, 2009; Naucner *et al*, 2007; Ronco *et al*, 2010), der kvinnene med ASCUS+ anbefales kolposkopi/biopsi, mens kvinnene med normale cytologifunn anbefales ny prøve etter 6 mnd eller 1 år. Cytologi vil således være et egnet, godt karakterisert triagemetode for HPV-positive kvinner.

Screeningalgoritmen skal sørge for en adekvat risikostratifisering slik at kvinner med lav risiko for høygradige forstadier og livmorhalskreft unngår unødvendig oppfølging, og kvinner med høy risiko får den utredning de trenger så fort som mulig. Vi vet at de som er HPV-DNA positive i primærscreeningstesten ikke har en tilstrekkelig høy risiko for behandlingstrengende forstadier eller kreft (under 10 %), men må risikostratifiseres med triage-tester. Det mest praktiske er å bruke cytologi som triagemetode, spesielt om det kan bli gjort på samme prøve som HPV-testen (refleks-testing). Cytologi er en diagnostisk test, som gir anvisning om graden av forandring, ASCUS, LSIL, HSIL etc. Hvis høygradige forandringer blir oppdaget, går kvinnen direkte til kolposkopi/biopsi. Hvis hun ikke har det, blir hun kalt tilbake om et år for HPV/cytologi kontroll.

Andre triageprinsipper

Man kan også tenke seg at andre testprinsipper kan brukes for å øke spesifisiteten for påvisning av CIN2+. Alternative prinsipper ved persisterende HPV-infeksjoner som kan vurderes er subtyping mot HPV-type 16 og 18 (og eventuelt noen flere), uttrykk av p16 / Ki67 på cytologiske prøver, amplifikasjon av 3q26, påvisning av E6/E7-mRNA i

onkogene HPV-typer. Testprinsippene nevnt i dette avsnittet vil alle kunne øke spesifisiteten for påvisning av CIN2+, men de har alle samtidig noe lavere negativ prediktiv verdi. Kvinner med positiv HPV-test, lavgradig cytologi og negativ biomarkør kan følges opp med ny cytologi og ny HPV-test etter 12 måneder.

Samlet forventes en primærscreeningrunde med en av de foreslåtte algoritmene å sende ca 3 % av populasjonen til kolposkopi med en forventet positiv prediktiv verdi for histologisk verifisert CIN3+ på 16 %.

Tekniske krav til HPV-tester

Det forventes at flere HPV-tester blir vurdert som gode nok for bruk i Programmet i nær fremtid. Det er viktig at en test både er analytisk (teknisk) og klinisk validert med akseptabel reproduserbarhet med klinisk akseptabel sensitivitet, spesifisitet og 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 til stede; for stor analytisk sensitivitet, dvs. at nedre terskelverdi for antall virale kopier er for lavt, vil kunne medføre uønsket overbehandling (Stoler *et al*, 2007).

Laboratoriene som utfører HPV-testing må bruke tester med evidens for trygg bruk i valgte algoritme. For eksempel, ved bruk av HPV-test i primærscreening, vil en nasjonal algoritme måtte bygge på tilgjengelig evidens, som per i dag beror på tester med egenskaper tilsvarende HC 2, og som da vil gjelde for DNA-tester som har en sensitivitet og spesifisitet for CIN2+ som ligger tett opp til HC2. Enhver endring i testprinsipp og -egenskaper kan ha betydning for design av algoritme, spesielt for screeningsintervall.

Laboratoriene som utfører HPV-testing bør ha molekylærbiologisk kompetanse, og analysen bør utføres akkreditert. Laboratorier som utfører HPV-testing skal delta årlig i en ringtest, for å få bekreftet at de oppnår minstekrav til påvisning. Slike HPV ringtester er kommersielt tilgjengelige for DNA-tester (f. eks QCMD). Alternativt, eller som supplement, vil også det Nasjonale HPV-referanselaboratoriet kunne tilby slike proficiency testpaneler ved behov.

Utredning av biobankproblematikken ved HPV som primærscreening

Trengs det en forskningsbiobank?

Biobankloven fra 2003, endret i 2008, regulerer innsamling, oppbevaring, behandling og destruksjon av humant biologisk materiale og opplysninger utledet av dette (Behandlingsbiobankloven, 2008). 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.

Lagring av prøver

For lagring av prøver må en skille mellom forskjellige typer biobanker, for aktuelle problemstillinger vil det dreie seg om en diagnostisk biobank og en forskningsbiobank.

Alt innsendt materiale til en patologiavdeling lagres i en diagnostisk biobank. Overgang til væskebasert cervixscreening innebærer væskeholdige beholdere som brukes til VBC og HPV-testing, og inneholder celler i suspensjon. Dette innebærer at lagring av det innsendte materialet er mer plasskrevende enn vanlig utstryk, og stiller større krav til lagringskapasitet. Lagringstiden ved bruk til cytologisk utstryk er tre uker, etter dette forringes den morfologiske kvaliteten på cellene. Ved bruk til HPV-testing er lagringstiden lengre. Lagringskapasiteten vil også kunne være bestemmende for hvor lenge materialet skal lagres. Dersom materialet kan bearbeides ved f.eks. nedfrysing i egnet medium eller ved DNA ekstraksjon, vil både holdbarheten og lagringskapasiteten øke. Nukleinsyre fra prøvene som testes for HPV kan ved automatiserte plattformer lagres i 96-mikrotiterbrett, noe som ikke er veldig plasskrevende og vil egne seg til biobanking. Det vil også kunne være aktuelt å lage uttrykspreparater av alle prøver, uavhengig av HPV-testsvar, til langtidslagring for kvalitetskontroll i programmet. Alternativt vil en kunne omfordele en del av den celleholdige væsken til VBC til langtidslagring ved - 20 °C. Et to-trinns lagringssystem er nylig blitt validert i Sverige (Pervkvist *et al*, 2013), der sluttvolumet som lagres er på 300 µl. Slike prøver vil være egnet både for retesting med molekylærmetoder, samt cytologisk diagnostikk. Det er anslått at ca. 10 % av alle innsendte prøver er HPV-positive, og det er spesielt disse som er aktuelle for langtidslagring. Optimal lagringsmetode vil variere mellom laboratoriene avhengig av fasiliteter og utstyr. (Perskvist *et al*, 2013)

Prøvebeholderne som brukes i dag inneholder 20 ml væske. Avhengig av cellemengde vil vanligvis fra 1-3 ml anvendes til cytologisk preparat. Ved innføring av HPV som primærscreening vil materialet først bli brukt til HPV-testing, ved positivt resultat vil det bli laget utstrykspreparat fra restmaterialet. Disse prepearatene vil bli lagret på samme måte som tidligere. I forbindelse med at HOD ønsker overvåking av HPV-vaksinens effekt er det aktuelt å endre på MSIS-forskriftene. I høringsnotat fra HOD av 3. september 2013 er det forslag om etablering av biobank for vaksinerte. En koordinering av biobankinitiativ for å monitorere samlet HPV-status i Norge vil være av stor verdi.

Prosessering og lagring av væskebaserte gynekologiske prøver i kliniske biobanker bør organiseres gjennom Biobank Norge (www.bbmri.no). Det vil kunne utarbeides nasjonale retningslinjer for prøvehåndtering og lagring, på lik linje med arbeidet som er satt i gang i Sverige (Perskvist *et al*, 2013). Å kunne knytte en slik biobank opp mot Kreftregisteret vil gi mulighet til å utføre store populasjonsbaserte studier.

Ved ønske om forskning på materialet må det søkes til de regionale 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.

§ 28. *Adgang til bruk av biologisk materiale som er innsamlet i helse- og omsorgstjenesten til forskning.*

”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 ivaretatt. 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 om reservasjon, Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger).

Reservasjon

Prøvesvar som innsendes til Kreftregisteret kan i henhold til Helseregisterloven brukes til forskning. Dersom selve prøvematerialet skal brukes til forskning må kvinnen på forhånd ha blitt informert og fått anledning til å reservere seg. Det må foreligge informasjon om hvordan hun kan 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-epidemien og forekomst av cervixcancer. Dette er vesentlig med tanke på kvalitetssikring så vel som forskning. Dette må synliggjøres for pasienten på remissen.

Samlet vurdering

2009 ble HPV-vaksinen innført i barnevaksinasjonsprogrammet som et frivillig og gratis vaksinetilbud til 12-årige jenter. De vaksinerte jentene vil nå screeningalder i år 2022. Forekomsten av HPV-infeksjon og celleforandringer i den kvinnelige delen av befolkningen vil derfor gradvis bli redusert. Samtidig er innføring av væskebasert cytologi etablert ved et flertall av landets patologilaboratorier hvilket muliggjør samtidig HPV-testing. Fra 2015 vil primærscreening med HPV-test sannsynligvis bli innført i fire prøvefylker og trolig i resten av landet etter avsluttet prøveperiode. Alle disse tiltak vil medføre en betydelig reduksjon av antall celleprøver, stipulert til ca. en fjerdedel av dagens prøveantall innen år 2024. Når den vaksinerte kohorten når screeningalder i 2022, vil det etter all sannsynlighet bli en ytterligere reduksjon av prøvetallet til ca 40 000 (en tidel av dagens antall). Bemanningen på laboratoriene som analyserer

screeningprøvene er tilpasset dagens prøvetall. Med en drastisk reduksjon av prøvetallet vil det bli behov for en betydelig nedtrapping av screeningvirksomheten. For å opprettholde kompetansen og prøvevolum vil dette medføre at antall cytologilaboratorier som analyserer prøvene mer enn halveres. Samtidig vil antall HPV-tester sannsynligvis øke betydelig (10-20 doubles). Dette vil medføre behov for styrking av molekylærbiologisk kompetanse i patologilaboratoriene. Bioingeniører som i dag analyserer celleprøver vil kunne omskoleres til å utføre HPV-analyser.

Det vil etter hvert og sannsynligvis innen de neste 10 årene kun være behov for fire til fem laboratorier på landsbasis. Det er nærliggende å anta at de sykehuslaboratoriene som i dag har et stort prøvevolum vil være de som i fremtiden vil kunne opprettholde kompetanse i cytologisk diagnostikk, og det er naturlig at denne virksomheten i hovedsak er tilknyttet universitetssykehusene. I Osloregionen er mye av den cervixcytologiske diagnostikken utfaset fra universitetssykehusene, slik at her må dette vurderes særskilt. Patologiavdelinger som analyserer celleprøver bør ha et minimum på 15 000 prøver for å ha tilstrekkelig materiale slik at bioingeniører og leger er eksponert for et større spekter av morfologiske funn. Bioingeniører vil i forhold til dagens krav på 3000 prøver i første omgang kunne senke antallet på grunn av flere funn. Antall prøver pr. patolog vil forbli uendret. Antall prøver pr. laboratorium har også betydning for opplæring av bioingeniører og spesialistutdanning av leger.

Det er hensiktsmessig at HPV-testresultatet og cytologibesvarelsen vurderes samlet og lagres i samme datasystem. DNA-materialet fra HPV testene bør lagres i minimum 10 år, både med tanke på kvalitetssikring så vel som forskning. Det er også en fordel at celleprøver kan vurderes i henhold til histopatologisk diagnose. Biopsisvaret representerer en nødvendig og nyttig tilbakemelding til screener. Ved nedfasing av de mindre laboratoriene kan denne virksomheten bli problematisk og det bør innarbeides muligheter for samarbeid mellom sykehusene slik at sammenlikning mellom de to metodene er mulig selv om svarene befinner seg på to forskjellige sykehus.

Etter 2022 vil behovet for nedtrapping endres ytterligere, både på grunn av vaksinasjonsprogrammet, men også på grunn av muligheten for semiautomatiserte screeningsprosedyrer som etter all sannsynlighet vil bli innført i overskuelig fremtid. Dette fremtidsperspektivet vil kunne ha flere ringvirkninger. Noen steder kan det bli behov for flere avtalespesialister i gynekologi for å følge opp diagnostikk og behandling. For å sikre kvalitet i spesialistutdanningen av gynekologer anbefales innføring av obligatoriske kurs i kolposkopi. Bemanningssituasjonen i patologilaboratorier medfører flere steder lang svartid og bør ses på i forbindelse med funksjon og ressurser på laboratoriene.

Celleprøvene tas normalt hos fastlegen. Oppmøtefrekvensen er imidlertid varierende og andre muligheter må vurderes, f.eks. at prøven tas hos en annen fastlege, på helsestasjon av lege eller jordmor/helsesøster, evt. å tilby hjemme-HPV-test for de som ikke møter. Andre tiltak kan være invitasjonsbasert med direkte innkalling fra Masseundersøkelsen eller fastlege med invitasjon til konsultasjon for å få tatt en celleprøve.

Perspektivene er mange og kompliserte og vil få innvirkning på flere plan, ikke bare med tanke på nedtrapping av cervixcytologisk virksomhet på patologilaboratoriene og

oppbygging av molekylærbiologisk kompetanse, men også ringvirkninger innen almenpraksis, gynekologi og mikrobiologi.

Gruppe Fremtid anbefaler at Helseforetakene og de forskjellige patologi – og mikrobiologi-laboratoriene gjøres kjent med innholdet i denne rapporten.

Referanser

Arbyn, M, Anttila A, Jordan J, et al. (2010). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition—summary document. *Ann Oncol*, 21, 4488-58.

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

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. (2007). 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*, 370, 1764-72.

Cuzick J, Clavel C & Petry K. (2006). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*, 119, 1095-101.

Davies P, Bogdanovic-Guillon A, Grce M, et al. (2007). The future of cervical cancer prevention in Europe. *Coll Antropol*, 31(Suppl. 2), 11-6.

Folkehelseinstituttet. (2011). *Årsrapport for HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet 2009/2010*. Oslo, FHI. Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6263:0:25,6089&MainContent_6263=6496:0:25,6094&Content_6496=6259:106673::0:6184:1::0:0

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. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.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 nr 959. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20030627-0959.html>

Halford JA, Batty T, Boost T, et al. (2010). Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep imaging system for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol*, 38, 318-26.

Heard T, Chandra A, Culora G, et al. (2013). Use of the ThinPrep Imaging System for internal quality control of cervical cytology. *Cytopathology*, 24, 246-253.

Helsedirektoratet. (2013). *Patologi*. [nettside]. Oslo, Helsedirektoratet. [oppdatert 15. aug. 2013; lest 17. okt. 2013]. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/helsepersonell/spesialistgodkjenning/lege/Sider/patologi.aspx>

Ikenberg H. (2011) Computerassistierte Diagnostik in der Zervixzytologie. *Der Pathologe*, 32, 476-483.

International Agency for Research on Cancer. (2008). *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2nd. ed. Lyon, IARC.

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. (2009). HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 10, 672-82.

Kitchener HC, Denton K, Soldan K, et al. (2013). Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ*, 347, f4781

Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W, et al. (2012). A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J cancer*, 132, 2849-57.

Kreftregisteret. (2009). *Årsrapporten 2008. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft*. Oslo, Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: <http://kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/Helsepersonell/Arsrapport/>

Kreftregisteret. (2012). *Kvalitetsmanual Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning*. Oslo, Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: <http://kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/Helsepersonell/Arsrapport/>

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. (2009). Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*, 101, 1612-23.

Lov om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven). LOV 2003-02-21 nr 12. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.no/all/hl-20030221-012.html>

Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven). Lov-2001-05-18-24. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.no/all/nl-20010518-024.html>

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

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. (2009). Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*, 124, 516-20.

Munk ACD. (2012). *Molecular biomarkers, human papillomavirus-genotypes and clinical factors in regression prediction of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 – 3*. [Avhandling (ph.d.)]. Bergen, University of Bergen.

Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. (2009). Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 101, 88-99.

Norsk forening for klinisk cytology. Rapport 2012 Tilgjengelig

fra: http://legeforeningen.no/PageFiles/54039/Kvalitetssikring_i_cervixscreening.pdf

Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. (2012). Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*, 30(Suppl 5), F24-33.

Palmer TJ, Nicoll SM, McKean ME, et al. (2013). Prospective parallell randomized trial of the MultiCyte™ ThinPrep® imaging system: the Scottish experience. *Cytopathology*, 24, 235-45.

Perskvist N, Norman I, Eklund C, et al. (2013). The Swedish cervical cytology biobank: Sample handling and storage process. *Biopreserv Biobank*, 11, 19-24,

Reed W & Bjugn R. Gode biobanker for bedre helse. (2010). *Tidsskr Nor Legeforen*, 130, 1156-8.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. (2010). Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 249-57.

Stoler MH, Castle PE, Solomon D, et al. (2007). The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol*, 127, 335-7.

Tropé A, Sjoborg K, Eskild A, et al. (2009). Performance of human papillomavirus DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia. *J Clin Microbiol*, 47, 2458-64.