



Implementering av HPV-test i primærscreening

- *Anbefaling av videre screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde*
- *Refleksjoner rundt nasjonal implementering*

Denne rapporten er utarbeidet av:

*Birgit Engesæter, Mari Nygård og Ameli Tropé med innspill fra medlemmer av Faglig Panel
Oslo, juli 2017*



Innholdsfortegnelse

1. Innledning	5
2. Bakgrunn for implementering av primær HPV-test i Norge	5
2.1. HPV-test i primærscreening	5
2.2. Rammer for implementeringen	5
2.3. Randomisert innføring	6
2.4. Primær HPV-screening i andre land	6
2.5. Hovedmål for implementeringen	6
2.6. Delmål for implementeringen	6
2.7. Grupper som bistår implementeringen	8
2.8. Utvidelse av implementeringen til flere fylker	8
3. Mål for rapport	9
4. Erfaringer og prelimenære resultater	9
4.1. Kriterier for at test-resultat skal inngå i analysene	9
4.2. Antall prøver	9
4.3. Reservasjoner, oppmøte og dekningsgrad	10
4.4. Andel unormale prøvesvar	11
4.5. Oppfølging av unormale screeningprøver	12
4.6. Early concluding cohort	14
4.7. Screeningresultater for ECC	15
4.8. Deteksjon av CIN2+	15
4.9. Krefttilfeller	18
4.10. Kvalitetssikring	18
4.11. Kvinnens opplevelse av å bli HPV-testet	18
4.12. Erfaringer med HPV-screening ved laboratoriene	18
4.13. Erfaringer med HPV-screening ved gynekologisk poliklinikk	20
5. Refleksjoner rundt nasjonal utrulling	21
5.1. Sentrale resultatindikatorer	21
5.2. Tidsaspekt	22
5.3. Valg av HPV-laboratorier	22
5.4. Offentlig anbud	22
5.5. Randomisering og gradvis innføring	23
5.6. Optimalisering av algoritme	23
5.7. Screeninghistorikk, elektronisk melding og IT-løsninger	24
5.8. Kvalitetssikring	24
5.9. Biobanking av overskuddsceller	25
5.10. Informasjon om ny screeningtest	25
6. Anbefalinger	25
6.1. Anbefaling om videre screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde	25
6.2. Anbefaling vedrørende nasjonal implementering av primær HPV-test	26
7. Referanser	27

Forkortelser:

ACIS	- adenokarsinoma in situ
AGUS	- irregulært sylindrer/kjertelepitel 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
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 med forandringer ikke fastsatt betydning
Ca	- alle typer cancer
CIN	- cervical intraepithelial neoplasia
CIN2+	- høygradig dysplasia CIN2, CIN3, ACIS og cancer
CIN3+	- høygradig dysplasia CIN3, ACIS og cancer
ECC	- early concluding cohort
Hdir	- Helsedirektoratet
HPV	- humant papilloma virus
HSIL	- høygradig skvamøs intraepitel lesjon
HUS	- Haukeland universitetssykehus
KRG	- Kreftregisteret
LIS	- laboratorieinformasjonssystemet
LSIL	- lavgradig skvamøs intraepitel lesjon
NTNU	- Norges teknisk-naturfaglige universitet
OUS	- Oslo Universitetssykehus
PPV	- positiv prediktiv verdi
St.Olav	- St.Olavs Hospital, Universitetssykehus i Trondheim
SUS	- Stavanger universitetssykehus
UNN	- Universitetssykehuset Nord-Norge
QCMD	- quality control for molecular diagnostics

1. INNLEDNING

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 skulle innføres for halvparten av kvinnene i alderen 34-69 år i fylkene Rogaland, Hordaland, Sør- og Nord-Trøndelag fra 2015. Den resterende halvparten skulle fortsette med cytologisk evaluering av livmorhalsprøven med 3-års intervall. Helsedirektoratet overførte prosjektet til Kreftregisteret 01.02.14.

01.02.2018 er det tre år siden implementeringen startet og de første kvinnene med cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, er klare for en ny screeningrunde. Denne rapporten inneholder betraktninger og resultater som ligger til grunn for anbefaling om å fortsette cytologi screening som screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde inntil 01.01.2019. Videre reflekterer siste del av rapporten rundt en nasjonal implementering.

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

2.1. HPV-test i primærscreening

Omfattende vitenskapelige studier viser at HPV-test er et fullgodt eller foretrukket alternativ til cytologi som primærtest i screening mot livmorhalskreft for land med organisert screening. HPV-basert screening har 23-43 % høyere sensitivitet for forstadier til livmorhalskreft i forhold til cytologi-basert screening¹, og fanger opp kvinner med celleforandringer tidligere slik at screeningintervallet for kvinner som tester negativt kan forlenges². Ved HPV-basert screening skal HPV-positive kvinner følges opp med cytologi³. Randomiserte studier viser at HPV-basert screening vil kunne redusere forekomst av livmorhalskreft med opptil 60-70% i forhold til dagens cytologi-baserte screening⁴, og effekten står i rimelig forhold til kostnadene⁵. Ettersom den økte sensitiviteten vil lede til en oppgang i diagnostiske og terapeutiske intervensjoner i første runde, er det særlig viktig at HPV-basert screening kun implementeres i organiserte screeningprogram. Fortløpende monitorering, kvalitetssikring av 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).

Siden 2009 har en stor andel av 12 år gamle jenter blitt vaksinert mot HPV6, HPV11, HPV16 og HPV18. HPV6 og HPV11 er relatert til kjønnsvorter, mens HPV16 og HPV18 er assosiert med mer enn 70% av alle tilfeller av livmorhalskreft⁶. I 2022 fyller de første vaksinerte jentene 25 år og blir invitert til å delta i Livmorhalsprogrammet. Det er foreløpig ikke bestemt hvordan disse kvinnene skal screenes. Det er forventet en kraftig nedgang i antall høygradige celleforandringer relatert til HPV16/18, da disse celleforandringene utgjør rundt 50% av det totale antallet i en uvaksinert kohort⁶. HPV-test kan være et bedre alternativ enn cytologi, da redusert prevalens vil påvirke sensitiviteten til cytologi, siden screenerne sjeldnere vil se signifikante unormale cytologier.

2.2. Rammer for implementeringen

Bakgrunnen for implementeringen av primær HPV-test er gitt i en rapport utarbeidet av en arbeidsgruppe (Gruppe II) nedsatt av Helsedirektoratet i 2009⁷. Rapporten setter føringer for rammene rundt implementeringen, med unntak av varigheten og langtidsendepunktene som ble redusert fra 15 til 3 år av Helsedirektoratet etter at rapporten var ferdig. Følgende rammer er lagt for prosjektet:

HPV-test i primærscreening gjennomføres i fire fylker (Rogaland, Hordaland, Sør- og Nord-Trøndelag) fra 01.02.15 til 01.04.18. Målgruppen er kvinner i aldersgruppen 34-69 år bosatt i ett av de fire fylkene. Kvinner som er født på en partallsdag, tilbys primær HPV-test med et fem-års screeningintervall, mens

kvinner som er født på en oddetallsdag skal tilbys dagens screeningprogram med cytologisk analyse hvert tredje år. Innen 01.04.18 vil alle kvinner i målgruppen ha fått påminnelse om å ta screeningprøve eller tatt prøve på eget initiativ.

I de fire fylkene er det definert tre laboratorier som er involvert i implementeringen. Dette er laboratoriene på St.Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim (St.Olav), Haukeland universitetssykehus (HUS) og Stavanger universitetssykehus (SUS). Implementeringen gjennomføres under kontrollerte og randomiserte forhold, og evalueres på gitte indikatorer og endepunkter som beskrevet i prosjektmandatet.

2.3. Randomisert innføring

For å sikre at resultatene fra kliniske studier er gyldige i populasjonsbasert rutinedrift under norske forhold, ble HPV-screening innført randomisert i fire fylker ved allokering av HPV-test til halvparten av målgruppen som beskrevet over. Randomiseringen gjør det mulig å overvåke og evaluere konsekvensene av implementeringen kontinuerlig, både på individnivå, men også for logistikken og infrastrukturen rundt. Påvirkning av ytre faktorer, som for eksempel endrete seksualvaner med påfølgende økt HPV-forekomst og økning i andel forstadier, gjør evalueringen uten randomisering vanskelig. Videre kan forhold i laboratoriene, som for eksempel kontaminasjon, påvirke analysene. Randomisering gir muligheter for fortløpende overvåking av korttidsendepunkt som kan peke på uventede resultater og gir mulighet til justeringer i en tidlig fase av implementeringen.

Et annet og viktig aspekt ved randomisert innføring, er at den gir infrastrukturen tid til å tilpasse seg endringene. En overgang til primær HPV-test samtidig for en hel region kan skape store utfordringer for systemet. Ved kun å innføre HPV-testing for halvparten av kvinnene, har laboratoriene i prøvefylkene fått tid til å omstille seg til en hverdag med antatt færre cytologier og flere HPV-tester. Gynekologi og patologi tjenesten har omstilt seg til flere henvisninger, men har fått mer tid til å absorbere det økte antallet henvisninger ved at kun halvparten av kvinnene ble primær HPV-testet.

2.4. Primær HPV-screening i andre land

Implementering av HPV-test i primærscreening er i igangsatt, eller planlagt i nær fremtid, i mange land det er naturlig for Norge å sammenligne seg med. Tabell 1 gir en oversikt over status for aktuelle land, og viser variasjon i hvor langt implementeringen av primær HPV-test har kommet i de ulike screeningprogrammene. Listen over land er ikke fullstendig. Australia og Nederland er de landene som har kommet lengst, og vil implementere primær HPV-test nasjonalt i løpet av 2017.

2.5. Hovedmål for implementeringen

Hovedmålet er en robust implementering av HPV-basert screening under kontrollerte forhold for halvparten av kvinnene i aldersgruppen 34-69 år i fire fylker (Hordaland, Rogaland, Nord- og Sør-Trøndelag). Innvirkningen HPV-basert screening har på forebyggende-effekt på forstadier til livmorhalskreft i Norge evalueres ved komparativ overvåking av sentrale korttidsendepunkt og indikatorer i cytologi-basert og HPV-basert screening.

2.6. Delmål for implementeringen

Delmål for implementeringen er:

- Registrere alle screeningrelaterte hendelser som prøveresultater, oppfølging og behandling i løpet av implementeringsperioden, og sammenligne indikatorer beregnet ut fra disse opplysningene for HPV-basert screening og cytologi-basert screening.
- Måle kvinners og befolkningens aksept for bruk av HPV-test som primærscreeningstest ved hjelp av indikatorer for oppmøte og reservasjonsstatus.

Tabell 1: Oversikt over status for implementering av HPV test i forskjellige land. Informasjonen er innhentet gjennom personlig kontakt med relevante fagpersoner i de respektive landene og informasjon funnet på screeningprogrammernes hjemmesider.

Land	Alder (år)	Metode for primær screening	Screening intervall (år)	Triage test	Planlagt dato for implementering	Kommentar
Australia	25-74	HPV-test	5	Pap	01.12.2017	Kvinner mellom 70-74 år får tilbud om en exit test
Danmark	23-49	Cytologi	3	HPV test (HPV DNA test ved alder ≥ 30 ; HPV mRNA test ved alle aldre) HPV test (HPV mRNA test ved alle aldre) Cytologi og HPV16/18 genotyping	Ikke bestemt	En komite etablert i januar 2017 evaluerer danske screening anbefalinger. Komiteen vil vurdere primær HPV-test for kvinner <60, og også bruk av hjemmetest for kvinner som ikke deltar i screeningprogrammet. Reviderte anbefalinger forventes å være klare innen mai 2018.
	50-59	Cytologi	5			
	60-64	HPV test	5			
England	25-49	Cytologi	3	HPV triage for lavgradige cytologiske forandringer. HPV triage for lavgradige cytologiske forandringer.	2019	HPV triage og "test of cure" etter behandling av CIN ble implementert nasjonalt i 2012. 6 pilotsteder har innført primær HPV-test. Vil utrulleres i hele England i løpet av 2019.
	50-64	Cytologi	5			
Finland	(25)30-34	Cytologi	5	Gjentatt cytologi	Ikke bestemt	Det er ikke tatt en nasjonal avgjørelse om å innføre primær HPV-test, men det er mulig for kvinnene å velge primær HPV-test og noen kvinner har gjort det.
	35-64(69)	Cytologi	5	Gjentatt cytologi		
	35-64	HPV	5	Reflex cytologi		
Italia	25-30/34	Cytologi	3	HPV-test	2018	Planlegger overføring av hele landet til primær HPV-test innen utgangen av 2018 for aldersgruppen 30/34-64 år. (I 2015 fikk allerede 16% av kvinnene tilbud om primær HPV-test).
	30/34-64	HPV	5	Cytologi		
Nederland	30-35	HPV	5 10 hvis HPV neg. 5 hvis HPV pos. eller non-responder Hvis HPV+ ved 60 år	Cytologi	Siden februar 2017	For alle aldre; hjemmeprøvetaking for non-responders, opt-in.
	40-60	HPV		Cytologi		
	65	HPV		Cytologi		
Norge	25-33	Cytologi	3	HPV-test	Ikke bestemt	Pilot fra 2015 for halvparten av kvinnene i fire fylker.
	34-69	Cytologi eller HPV	3	HPV-test		
		HPV	5	Cytologi		
Sverige	23-29	Cytologi	3	HPV-test	HPV-basert screening anbefalt siden januar 2017	Nye anbefalinger for HPV-basert screening ble utstedt i juni 2015 av helsemyndighetene, og nye retningslinjer godkjent i januar 2017. En pilotimplementering av primær HPV-basert screening har vært i gang siden 2012 i Stockholm og HPV-basert screening er fullt ut implementert fra januar 2017. To andre regioner har også implementert primær HPV-testing. Ko-testing ved 41 år anbefales som sikkerhetskontroll.
	30-49	HPV	3	Cytologi		
	50-64	HPV	7	Cytologi		

2.7. Grupper som bistår implementeringen

Kreftregisteret er gitt oppdraget vedrørende implementeringen av Helsedirektoratet. Det følger ikke med midler til å gjennomføre prosjektet. De regionale helseforetakene har stilt seg positive til å implementere HPV-test i primærskanning innenfor de budsjetttrammer de er bevilget via statsbudsjettet. Refusjonstaksten for HPV-test er pr dags dato gunstig, men det forventes at den vil nedjusteres når implementering av primær HPV-test i prøvefylkene ferdigstilles.

Kreftregisteret forberedte implementeringen av HPV-test i primærskanning i fire fylker i løpet av 2014⁸. Implementeringens faglige innhold er forankret i en faglig prosjektgruppe, Faglig Panel, som ble nedsatt i starten av 2014. Det ble også blitt nedsatt en Praksisforberedende gruppe som bistod 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, i tillegg til leder for Livmorhalsprogrammet, Ameli Tropé, og prosjektleder, Birgit Engesæter. Ved oppstart av implementeringen ble Praksisforberedende gruppe inaktivert, med muligheter for reaktivering ved behov. Faglig Panel er fortsatt en aktiv gruppe, og har møter ca hver tredje måned. Myndighetsforankring av implementeringen har foregått ved at Kreftregisteret, ved prosjektleder, har fremlagt resultater for Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Styringsgruppen driftes av Helsedirektoratet, og avholder 3-4 møter pr år. I tillegg holdes Rådgivingsgruppen for Livmorhalsprogrammet oppdatert av prosjektleder. Tabell 2 oppsummerer medlemmer av de ulike gruppene som bistår implementeringen.

Tabell 2: Gruppemedlemmer, pr mai 2017, i de ulike gruppene som bistår prosjektet. Det har vært noen utskiftninger av representanter i løpet av året.

Faglig Panel	Styringsgruppen	Rådgivingsgruppen
Mari Nygård, KRG, leder Jannicke Berland, SUS Philip Castle, Albert Einstein College of Medicine, NY Irene Kraus Christiansen, Ahus Maj Liv Eide, St.Olav Birgit Engesæter, KRG Ole Erik Iversen, HUS Christine Jonassen, Østfold Olav Vintermyr, HUS Ameli Tropé, KRG	Trude Andreassen, Hdir, leder Kaja Fjell Jørgensen Ndimande, Hdir Ingrid Baasland, St.Olav Kristine Fredheim, Fastlege representant Jeanette Hoel, Gyn.kreftforeningen Jon Lømo, OUS Caroline Marie Ravndal, SUS Giske Ursin, KRG Sveinung Sørbye, UNN	Maj Liv Eide, Videreutdanningen i klinisk cytologi, NTNU, leder Jannicke Berland, Norsk forening for klinisk cytologi Ying Chen, Den norske patologforening Irene Kraus Christiansen, Nasjonalt referanselaboratorium for HPV Siri Forsmo, Norsk forening for epidemiologi Anne Fosaas, Bioingeniørfaglig institutt Christine Jonassen, Frittstående medlem Kari Løvendahl Mogstad, Norsk forening for allmennmedisin Anne Cecilie Munk, Norsk gyn.forening Rita Steen, Norsk forum for gynekologisk onkologi Didrik Frimann Vestrheim, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi Lill Thorsen, Kreftforeningen

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

2.8. Utvidelse av implementeringen til flere fylker

Sommeren 2015 åpnet Kreftregisteret opp for at flere fylker kunne slutte seg til implementeringen. Det ble stilt følgende krav som måtte innfris før oppstart:

1. Det regionale helseforetaket som fylket/fylkene sorterer under, må ha besluttet hvilke laboratorier det regionale helseforetaket skal bruke for HPV-analyser. HPV- og cytologianalyser skal utføres ved samme laboratorium, og det anmodes også om at histologianalysene gjøres på samme sted.
2. Det aktuelle laboratoriet må ha innført væskebasert celleprøvetakning.
3. HPV-test i primærscreening skal utføres på kvinner i alderen 34-69 år, og som er født på en partallsdag.
4. HPV-testen Cobas 4800, og eventuelt HPV-plattform, som definert i anbud fra Sykehusinnkjøp (tidligere HINAS), skal anskaffes.
5. Det regionale helseforetaket, med underliggende helseforetak, må sende en formell henvendelse til Sykehusinnkjøp for å tiltre avtalen i løpet av avtaleperioden, dvs. innen 31.01.2018.
6. Laboratorier som skal implementere HPV-test i primærscreening, må dokumentere at screeningresultatene blir rapportert til Kreftregisteret i henhold til gjeldende spesifikasjoner for elektronisk innrapportering.

Ingen av de regionale helseforetakene har søkt om å delta i implementeringen. Helse Sør-Øst er i en beslutningsprosess angående hvilke laboratorier som skal utføre HPV-analysene, og har ytret ønske om oppstart i løpet av 2018.

3. MÅL FOR RAPPORT

01.02.2018 er det tre år siden implementeringen startet og de første kvinnene som fikk en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven sin er klare for en ny screeningrunde. Helsedirektoratet ønsker en rapport som gir:

1. Anbefaling om videre screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde.
2. Refleksjoner rundt en nasjonal implementering.

4. ERFARINGER OG PRELIMENÆRE RESULTATER

Erfaringer fra det første året med primær HPV-test er oppsummert i en egen rapport⁹.

4.1. Kriterier for at test-resultat skal inngå i analysene

Det er bare resultater fra kvinner mellom 34 og 69 år og med folkeregistret adresse i Rogaland, Hordaland, Sør- eller Nord-Trøndelag på tidspunktet screeningprøven blir tatt, som tas med i analysene som gjøres for å evaluere implementeringen. Prøven må også være analysert på ett av de tre laboratoriene ved St.Olav, SUS eller HUS. Videre må den første prøven bli karakterisert som en screeningprøve, dvs at kvinnen ikke har hatt unormal cytologi, positiv HPV-test, unormal relevant histologi eller behandling de siste to årene. Dersom kvinnen har registrert prøver av unormal karakter de siste to årene, blir prøven betegnet som oppfølgingsprøve, og kvinnens resultater blir ikke inkludert i analysene.

Pr. 31.03.2017 var det 139 555 kvinner som oppfylte kriteriene beskrevet over. Disse kvinnene utgjør prosjektkohorten som legger grunnlaget for presenterte resultater.

4.2. Antall prøver

Rundt 2% flere kvinner ble allokert til cytologi-screening på grunn av randomiseringsprosedyren som baserer seg på partall versus oddetall. Det må tas i betraktning ved direkte sammenlikning av antall prøver som er tatt ved begge screeningrunder. Tabell 3 viser en oversikt over antall registrerte

cytologiprøver, HPV-tester og histologiprøver. De aller fleste kvinnene har tatt bare en screeningtest, men det høyeste prøveantall en kvinne har tatt i løpet av perioden fra 01.02.2015 til 31.03.2017 er åtte. Antall HPV-tester og cytologiprøver (tatt som screening- eller oppfølgingsprøve) er totalt sett lavere ved HPV-screening enn cytologi screening (Tabell 3). I snitt er det 1,18 prøve/ kvinne med primær HPV-test mot 1,21 prøve/kvinne. Det ble gjennomført 36% flere histologiske diagnostikker etter HPV-screeningen. Antall histologiprøver er forventet å stabilisere seg på et lavere nivå ved neste runde med HPV-screening³.

HUS og SUS har så langt ikke erfart nedgang i antall cytologiprøver, men det forventes å inntre i 2018 og 2019 når HPV-screenete kvinner ikke skal ta screeningprøver. SUS fikk tilført cytologiprøver fra Nord-Rogaland forut for oppstart, og har bidratt til å opprettholde antall cytologiprøver i forhold til tall før HPV-screening. Tilsvarende har HUS mottatt prøver fra Sogn- og Fjordane. Disse prøvene er ikke en del av implementeringen, og ikke inkludert i tabell 3, men har likevel bidratt til mange cytologiprøver ved HUS. Videre har nye anbefalinger for oppfølging etter konisering og på klinisk indikasjon (HPV-test og cytologi) har videre bidratt til at antall cytologier ikke er blitt så lavt som forventet. I tillegg har medieoppslag med Thea Steen og #sjekkedeg-kampanjen veldig gledelig økt dekningsgraden, og dermed antall cytologier, særlig blant yngre kvinner.

Tabell 3: Antall HPV-tester, cytologier og histologier som er registrert for kvinner med primær HPV-test, og tilsvarende tall for kvinner med primær cytologi.

Primær HPV-test				Primær cytologi			
# HPV tester	# cytologier	Totalt	# histologier	# HPV tester	# cytologier	Totalt	# histologier
68 963	12 740	<u>81 703</u>	6 125	6 299	79038	<u>85 337</u>	4510

4.3. Reservasjoner, oppmøte og dekningsgrad

Bærebjelken i et hvert screeningprogram er deltakelse i programmet, og deltakelsen reflekterer i en stor grad tilliten aktuelle deltakere har til programmet. Livmorhalsprogrammet sender ut påminnelsesbrev til kvinner når det er to år og ti måneder siden siste registrerte prøvesvar. 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. Oppmøteprosenten beskriver andel kvinner som mottar et påminnelsesbrev fra Livmorhalsprogrammet og tar en prøve i etterkant. Oppmøteprosenten beregnes både for første påminnelse og andre påminnelse. Dekningsgraden reflekterer antall kvinner som på eget initiativ eller etter påminnelsesbrev, er registrert med en screeningprøve. Vanligvis presenterer dekningsgraden med et 3,5 års intervall, men i denne rapporten brukes 1-års dekningsgrad på grunn av at det er så kort tid siden implementeringen startet.

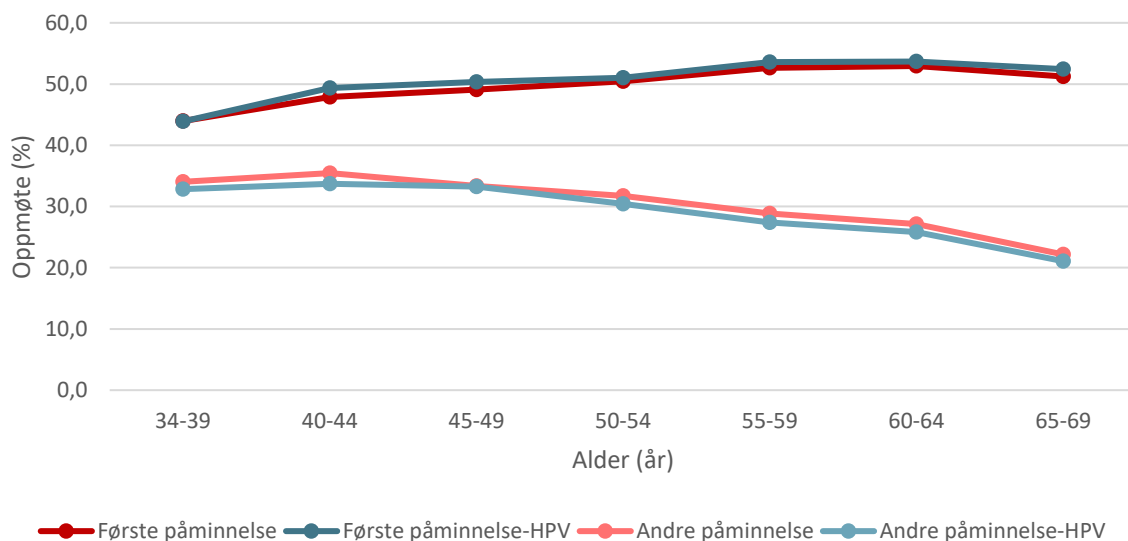
Reservasjoner

Pr 31.03.2017 er det registrert 66 kvinner som har reservert seg mot å bli HPV-testet. Det tilsvarer 0,1% av alle kvinner som har fått tilbudet om primær HPV-test. Disse kvinnene får en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven sin.

Oppmøte

Fra oppstart av implementeringen til 31.03.2017 er det sendt ut 69 029 «første påminnelser» og 36 251 «andre påminnelser» om primær HPV-test. Tilsvarende er det sendt ut 71 787 «første påminnelser» og 38 758 «andre påminnelser» om primær cytologi. Figur 1 viser at oppmøte etter «første påminnelse» er høyest blant de eldste damene, men oppmøte etter «andre påminnelse» er

høyest for de yngste kvinnene. Det er liten forskjell mellom de to gruppene, og de har en tilsvarende oppmøteprosent som for resten av Norge.



Figur 1: Oppmøteprosenten blant kvinner som har mottatt første og andre påminnelse fra Kreftregisteret for ulike aldersgrupper.

Dekningsgrad

Dekningsgraden er tilsvarende for kvinner med primær HPV-test eller primær cytologi (tabell 4). Dekningsgraden er noe lavere i 2016, men denne trenden observeres for begge gruppene og kan relateres til variasjon i antall brev som sendes ut årlig pga. historiske årsaker. Med 100% dekningsgrad, ville forventet årlig dekningsgrad vært 33%. Men siden kun 69,2% av kvinner i Norge i alderen 35-69 år tar screeningprøve som anbefalt hvert tredje år¹⁰, er forventet dekningsgrad på rundt 23%. Det noe høyere prosenten skyldes kvinner som tar prøver oftere enn anbefalt. Dekningsgraden og oppmøteprosenten viser ikke tegn til at HPV-testen innfører redusert oppmøte til programmet.

Tabell 4: 1 års dekningsgrad for kvinner (34-69 år) bosatt i Rogaland, Hordaland, Sør- eller Nord-Trøndelag etter primær cytologi eller primær HPV-test. Tabellen viser også dekningsgraden for hele Norge minus prøvefylkene, etter primær cytologi screening.

Dekningsgrad	Cytologi	HPV	Norge*
2015	26,4	26,9	26,8
2016	24,7	24,5	26,2

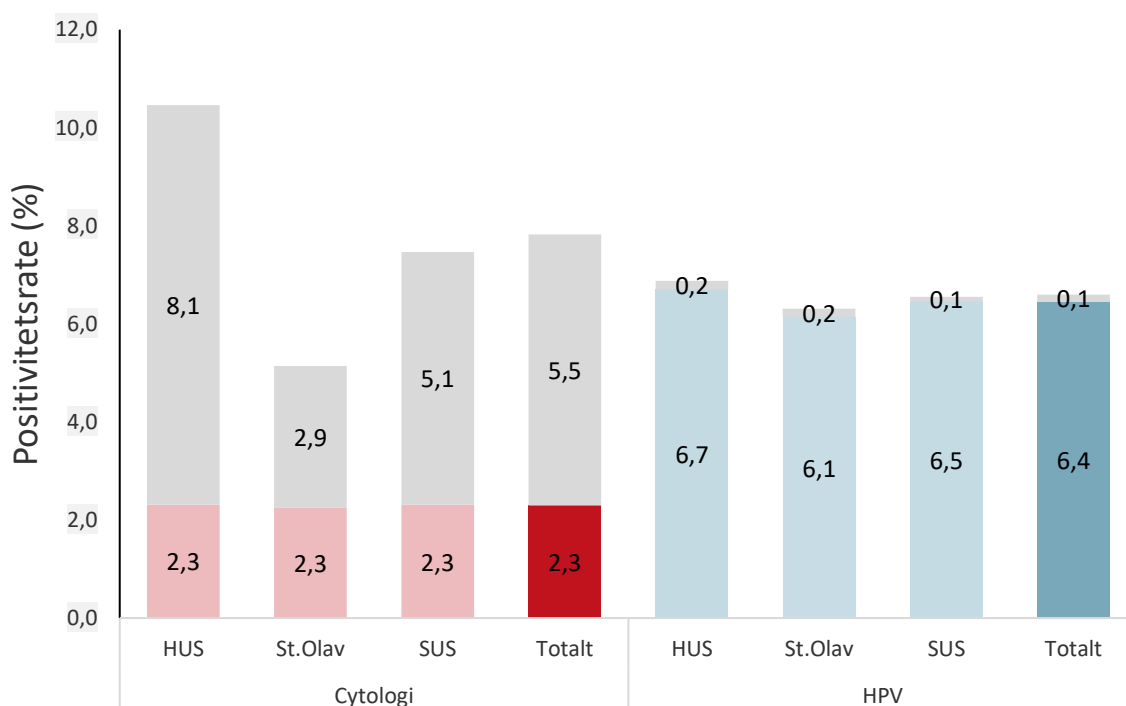
*Dekningsgrad fra 35-69 år

4.4. Andel unormale prøvesvar

Siden oppstart 01.02.2015 til 31.03.2017 er det totalt 139 555 kvinner som har en registrert screeningprøve hos Kreftregisteret. Av kvinnene som har tatt en HPV-test, er gjennomsnittlig HPV-positivitet for de tre laboratoriene 6,4% (Figur 2), med moderat variasjon mellom laboratoriene. Andel med unormal cytologi (ASCUS+) er 5,4%, men over halvparten av disse kvinnene har diagnosen ASCUS/LSIL og er HPV negative og anses som lav-risiko kvinner, og anbefales ny screeningprøve om 3 år. 2,3% av kvinnene er ASCUS/LSIL og HPV positiv eller har høygradig celleforandring og anbefales videre oppfølging (Figur 2). Det er lite variasjon mellom de ulike laboratoriene. Andel uegnete prøver er rundt 0,1% etter primær HPV-test, mens andel uegnete prøver er 5,5% etter primær cytologi.

Andelen uegnete prøver varierer fra 2,9 til 8,1% hos de analyserende laboratoriene, og er en tid- og ressurskrevende utfordring. Hovedårsaken til uegnete prøver er for mye blod i prøven eller for få plateepitelceller i forhold til definerte kvalitetskrav. Haukeland universitetssykehus er det laboratoriet med høyest andel uegnete prøver og har hatt en økende tendens til flere uegnete prøver i løpet av implementeringsperioden. Ved første evaluering hadde Haukeland 5,5% uegnete prøver. De to andre laboratoriene har hatt en stabil andel uegnete prøver siden oppstart.

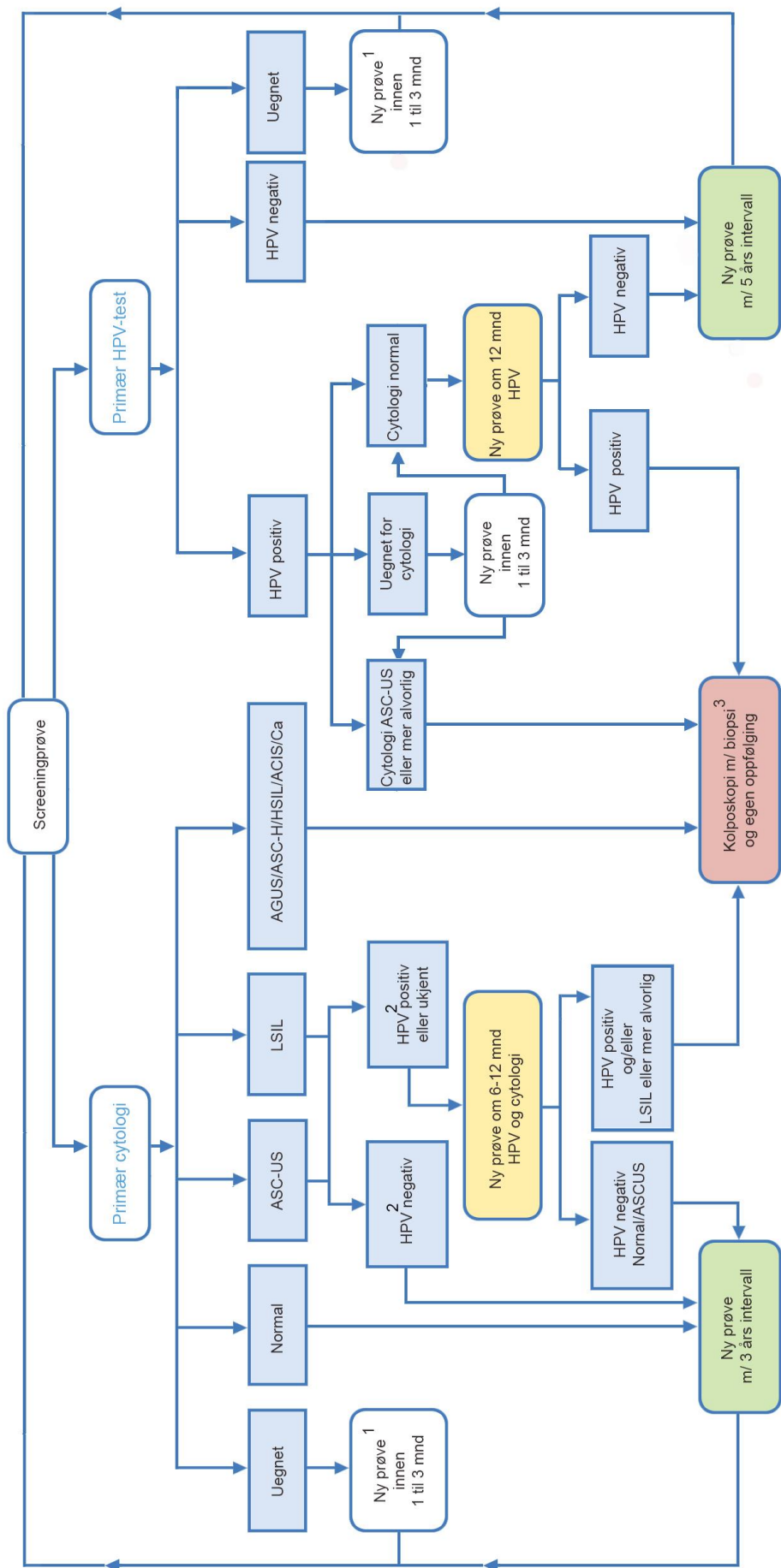
2 803 kvinner, som er født på partallsdato og skulle dermed ha hatt primær HPV-test, er bare registrert med cytologisk analyse av livmorhalsprøven. Denne problemstillingen er evaluert og viste at ulike inklusjons/ekklusjonskriterier har vært anvendt hos de involverte laboratoriene⁹. Kriteriene er blitt mer standardisert for å sikre optimal og lik oppfølging av kvinnene, og andel kvinner uten HPV-test er blitt kraftig redusert etter tilbakemelding til laboratoriene. 4,1% av kvinnene i denne gruppen er registrert med en unormal cytologi og 5,6% av prøvene er klassifisert som uegnet.



Figur 2: Fordeling av prøver som krever videre oppfølging hos kvinner screenet med primær cytologi (=ASCUS/LSIL og HPV+ eller høygradig cytologi; rød) eller primær HPV-test (=HPV+; blå), samt uegnete (grå) prøvesvar for hvert laboratorium og totalt.

4.5. Oppfølging av unormale screeningprøver

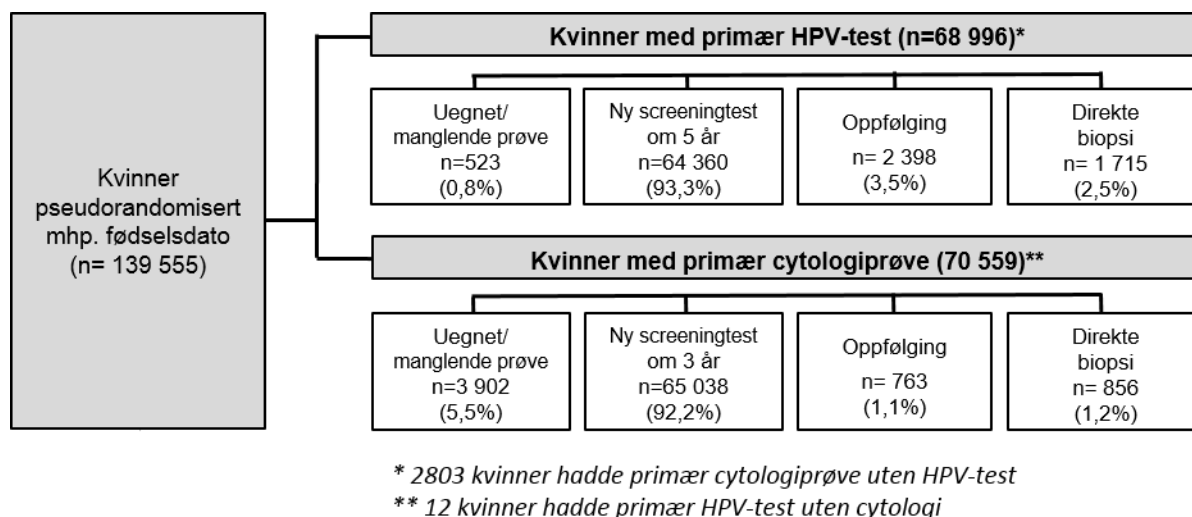
En kvinne med unormal screeningprøve følges opp etter nasjonale algoritmer som er bestemt av ekspertgrupper (Figur 3). HPV-positive kvinner følges opp med cytologi, mens kvinner med primærdiagnosen ASCUS eller LSIL følges opp med HPV-test. Kvinner som har primær diagnosen ASCUS eller LSIL, og er HPV-negative, anbefales ny screeningprøve om 3 år. Kvinner med ASCUS eller LSIL og med HPV positiv refleks-test anbefales å ta ny cytologi og HPV-test etter 6-12 måneder. Kvinner som er HPV positive og refleks-testen viser ASCUS eller LSIL, henvises derimot direkte til kolposkopi og biopsi. Med dagens algoritmer gir altså samme diagnosekombinasjon forskjellig oppfølging.



Figur 3: 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 partiobiopsier 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 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 sylindret/kjerteepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans. Enten endocerviciale celler eller endometriceceller 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.

Figur 4 oppsummerer andel kvinner som anbefales direkte kolposkopi/biopsi, og andel som anbefales en oppfølgingsprøve basert på resultatene fra screeningprøven. Andelen kvinner som henvises direkte til biopsi er omtrent to ganger høyere for HPV-screening justert for antall kvinner i hver kohort (2,5% vs 1,2%), mens andelen som skal følges opp med ny HPV-test eller cytologi er over tre ganger så høyt (3,5% vs 1,1%).



Figur 4: Oversikt over kohortene som er allokert til primær HPV-testing og primær cytologi, og anbefaling gitt etter primær screeningprøve for kvinnene.

4.6. Early concluding cohort

Den nasjonale oppfølgingsalgoritmen (Figur 3) for diagnosen ASCUS/LSIL og HPV+ er som sagt ulik for de to gruppene. Kvinner i HPV-gruppen henvises direkte til kolposkopi med biopsi, mens kvinner i cytologi-gruppen blir fulgt opp med en ny cytologi og HPV-test etter 6-12 måneder, og henvises så til kolposkopi med biopsi hvis ny analyse viser LSIL eller mer alvorlige celleforandringer og/eller er HPV positiv. Dette medfører at flere kvinner henvises tidligere til biopsi i gruppen med primær HPV-test. Denne skeivfordelingen og ukoordinerte henvisningen medfører at det er vanskelig å sammenligne gruppene direkte til enhver tid, og for å få et bedre grunnlag for å sammenligne gruppene har vi definert en kohort, Early Concluding Cohort (ECC) som består av 32 540 kvinner som har en screeningprøve registrert i perioden fra 01.02.2015 til 31.08.2015. For disse kvinnene er det minimum 19 måneder oppfølgingstid siden screeningprøven ble tatt ved uttrekk til og med 31.03.2017. Figur 5 viser oversikt over når resultatene fra de ulike prøvene forventes å være registrert i Kreftregisteret. Laboratoriene i prøvefylkene sender resultater daglig eller ukentlig til Kreftregisteret. Forsinkelser ved bestilling av legetime, ventetid for å få legetime, forsinkelser av analyser ved laboratoriene og sen registrering til Kreftregisteret bidrar til at analysesvarene blir tilgjengelig senere enn optimalt. Pr 31.03.2017, dvs. første kvartal 2017, bør de aller fleste kvinnene hatt tid til å få tatt oppfølgingsprøver i henhold til anbefalingene og prøveresultatene bør være registrert i Kreftregisteret. Histologiske resultater fra ECC er derfor mulig å sammenligne direkte for denne gruppen.

	2015				2016				2017	
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q
Resultat fra screeningprøver	Blue	Blue	Blue							
Resultat fra direkte biopsier	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue					
Resultat fra oppfølgingsprøver					Blue	Blue	Blue	Blue		
Resultat fra biopsier tatt etter oppfølgingsprøver			Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Resultat fra andre screeningprøve										

Figur 5: Oversikt over estimert tidspunkt når resultater fra screening- og oppfølgingsprøver er tilgjengelige. Blå ruter indikerer resultater fra kvinner med primær HPV-test, mens røde ruter er fra kvinner med primær cytologi.

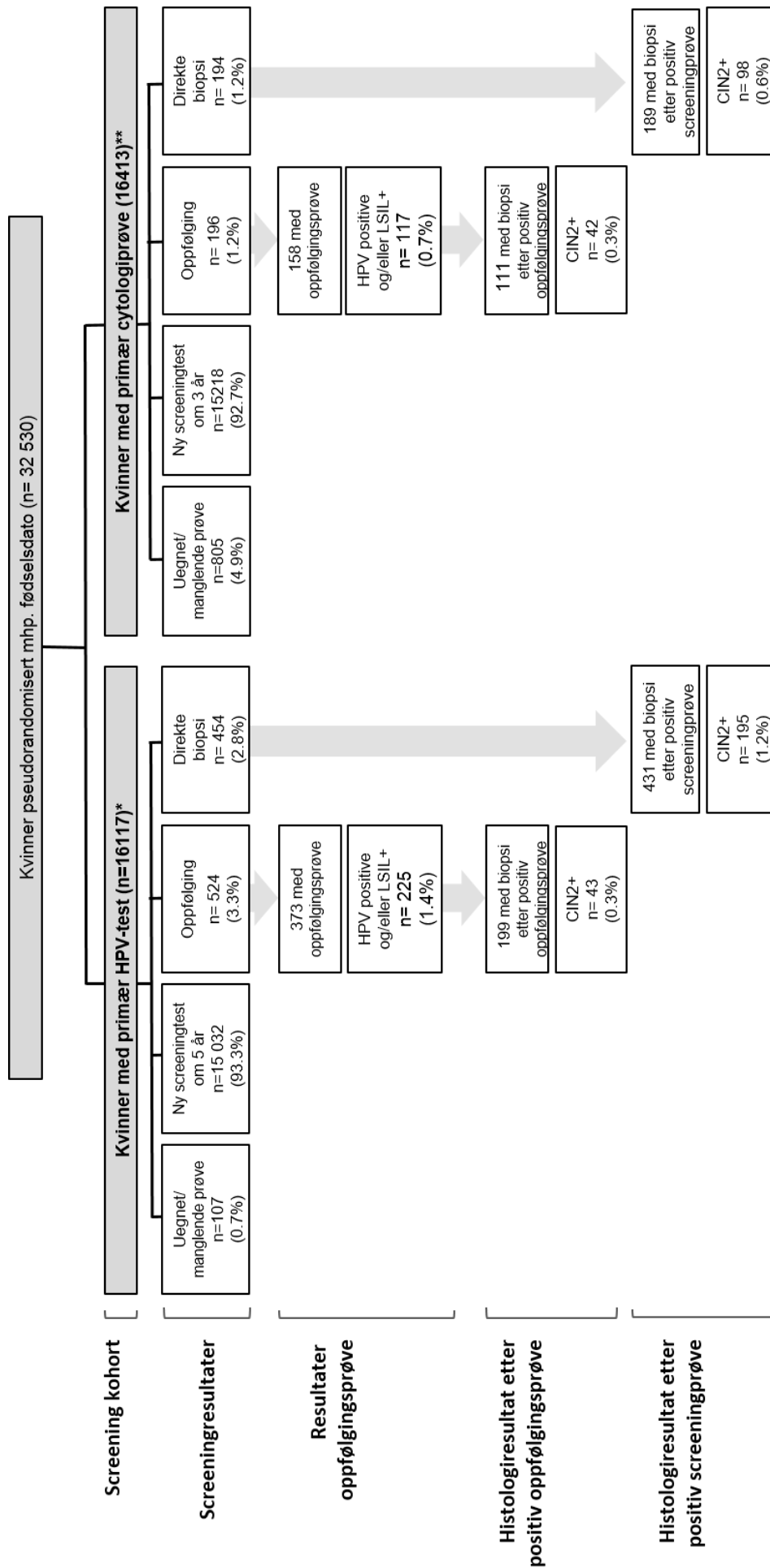
4.7. Screeningresultater for ECC

For ECC er det totalt 32 530 kvinner og de er fordelt jevnt mellom primær HPV-screening og cytologi (Figur 6). For kvinner som har tatt en HPV-test er 6,2% HPV-positive, mens andel med unormal cytologi som krever oppfølging (ASCUS/LSIL/HPV+ eller høygradige celleforandringer) er 2,4%, og resultatene er sammenfallende med data for hele kohorten (Figur 2). Det er en reduksjon i antall kvinner som henvises direkte til biopsi etter primær HPV-test i den totale kohorten (2,8% i ECC vs. 2,5% i den totale kohorten; Figur 4 og 6). Andel kvinner som anbefales oppfølging er tilsvarende høyere i den totale kohorten i forhold til ECC (3,3% i ECC vs. 3,5% i den totale kohorten). Dette kan forklares med at laboratoriet ved St.Olav hadde en stor andel HPV positive kvinner med ASCUS diagnose etter oppstart⁹. Etter tilbakemelding og gjennomgang av diagnosekriterier, har andel ASCUS diagnoser gått ned og andel normale cytologier økt ved St.Olav. Vi vurderer at resultatene fra ECC gir et representativt bilde av forventede resultater for hele kohorten, og legger resultatene fra ECC til grunn ved vurdering av videre anbefaling av screeningstrategi for kvinnene så langt screenet med cytologi. Komplette resultater med oppfølging for hele kohorten er ikke tilgjengelig før andre halvår av 2019.

4.8. Deteksjon av CIN2+

Resultatene fra ECC indikerer at primær HPV-test oppdager flere kvinner med CIN2+ enn primær cytologi. Den totale økningen i andel kvinner som får diagnosen CIN2+ er rundt 60% og økning i CIN3+ er rundt 50% (Tabell 5). Disse tallene representerer det totale antall biopsier tatt, dvs. også de som er tatt uten at resultatet fra screeningprøven tilsier videre utredning. Antall biopsier som er tatt utenfor retningslinjene er henholdsvis 532 (46,7%) for HPV-screening og 453 (55,4%) for cytologi-screening. Disse biopsiene er blant annet tatt pga. cervix-polypper eller annen symptomatologi, ikke relatert til screening, som uterus-descens, blære-prolaps og plastisk kirurgi.

Tabell 6 gjengir histologireultat for kvinner med screeningprøveresultat som tilsier direkte biopsi ifølge oppfølgingsalgoritmen. For kvinnene som henvises direkte til biopsi er det rundt 80% økning i antall CIN2+ (1,1% vs. 0,6%) og rundt 60% økning i antall CIN3+ (0,9% vs. 0,55%) i gruppen med primær HPV-test. Andel biopsier med diagnosen CIN2+ er høyt for begge gruppene, og positiv prediktiv verdi (PPV) er 0,45 (185/408) for primær HPV-test og 0,51 (98/189) for primær cytologi.



* 871 kvinner hadde primær cytologprøve uten HPV-test

** 4 kvinner hadde primær HPV-test uten cytologi

Figur 6: Oversikt over ECC-kohorten: antall kvinner allokert til primær HPV-testing og primær cytologi, anbefaling gitt etter primær screeningprøve og histologi resultater registrert pr 31.03.2017 etter henvisning til biopsi etter oppfølgingsprøve eller henvisning direkte til biopsi.

Tabell 7 oppsummerer antall oppfølgingsprøver som tilsier biopsi med påfølgende registrerte histologi-resultat. Biopsier tatt etter HPV-screening har lavere PPV, hhv 0,22 (43/199) mot 0,38 (42/111) for cytologiscreening, men det er ingen forskjell mellom de to screeningmetodene i andel kvinner med CIN2+-diagnose etter biopsi etter oppfølgingsprøve (0.3% vs. 0.3%).

Nøye gjennomgang og optimalisering av algoritmen basert på innkomne data fra pilotprosjektet er planlagt å gjøre når data med tilstrekkelig oppfølgingstid for en større andel av kvinnene er tilgjengelig. Formålet med optimalisering av algoritmen er bedre stratifisering av kvinner, og dermed sikre at ikke unødvendig mange kvinner henvises til invasiv oppfølging og behandling.

Tabell 5: Totalt antall biopsier, CIN2+, CIN3+ og livmorhalskreftilfeller registrert etter primær HPV-test eller primær cytologi for ECC.

	HPV-screening (N= 16 117)		Cytologi-screening (N=16 413)	
	n	%	n	%
Har tatt biopsi	1 139	7,1	817	5,0
Mest alvorlige diagnose				
CIN2+	259	1,6%	163	1,0%
CIN3+	205	1,3%	139	0,85%
Livmorhalskreft	14		11	

Tabell 6: Antall biopsier, CIN2+ og CIN3+ registrert etter henvising direkte til kolposkopi/biopsi utifra resultat av screeningprøven for ECC i henhold til algoritmen (Figur 3).

	HPV-screening (N= 16 117)		Cytologi-screening (N=16 413)	
	n	%	n	%
# anbefalt direkte biopsi	429		196	
Har tatt biopsi	408	94,9%	189	97,4%
Mest alvorlige diagnose				
CIN2+	185	1,1%	98	0,6%
CIN3+	147	0,9%	90	0,55%
Livmorhalskreft	10		7	

Tabell 7: Antall oppfølgingsprøver, biopsier etter oppfølgingsprøver, CIN2+ og CIN3+ registrert etter henvising til kolposkopi/biopsi utifra resultat av oppfølgingsprøven for ECC i henhold til algoritmen (Figur 3).

	HPV-screening (N= 16117)		Cytologi-screening (N=16 413)	
	n	%	n	%
# anbefalt en oppfølgingsprøve	511		196	
Har tatt en oppfølgingsprøve	373	73,0	158	80,6
Oppfølgingsprøven anbefalte biopsi	225		117	
Har tatt biopsi	199	88,4	111	94,9
Mest alvorlige diagnose				
CIN2+	43	0,3	42	0,3
CIN3+	33	0,2	30	0,2
Livmorhalskreft	0		2	

4.9. Krefttilfeller

I ECC er det hhv diagnostisert 14 livmorhalskrefttilfeller etter primær HPV-test og 11 etter primær cytologi. Etter HPV-screening er det diagnostisert 12 tilfeller klassifisert som plateepitelcarcinom og 2 tilfeller med adenocarcinom. Etter cytologi-screening er det 9 tilfeller med plateepitelcarcinom, ett tilfelle av adenocarcinom og ett tilfelle klassifisert som «andre livmorhalskrefttyper». Antall krefttilfeller er tilsvarende i de to gruppene, noe som indikerer at primær HPV-test ikke overser flere krefttilfeller enn cytologi-screening. Antall observasjoner er så langt for lavt til å uttale seg om forskjeller i karakteristika mellom krefttilfellene i de to gruppene, men antall tilfeller, subtyper, alder, FIGO-stadium, screeningdeltakelse og genotype følges nøye.

4.10. Kvalitetssikring

Referanselaboratoriet ved Ahus har hatt oppgaven med å sikre felles kvalitetssikring av de involverte laboratoriene i forkant og under implementeringen. De aktuelle laboratoriene har gjennomført det eksterne kvalitetsprogrammet QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics, <http://www.qcmd.org>) både før (2014 panel) og underveis i implementeringen (en gang i året). Våren 2015 ble det utført en stor inter-laboratorie evaluering av 500 væskebasert prøver med en omtrentlig prevalens av høy-risiko HPV på 25%. Sammenligning av test-resultatene fra deltagende laboratorier (St.Olav, SUS, HUS og Ahus) viste 95.6% overenstemmelse og en kappa-verdi på 0.94¹¹.

En tilsvarende inter-laboratorie evaluering, men med 92 livmorhalsprøver, gjennomføres våren 2017. Videre er det planlagt en inter-laboratorie evaluering av cytologiprøver høsten 2017. Dette for å bidra til at laboratoriene har en felles forståelse av de ulike diagnosekriteriene.

4.11. Kvinners opplevelse av å bli HPV-testet

To prosjekt har sett nærmere på hvordan kvinner opplever å bli HPV-testet. I et masterprosjekt ved Sykepleievitenskap, Universitetet i Oslo, utført av Vårin Kverndalen våren 2016, ble tolv kvinner intervjuet om deres erfaringer ved bruk av HPV-testing i primærscreening mot livmorhalskreft. Her kom det fram at mange kvinnene ble overrasket ved et positivt screeningresultat. En del av kvinnene var usikre på sammenhengen mellom HPV og utviklingen av livmorhalskreft, og syns derfor det kunne være utfordrende å skulle relatere den positive HPV-testen med tidligere livmorhalsprøver. Kvinnene med påvist HPV-infeksjon var generelt opptatt av å få god informasjon om risikoen for å utvikle kreft, samt hvordan man praktisk bør forholde seg til smitten i hverdagen.

Stipendiat Trude Andreassen har i sitt pågående doktorgradsarbeid ved Kreftregisteret gjort en kvantitativ analyse av hvordan kvinner opplever å bli HPV-testet. 2000 spørreundersøkelser er blitt sendt ut til kvinner både med HPV- og cytologi-screening. Analyse av resultatene vil oppsummeres i løpet av vinteren 2017/18.

4.12. Erfaringer med HPV-screening ved laboratoriene

Laboratoriene ved St. Olav, HUS og SUS har gitt en oppsummering av sine erfaringer med innføring av primær HPV-test.

Forberedende arbeid og møtevirksomhet

Forut for oppstart var det etablert lokale praksisforberedende grupper for rutineetablering og det ble gjennomført informasjonsarbeid rettet mot eget personell og rekvirenter. Personalet hadde allerede kompetanse om HPV-analyser. Ombygging/ flytting av utstyr på laboratorium var dels påkrevd for å få plass til utstyret. Møter i Praksisforberedende gruppe og Faglig panel har vært nyttige, ved å kaste lys over problemstillinger og gi tilgang til informasjon. Samarbeid/ kontakt mellom deltagende

laboratorier skjer ut fra problemstilling, men kunne sikkert vært mer brukt. SUS/HUS har hatt en del samarbeid om oppsett i laboratorieinformasjonssystemet (LIS).

Randomiseringsapplikasjon og IT-løsninger

Både HUS og SUS skiftet IT/LIS-system i 2015, til Unilab. St. Olav bruker Sympathy. En stor utfordring før oppstart var allokering av kvinnene som oppfylte kriteriene for inklusjon på en effektiv måte. Det ble derfor utviklet en randomiseringsapplikasjon ved St. Olavs Hospital før oppstart 1.2.2015. Applikasjonen benyttes ved innregistrering av pasientdata i avdelingens LIS. Kvinner som oppfyller kriteriene blir automatisk merket for primær HPV-testing og HPV-analyse bestilt. Applikasjonen fra St. Olav ble testet og så benyttet også ved HUS og SUS. Applikasjonen identifiserer kvinner som er 34 år eller eldre, født på partallsdato, og ikke har unormale cervixfunn de siste 2 årene som er tilgjengelig i det lokale laboratoriesystemet. Applikasjonen fungerer innenfor de 2 årene, men fanger ikke opp tidligere cervixforandringer. Det er ønskelig med en integrasjon opp mot Kreftregisterets systemer hvor inntil 10 års prøvehistorikk inkluderes. Elektronisk rekvirering medfører at pasienthistorikken ikke vurderes av en person før primæranalyse rekvireres.

HPV-plattform

HPV-analyseutstyret Cobas 4800 (Roche Diagnostics), omfatter tre instrumenter; ett som tar av og på korker av ThinPrep prøvebeholdere (p480), ett som ekstraherer DNA (x480) og ett PCR instrument (z480) som detekterer HPV. Instrumentene tar stor plass, men bør plasseres samlet for effektiv og sikker prøveflyt. Serviceavtale er påkrevd. Alle laboratoriene har hatt problemer med driftsstans på p480 da daglig bruk gir slitasje på utstyret. På z480 har R-20 feil vært et gjentakende problem. R-20 betyr at positiv kontroll ikke godkjennes. Dette har vært og er et globalt problem, som Roche Diagnostics har utredet bredt og synes å ha løsning på med bl.a mer kvalitetssikring De har knyttet R-20-problemet til dårlige batcher av mastermix. Oppfølgingsmøte med Sykehusinnkjøp (tidligere HINAS) ble holdt 22.11.2016, og etter møtet rapporteres alle feilmeldinger også til Sykehusinnkjøp.

Tilgjengelig/ledig analysekapasitet er begrenset. Dersom volumet av HPV-tester øker, må enten arbeidstid utvides slik at to analyserunder kan gjøres samme dag, eller ekstra maskinpark skaffes. Ekstra maskiner kan være en utfordring på grunn av plassproblemer, men backup-utstyr vil kunne forhindre en del av driftsstansene, som går betydelig ut over prøveflyt og svartid. Ved behov for flere analyser på samme materiale (pga. ikke godkjent HPV-analyse) kan materialet blir oppbrukt, slik at cytologipreparat ikke kan lages.

HPV-analyser

Alle laboratoriene har valgt å la noen få utvalgte bioingeniører fra cytologilaboratoriene utføre HPV-analysene, med utvidelse etter økt behov. Dette sikrer god kompetanse på utstyret og prøvelogistikk, som har vist seg å være ekstra krevende pga. flere ulike algoritmer. Algoritmen for primær HPV screening er den enkleste, men algoritmene for oppfølging av ASC-US/LSIL i cytologi-screening skal også håndteres og «test of cure», dvs. etter behandling for forstadier og kreft. I tillegg kommer «HPV-test på klinisk indikasjon», håndtering av uegnede og blodtilblandete prøver.

Det kan være hensiktsmessig å skille mellom HPV- analyser fra ulike algoritmer. HUS og SUS benytter analysekodene P06001 for primær HPV og P06000 for cytologiscreening. Utførelse av «rene HPV-batcher» (primær eller sekundær testing) og 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. Hver lab har sin rutine for lagring og makulering av prøver. Logistikken når alt utstyret fungerer oppleves som god. En forutsetning er at LIS og analyseplattform kommuniserer.

Overføring av analysesvar

Prøvesvar overføres direkte fra HPV-analyseinstrument til remissesvar i LIS med tilhørende standardsetninger ved alle tre laboratorier. 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.

HUS og SUS overfører svar elektronisk til Kreftregisteret, mens St. Olav fortsatt benytter CD som sendes i Posten. Dette skyldes problemer med å få gjennomført IKT-forbedringer ved St. Olav. Loggføring av resultat, CT-verdier, feil og lagerbeholdning anbefales.

Biobanking

DNA eluat (restmateriale etter DNA ekstraksjon) biobankes i -80°C-frysere. Det blir raskt store volum, og prøvelaboratoriene har fylt ca en fryser pr år pr lab. Fryserne skal kjøpes inn, plasseres og driftes. DNA eluatet er nødvendig for kvalitetssikring og genotyping, og flere ganger har HPV genotyping blitt utført på biobanket eluat.

Ved negativ HPV-test, lages ikke cytologisk preparat, og det oppstår «hull» i glassarkivet. System for å fange opp ubesvarte prøver må ta hensyn til dette.

Utfordringer i forhold til algoritmene

I følge algoritmen skal oppfølging av kvinner med HPV+/normal cytologi kun være HPV-test etter ett år. Laboratorie-oppsettet/arbeidsprosessen i LIS ved HUS og SUS tillater ikke det; det blir også laget cytologi. En del villscreening forekommer (ny cytologi, tross negativ HPV-test), dels angitt som «klinisk indikasjon» eller at annen lege ikke har kjennskap til analyse/resultat. Vi vet ikke i hvilken utstrekning kvinner med negativ HPV-test vil forholde seg til anbefaling om neste prøve om 5 år.

Preoperativ gynekologisk utredning med primær HPV-screening gir raskt svar og god flyt. Noen kvinner vil ikke få oppfølgingsprøve fra cervix pga. hysterectomi. Enkelte ufullstendig oppfulgte blir fanget opp gjennom primærscreeningen, f.eks. ASCUS uten kontroll. Av andre forhold kan nevnes 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 uklare. Kvinnene som er behandlet for kreft eller forstadier, plukket opp gjennom primær HPV-screening, skal også kontrolleres over mange år.

Det er kliniker (allmennlege eller gynekolog) sin oppgave å følge opp pasienten i henhold til gjeldende retningslinjer, men 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. Når det gjelder oppfølging etter det, bør det være opp til kliniker å henvise til retningslinjer i Livmorhalsprogrammet eller «Veileder for gynekologisk onkologi».

Elektronisk rekvirering og –svar vil bli mer utbredt (avhengig av rekvirentens IT-system). Det er ønskelig at algoritmen tar høyde for det, og at LIS kan bidra til å kvalitetssikre pasientforløpet.

4.13. Erfaringer med HPV-screening ved gynekologisk poliklinikk

Gynekologisk avdeling ved SUS har oppsummert sine erfaringer etter innføring av HPV-screening.

SUS dekker en befolkning på ca 350.000 personer. Kvinneklinikken ved SUS driver poliklinikk for kvinner med gynekologiske problemstillinger. Henvisningene kommer fra fastleger og fra privatpraktiserende spesialister i gynekologi. Det har vært en økt pågang av henvisninger for persisterende HPV infeksjon hvor det er anbefalt kolposkopi og histologisk undersøkelse. I en vanlig uke har SUS 150-200 polikliniske konsultasjoner. Før implementering av primær HPV-test var det holdt

av en poliklinikkdag per uke for kolposkopi og vevsprøvetaking (det vil si 10 konsultasjoner), men nå er det nødvendig å holde av 2 dager (20 konsultasjoner) for å få plass til alle henviste pasienter. Dette er en dobling og det legger beslag på et ekstra lege-dagsverk per uke. Foreløpig er det bare halvparten av kvinnene som får primær HPV-test og det forventes en ytterligere økning når alle kvinner blir inkludert. Hvordan intervallet på 5 år ved negativ test vil slå ut, vet vi enda ikke. Effekten vil sannsynligvis bli liten ettersom 5-års intervallet gjelder de kvinnene som er negative for høyrisiko HPV. Effekt av vaksinasjonsprogrammet ligger enda lenger fram i tid.

Mange av disse kvinnene har celleforandringer som ikke krever behandling, men trenger ytterligere kontroller og celleprøver. En del av oppfølgingen tar fastlegene seg av. Logaritmen for oppfølging sier imidlertid ingenting om hvordan kvinner med persisterende HPV-infeksjon og negativ histologi skal følges. Det hersker derfor stor usikkerhet og mange av kvinnene blir henvist tilbake til gynekologisk avdeling.

Privatpraktiserende gynekologer som tar vevsprøver fra livmorhalsen opplever også en økt pågang av henvisninger.

5. REFLEKSJONER RUNDT NASJONAL UTRULLERING

5.1. Sentrale resultatindikatorer

Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet har bedt om innspill rundt innføring av HPV-screening i Norge. Resultatene presentert i denne rapporten viser at primær HPV-test fungerer som forventet, og i skrivende stund tilsier resultatene at HPV-screening bør innføres i hele Norge, men det forutsetter fungerende tilgang til pasienthistorikk. Sentrale resultatindikatorer er kort oppsummert under, og må følges nøye ved en nasjonal implementering:

- Tilsvarende **dekningsgrad** i de to gruppene indikerer at HPV-screening aksepteres av norske kvinner (**Tabell 4**), og det er grunn for å anta at innføring av HPV-test i Norge ikke kommer til å gi lavere dekningsgrad. Det er en forutsetning at god informasjon om den nye testen blir formidlet til befolkningen og til helsepersonell.
- **HPV-prevalens** var av «Gruppe 2» estimert til 8%, mens faktiske tall viser en HPV-positivitet på 6.4% (**Figur 2**). Lavere prevalens gjør at færre kvinner henvises til videre oppfølging enn tidligere estimert, noe som medfører lavere press på helsetjenesten. Det kan være at prevalensen er høyere i andre deler av Norge, og HPV-positiviteten må følges fortløpende under implementering av primær HPV-test i nye regioner.
- Presenterte resultater viser at tilsvarende antall kvinner i HPV-screening og i cytologi screening henvises til ny screeningprøve om hhv 5 og 3 år (**Figur 4**). Det var forventet høyere avklaringsrate ved cytologiscreening, men høy andel uegnete prøver (5.5%) påvirket antall kvinner som henvises tilbake til screening (**Figur 2**).
- En kohort av kvinner med langtidsoppfølging (>19 måneder; =ECC) er blitt benyttet for å vurdere deteksjon av CIN2, CIN3 og krefttilfeller. Det var en **økt deteksjon av CIN2 og CIN3** blant kvinnene screenet med HPV-test (**Tabell 5**). For CIN2 var det rundt 60% flere tilfeller av CIN2 relativt til antall kvinner screenet, og tilsvarende tall for CIN3 var rundt 50%. Antall biopsier øker betydelig ved innføring av primær HPV-test i første runde (**Tabell 3**), men er forventet å stabilisere seg på et lavere nivå i andre runde³.

- **Tilsvarende antall krefttilfeller** er diagnostisert i de to gruppene for kvinnene med langtidsoppfølging. Dette indikerer at innføring av HPV-screening ikke medfører at flere tilfeller av livmorhalskreft blir oversett enn hva som er tilfellet ved cytologi-screening.

Tilbakemeldingene fra laboratoriene indikerer at det er mulig å håndtere overgang til primær HPV-test, men god planlegging er helt avgjørende. **Gradvis overgang** vil redusere det akutte presset på patologi- og gynekologi-tjenesten, og **randomisering** i en overgangsperiode vil gi en ekstra trygghet for å avdekke årsakene til uventede resultater og gir mulighet for å justere rutiner på et tidlig tidspunkt.

På grunn av manglende oppfølgingstid er det ikke mulig å si noe om den kreftforebyggende effekten av primær HPV-test i Norge. Disse resultatene vil først være tilgjengelige etter andre screeningrunde med primær HPV-test er ferdig i starten av 2023.

5.2. Tidsaspekt

Det er viktig at tilstrekkelig tid blir brukt for å forberede overgangen til primær HPV-test. Primær HPV-test medfører store endringer i arbeidsoppgaver og kompetansekrav, behov for nye IT-systemer og endring av infrastruktur ved laboratoriene. Faglig Panel og Kreftregisteret anbefaler at høsten 2017 og 2018 brukes til forberedelser, og de nasjonale retningslinjene for Livmorhalscreening endres til primær HPV-test fra 01.01.2019 for aldersgruppen 34-69 år.

5.3. Valg av HPV-laboratorier

Det er nødvendig å stille høye kvalitetskrav til laboratoriene som utfører screeninganalyser, og det er derfor hensiktsmessig med et begrenset antall laboratorier. Helsedirektoratet har gitt skriftlig beskjed til de regionale helseforetakene at antall laboratorier som utfører analyser relatert til livmorhalskreftscreening må reduseres kraftig. Dette er i henhold til anbefalinger gitt av Gruppe Fremtid, som skulle vurdere fremtidens organisering av livmorhalsprøver i laboratorier og publiserte sin rapport i 2013¹². HPV- og cytologi-analyser skal utføres ved samme laboratorium. De regionale helseforetakene må avgjøre hvilke laboratorier som skal ha ansvar for HPV-analyser før aktuelle helseforetak starter med HPV-test i primærscreening. Det er viktig at laboratoriene har en tett dialog med Kreftregisteret i planleggingsfasen av implementeringen.

5.4. Offentlig anbud

De regionale helseforetakene som deltar i den pågående implementering av primær HPV-test har en rammeavtale for leveranse av HPV analyseplattform med biobankløsning og HPV tester med Roche Diagnostics Norge AS. Avtalen gjelder fra 1. februar 2015 til 31. januar 2018, med mulighet for forlengelse i inntil 1 år. Sykehusinnkjøp (tidligere HINAS) har gjennomført anskaffelsen på vegne av oppdragsgiverne.

Basert på tilbakemeldinger fra laboratoriene som har deltatt i implementeringen så langt, vektlegges betydningen av å inngå avtale med mer enn en leverandør. Monopol på HPV-test gjør Livmorhalsprogrammet sårbart for feil på plattformen. De tre laboratoriene som har deltatt i implementeringen, har alle hatt store utfordringer med manglende analysesvar på positive kontroller i analysene og mekanisk svikt på maskinene. Dette gir raskt opphoping av prøver som skal analyseres og forsinket analysesvar tilbake til lege og kvinne. Videre medfører avtale med kun en leverandør redusert kompetanse på andre plattformer, og potensielt redusert service fra leverandør.

Ved nasjonal implementering av primær HPV-test må en ny rammeavtale forhandles. De regionale helseforetakene må selv ta initiativ til dette gjennom Sykehusinnkjøp, men et tett samarbeid mellom de regionale helseforetakene anses som viktig for å sikre en best mulig avtale med leverandørene. Videre er det vesentlig at det åpnes opp for minst to leverandører av HPV analyseplattform ved forhandling av ny rammeavtale.

5.5. Randomisering og gradvis innføring

Nye og bedre metoder for forebygging av livmorhalskreft er stadig under utvikling. For å tilby et godt og tidsriktig screeningprogram for norske kvinner er de nødvendig med stor grad av fleksibilitet hvor nye metoder kan etterprøves og evalueres i rutinedrift. I prøvefylkene ble primær HPV-test innført randomisert, noe som har gitt stor grad av kontroll på innføringen, og justeringer er blitt gjort underveis. Videre nasjonal utrulling anbefales derfor også å gjøres randomisert. Randomisert implementering gir en ekstra trygghet rundt evalueringen dersom noe skulle skje i befolkningen eller i infrastrukturen rundt Livmorhalsprogrammet. For eksempel kan seksualvanene endres, som igjen kan gjøre at HPV-forekomsten øker og gir en økt andel positive screeningtester. Ved randomisert implementering er det mulig å vite om det var endringen i screeningprogrammet, eller endring i HPV-forekomsten, som forårsaket en økning i andel forstadier. Andre faktorer som kan påvirke resultatindikatorer i Livmorhalsprogrammet er endrete diagnostikkrutiner hos cytologi- og patologiavdelingene (for eksempel ki67 og p16 farging), endret rapporteringsgrad av antall behandlinger til Kreftregisteret, i tillegg til mange ukjente hendelser som indirekte eller direkte kan gi ringvirkninger. Uten randomisering kan endringene relateres og forklares med implementering av HPV-test, selv om det er andre faktorer som er årsaken.

Videre kan en gradvis innføring gjøre overgangen til HPV-screening lettere. Ved å innføre HPV-testing gradvis, vil laboratoriene i nye regioner mulighet til å gradvis omstille seg til en ny hverdag. HPV-testen er mer sensitiv enn cytologi, og som forventet har det vært en økning i antall kvinner som henvises til videre utredning med kolposkopi og biopsi. Selv om antall henvisninger er forventet å stabilisere seg på et lavere nivå ved de fremtidige screeningrundene, er det forventet at histologisk prøvediagnostikk vil øke betraktelig i første runde av HPV-screening, noe som kan lamme både gynekologi- og patologi-tjenesten. Ved randomisering vil den økte belastningen fordeles over en lengre periode. Dette er en viktig, praktisk aspekt som har vært diskutert blant annet i Australia som innfører primær HPV-test i hele landet fra desember 2017¹³.

Detaljene rundt randomiseringsprosessen må bestemmes. Hovedpoenget med randomiseringen er å se at laboratoriet og det kliniske miljøet rundt, håndterer de endrede rutine, og etablere indikatorer for det aktuelle laboratoriet som kan brukes som referanse ved evaluering av screening-arbeidet ved laboratoriet etter full overgang til HPV-screening.

5.6. Optimalisering av algoritme

Foreløpig er gjeldende algoritmer for HPV- og cytologi-screening forskjellige. En samkjøring av algoritmene slik at samme diagnosekombinasjon gir samme anbefaling, uavhengig av rekkefølgen av diagnosene, vil gjøre det lettere for helsepersonell og dermed lette nasjonal implementering.

Samtidig må algoritmen for HPV-screening optimaliseres. Europeiske retningslinjer for livmorhalskreftscreening poengterer viktigheten av kontinuerlig å evaluere gjeldende anbefalingene vedrørende henvisning av kvinner til oppfølgingsprøve eller direkte til biopsi, gjerne med utgangspunkt i resultatene fra monitoreringen. Dette reduserer faren for overdiagnostisering og overbehandling ved innføring av HPV-screening. Algoritmeoptimaliseringen vil gjøres på grunnlag av registrerte resultater i Kreftregisteret. Etter hvert som observasjonstiden for kvinnene som allerede er i HPV-screening blir lengre, vil risikoanalysene, og dermed stratifisering av kvinnene forbedres. Målet er en fornuftig balanse mellom fordeler og ulemper ved screeningprogrammet. Det er også

viktig at inntreden av HPV-vaksinerte kvinner i screening tas hensyn til ved bestemmelse av algoritmene. Det blir veldig aktuelt fra 2022 når kvinner vaksinert i 12-årsalderen når screeningalder.

5.7. Screeninghistorikk, elektronisk melding og IT-løsninger

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

I løpet av våren 2017 fikk Kreftregisteret klarert med jurister i Helsedirektoratet at screeninghistorikken kan gjøres tilgjengelig for laboratoriene. I revidert nasjonalbudsjett 2017 fikk Kreftregisteret bevilget 5.2 millioner NOK til å utvikle IT-løsninger, og Kreftregisteret har initiert et samarbeid med de ulike helseregionene.

For at Kreftregisteret skal kunne gi raske tilbakemelding til laboratoriene om kvinner med unormale prøver i sin screeninghistorikk, må Kreftregisteret ha oppdaterte registre. Dette krever daglig elektronisk overføring av data fra laboratoriene til Kreftregisteret. På lengre sikt vil pasienthistorikken kunne implementeres i det nasjonale Digital Patologi-prosjektet. Kreftregisteret er imidlertid pålagt å gjøre denne historikken tilgjengelig for laboratoriene så raskt som mulig, og i første omgang vil en web-løsning, hvor man gjennom en sikker påloggingsløsning vil kunne søke opp prøvehistorikken for en pasient ved behov, bli etablert. Kreftregisteret vil også arbeide med å utvikle et grensesnitt som leverandører kan implementere i sine laboratoriesystemer, og på den måten kunne gi prøvetaker et mer «instant» varsel om at prøver til en gitt pasienten bør sjekkes ekstra nøye. Uansett løsning, kreves aktivt samarbeid fra alle parter, og Helsedirektoratet ved Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet må henvende seg til de regionale helseforetakene å poengtere at dette må prioriteres.

5.8. Kvalitetssikring

Referanselaboratoriet ved Ahus har ansvar for å sikre felles kvalitetssikring av laboratoriene involvert i HPV-screening. De aktuelle laboratoriene skal årlig gjennomføre det eksterne kvalitetsprogrammet QCMD (quality control for molecular diagnostics, <http://www.qcmd.org>)

Videre skal jevnlike inter-laboratorium evaluering gjennomføres mellom HPV-analyserende laboratorier. 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.

Det er også ønskelig at en inter-laboratorium evaluering av cytologi-diagnoser gjennomføres med jevne mellomrom. Dette for å sikre at laboratoriene har en felles forståelse av de ulike diagnosekriteriene. Ved overgang til HPV-screening vil en mye større andel av cytologiprøvene være unormale, siden bare HPV positive prøver blir cytologisk vurdert. Det er da viktig at screenerne kan vurdere HPV positive cytologier, og klarer å opprettholde spesifisiteten.

Laboratoriemappen er et dokument som er tilgjengelig på Livmorhalsprogrammet sin hjemmeside med alle prosedyrer og protokoller for nødvendige analyser. Tanken er at Laboratoriemappen skal være et levende dokument, som oppdateres jevnlig og utvikler seg i takt med laboratoriene. Økt fokus på samhandling mellom laboratoriene er viktig for å sikre tilsvarende tilbud til alle kvinner i hele Norge. Det er derfor ønskelig med jevnlike møter der representanter fra aktuelle laboratorier møtes og diskuterer utfordringer og lærer av hverandres erfaringer.

5.9. Biobanking av overskuddsceller

HPV-test er en metode som ikke har blitt benyttet som screeningtest tidligere i Norge. Det kan derfor oppstå situasjoner som vi ikke har forutsett, og ønske om å ha et fungerende sikkerhetsnett er stort. Gjeldende prosedyre er biobanking av DNA ekstraktet fra alle kvinner som får cellene sine HPV-testet, men overskuddscellene kastes. Ved å kaste cellene, forsvinner muligheten for å tilegne seg viktig informasjon i etterkant. Hovedargumentene for diagnostisk biobank av overskuddsceller er muligheten for retesting av prøver hvis en kvinne utvikler kreft til tross for negativ HPV-test. Morfologiske analyser av cellene med eventuelle markører vil da kunne bidra med viktig informasjon om det enkelte krefttilfellet, og er hovedargumentet for å biobanke celler, og ikke bare DNA-ekstrakt. Videre vil cellene være et sikkerhetsnett dersom laboratorier ikke leverer tilfredsstillende kvalitet på sine prøveanalyser. Biobanken vil også kunne bli benyttet for å kvalitetssikre innføring av nye analysemetoder og tilleggsanalyser i Livmorhalsprogrammet i fremtiden. Prosessen vil da kunne gjennomføres langt raskere enn hva som har vært tilfelle med innføring av primær HPV-test, siden evalueringen kan gjøres i retrospekt med tilgjengelig oppfølgingsdata på kvinnen.

Nasjonalt HPV referanselaboratorium ved Ahus anbefaler at overskuddsceller biobankes for optimal kvalitetssikring. For å kunne biobanke overskuddsceller må det kjøpes en robot som koster rundt 1.7 millioner NOK i hver helse region, samt at laboratoriene må sette av personell til det praktiske arbeidet og ressurser til transport. Det er også juridiske aspekt ved fjernforsendelse av merkede prøvebeholdere.

5.10. Informasjon om ny screeningtest

I forkant av nasjonal implementering må det etableres kommunikasjonsstrategier der både Kreftregisteret og de analyserende laboratorier er involverte. Det må utformes media-strategier og planer for informasjonsutlevering for å opplyse kvinner, helsepersonell og befolkningen generelt. Riktig og forståelig informasjon om de nye rutineene kan redusere sjansen for misforståelse og usikkerhet, og er viktig for å få aksept for endringer i et allerede vel-fungerende system. Erfaringer opparbeidet fra prøvefylkene vil legge grunnlaget for informasjonsbehovet hos kvinner, gynekologer, fastleger, cytologer, og befolkningen generelt.

Kreftregisteret sender påminnelse til kvinner 2 mnd. Før det er gått 3 år siden siste registrerte normale screeningprøve. I disse påminnelsesbrevene vil det være viktig å gi informasjon om HPV-test. Pr dags dato får alle kvinner som er HPV-negative informasjon om at deres prøve er testet for HPV. Dette kan være en mulig løsning å fortsette med denne typen brev i en screeningrunde, slik at flest mulig kvinner får informasjon om endring av primær analysemetode. Livmorhalsprogrammet vil fortsette å oppdatere informasjonen tilgjengelig på hjemmesiden sin. Videre ville det være ønskelig med et tettere samarbeid med Kreftlinjen med tilbakemeldinger og diskusjoner rundt hvilke spørsmål relatert til HPV og livmorhalskreft som blir spurt.

6. ANBEFALINGER

6.1. Anbefaling om videre screeningstrategi for kvinner med cytologisk vurdering i første screeningrunde

Det anbefales at kvinner med cytologisk vurdering av livmorhalsprøve i første screeningrunde skal fortsette med cytologi frem til 31.12.2018. Fra 01.01.2019 anbefales det at gruppen går over til HPV screening.

Resultatene presentert i denne rapporten er lagt til grunn for anbefalingen. Evaluering av presenterte resultater indikerer at primær HPV-test fungerer som forventet, men algoritmen for HPV-screening er

fortsatt prematur. Europeiske retningslinjer for livmorhalskreftscreening poengterer faren for overdiagnostisering og overbehandling ved innføring av HPV-screening, dersom ikke algoritmen tilpasses til nasjonale forhold. Gjennomgang og optimalisering av algoritmen basert på innkomne data fra pilotprosjektet er ønskelig å gjøre før resten av kvinnene i prøvefylkene, og hele Norge, starter opp. Resultatene har, pr dags dato ikke tilstrekkelig oppfølgingstid til å konkludere på hva som er optimale algoritmer for primær HPV-test. Formålet med optimalisering av algoritmen er bedre stratifisering av kvinner, og dermed sikre at ikke unødvendig mange kvinner henvises til invasiv oppfølging og behandling.

I evaluering av oppfølgingsalgoritmen for primær HPV-testing må oppfølgingsalgoritmen for primær cytologi også tas i betraktning, og det bør etterstrebtes at de to algoritmene gir samme anbefalinger for samme diagnosekombinasjoner, uavhengig av i hvilken rekkefølge diagnosene stilles. Det er ikke tilfelle med dagens algoritmer.

6.2. Anbefaling vedrørende nasjonal implementering av primær HPV-test

Det anbefales at de nasjonale retningslinjene for Livmorhalscreening endres til primær HPV-test fra 01.01.2019 for aldersgruppen 34-69 år med en randomisert og gradvis innføring.

En samlet overgang må basere seg på betraktningene presentert under «6. Refleksjoner rundt nasjonal utrulling». Forberedelser av nasjonal implementering bør starte høsten 2017 i tett samarbeid med Kreftregisteret da mange av punktene diskutert i kapittel 6 er tid- og ressurskrevende.

Først og fremst må de regionale helseforetakene velge HPV-laboratorier for sin region. Da kan videre planlegging og arbeid med IT-løsninger for elektronisk overføring av data, screeninghistorikk og randomiseringsapplikasjoner komme i gang med de aktuelle laboratoriene. Planlegging av detaljene rundt gradvis og randomisert innføring krever gode kunnskaper og forståelse av laboratoriedriften. Randomisering av kvinnene vil være aktuelt i en kortere periode inntil laboratoriet og det kliniske miljøet rundt, håndterer de endrede rutinene, og indikatorer for det aktuelle laboratoriet, som kan brukes som referanse ved evaluering av screening-arbeidet ved laboratoriet etter full overgang til HPV-screening, er etablert. Videre må leveranse av HPV analyseplattform ut på anbud, og valgte laboratorier må tilpasses aktuell analyseplattform. Dette kan kreve omdisponering og ombygging av lokaler som tar tid. Informasjon om endringene i Livmorhalsprogrammet til berørt helsepersonell, kvinnene og befolkningen generelt er også en viktig del av forberedelsene.

Nøye planlegging og godt samarbeid er avgjørende for en vellykket implementering.

7. REFERANSER

- 1 Arbyn, M. *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F88-99, doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.095 (2012).
- 2 Dillner, J. *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Bmj* **337**, a1754, doi:10.1136/bmj.a1754 (2008).
- 3 Anttila, A. *et al.* (Publication Office of the European Union, Luxembourg, 2015).
- 4 Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524-532, doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7 (2014).
- 5 Burger, E. A., Ortendahl, J. D., Sy, S., Kristiansen, I. S. & Kim, J. J. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British journal of cancer* **106**, 1571-1578, doi:10.1038/bjc.2012.94 (2012).
- 6 Smith, J. S. *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International journal of cancer. Journal international du cancer* **121**, 621-632, doi:10.1002/ijc.22527 (2007).
- 7 Nygård, M. *et al.* HPV-test i primærskanning mot livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste., (Helsedirektoratet, Oslo, 2013).
- 8 Andreassen, T. Implementering av HPV-test i primærskanning. Rapport om det forberedende året 2014., (Cancer Registry of Norway, 2014).
- 9 Engesaeter, B. O., Nygård, M. & Tropé, A. Implementering av HPV-test i primærskanning - Rapport om det første året. (2016).
- 10 Skare, G. B., Lonnberg, S., Bjørge, T. & Tropé, A. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2015. (2016).
- 11 Engesaeter, B. *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* **16**, 698, doi:10.1186/s12879-016-2028-7 (2016).
- 12 Nygard, M. *et al.* HPV-test i primærskanning mot livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste. (Oslo, Helsedirektoratet, 2013).
- 13 Smith, M. A. *et al.* Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. *BMC Health Serv Res* **16**, 147, doi:10.1186/s12913-016-1375-9 (2016).