



Kreftregisteret

institute of population-based cancer research



Kvalitetsmanual

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Quality assurance manual

Cervical Cancer Screening Programme



Kvalitetsmanualen er utarbeidet av representanter fra Faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Ansvarlig utgiver: Kreftregisteret, Institute of Population-based Cancer Research, Oslo
Institutt for populasjonsbasert kreftforskning

Redaktør: Randi Waage, Kreftregisteret

Produksjon: Kreftregisteret

Design: Scriptoriet, grafisk formgivning

Foto: Photo Alto

Trykk: Rolf Ottesen AS

Kopiering med kildehenvisning er tillatt.

Kvalitetsmanualen er også tilgjengelig i elektronisk utgave på www.kreftregisteret.no

Utgitt: mai 2005

Forord

Livmorhalskreft rammer om lag 300 kvinner årlig, og utvikler seg via forstadier som kan påvises ved celleprøve. Erfaringer fra andre land har vist at gjennomføring av et organisert screeningprogram mot livmorhalskreft kan redusere forekomst og dødelighet av sykdommen med 60-80 prosent. I Norge ventet man svært lenge med å sette i gang en organisert screening, med det resultat at svært mange celleprøver ble tatt (540 000 per år) uten at det hadde særlig effekt på forekomst eller dødelighet av sykdommen.

I 1992 startet Kreftregisteret opp med nasjonal registrering av alle celleprøver fra livmorhalsen. Samtidig ble det gjennomført et pilotprosjekt (se kap 2.4). Masseundersøkelsen ble landsdekkende i 1995, for kvinner i alderen 25-69 år. Målsettingen var å redusere forekomsten av kreft i livmorhalsen og samtidig sørge for at prøvevolumet ikke økte. De første resultatene viser at dekningsgraden har økt betydelig hos eldre kvinner og at forekomsten av plateepitelkarsinomer går ned. Samtidig er prøvevolumet gått ned.

I 2001 opprettet Helse- og omsorgsdepartementet en nasjonal rådgivningsgruppe for blant annet å overvåke evalueringen av programmet, vurdere innføring av ny teknologi og ikke minst utarbeide en kvalitetsmanual for programmet.

Manualen tar for seg de prosedyrer som skal følges i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft og omfatter alle aktørene i programmet.

For å oppnå suksess i en masseundersøkelse er to ting svært viktige:
Høyt oppmøte og optimal kvalitet på det arbeidet som utføres.

Manualen er ment som retningslinjer for Masseundersøkelsen slik at kvaliteten på arbeidet holdes på et høyt nivå, og at man gjennom dette medvirker til å senke forekomst og dødelighet av livmorhalskreft ytterligere.

Oslo 02.05.2005

Torill Sauer
Leder av Rådgivningsgruppen

Steinar Østerbø Thoresen
Leder av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Innhold

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Innledning | 6 |
| 1.1 | Masseundersøkelse | 6 |
| 1.2 | Kvalitetssikring | 6 |
| 1.3 | Målsetting med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft | 7 |
| 1.4 | Faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft | 7 |
| 2 | Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge | 8 |
| 2.1 | Årsak til livmorhalskreft og forstadier | 8 |
| 2.2 | Forekomst av livmorhalskreft og forstadier i Norge | 8 |
| 2.3 | Overlevelse og dødelighet ved livmorhalskreft | 9 |
| 2.4 | Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge | 10 |
| 2.5 | Konsesjon og forskrifter | 10 |
| 2.6 | Organisering av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft | 10 |
| 3 | Informasjon | 12 |
| 3.1 | Formidling av informasjon til personer uten faglig kunnskap om livmorhalskreft og HPV | 12 |
| 3.2 | Invitasjonsbrev (påminnelse) | 14 |
| 3.3 | Annet informasjonsmaterieell | 14 |
| 4 | Humant papillomavirus (HPV); etiologi, tester og vaksine | 15 |
| 4.1 | Innledning | 15 |
| 4.2 | Anbefalinger for HPV-testing i Masseundersøkelsen | 15 |
| 4.3 | Vaksine | 16 |
| 5 | Veiledning for prøvetaking og forsendelse av cytologisk utstryk fra livmorhalsen | 17 |
| 5.1 | Innledning | 17 |
| 5.2 | Prøvetaking – utstyr | 17 |
| 5.3 | Prøvetaking – prosedyre | 17 |
| 5.4 | Emballering og forsendelse | 19 |
| 5.5 | Råd når laboratoriet ber om at prøven tas på nytt | 20 |
| 5.6 | Prøvetakers informasjon til kvinnen | 20 |
| 6 | Laboratorieprosedyrer | 21 |
| 6.1 | Innledning | 21 |
| 6.2 | Laborarieteknisk kvalitet | 21 |
| 6.3 | Prøvemottak – registrering | 21 |
| 6.4 | Farging | 21 |
| 6.5 | Teknisk utstyr – Mikroskop | 21 |
| 6.6 | Arkivering av prøver | 21 |
| 6.7 | Tilbakemelding til prøvetakere | 21 |
| 7 | Diagnostisk prosedyre (Screening) | 22 |
| 7.1 | Innledning | 22 |
| 7.2 | Mikroskopering av det cytologiske utstryket | 22 |
| 7.3 | Prøvesvar til rekvirent | 22 |
| 7.4 | Arkivererte prøver – bruk i løpende kvalitetssikring | 22 |
| 7.5 | Kvalitetssikringssystemer ved negative funn | 22 |

| | | |
|-------|---|----|
| 7.6 | Korrelasjon cytologi og histologi _____ | 23 |
| 7.7 | Tid for besvarelse av prøve _____ | 23 |
| 7.8 | Automatisering _____ | 23 |
| 8 | Kompetansekrav til patologiavdelinger, patologer og bioingeniører i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft _____ | 24 |
| 8.1 | Innledning _____ | 24 |
| 8.2 | Kompetansekrav til patologiavdelinger _____ | 24 |
| 8.3 | Kompetansekrav til patologiavdelinger som har ansvar for opplæring av leger og bioingeniører _____ | 24 |
| 8.4 | Kompetansekrav til patologer _____ | 24 |
| 8.5 | Kompetansekrav til bioingeniører _____ | 25 |
| 9 | Klassifikasjon _____ | 27 |
| 9.1 | Innledning _____ | 27 |
| 9.2 | Klassifikasjon for celleprøver fra livmorhalsen (Bethesda 2001) _____ | 27 |
| 9.3 | SNOMED koder _____ | 28 |
| 10 | Nasjonal kvalitetssikring _____ | 34 |
| 10.1 | Nasjonal kvalitetssikring _____ | 34 |
| 10.2 | Andre typer kvalitetssikring _____ | 34 |
| 11 | Resultatregistrering og resultatevaluering i Kreftregisteret _____ | 35 |
| 11.1 | Innledning _____ | 35 |
| 11.2 | Registrering _____ | 35 |
| 11.3 | Ansvar _____ | 35 |
| 11.4 | Kvalitetssikring _____ | 35 |
| 12 | Avviksbehandling _____ | 36 |
| 12.1 | Avviksbehandling _____ | 36 |
| 13 | Vedleggsliste _____ | 37 |
| 13.1 | Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Kreftregisteret _____ | 37 |
| 13.2 | Høgskolen i Sør-Trøndelag (HiST) _____ | 37 |
| 13.3 | Rask rescreening (RR) – en metode for å redusere andelen falske negative prøver _____ | 38 |
| 13.4 | Reservasjonsskjema _____ | 39 |
| 13.5 | Informasjonsbrev til 25-åringene _____ | 40 |
| 13.6 | Invitasjonsbrev kvinner 25-69 år _____ | 41 |
| 13.7 | Purrebrev kvinner 25-69 år _____ | 42 |
| 13.8 | Din celleprøve bør kontrolleres _____ | 43 |
| 13.9 | Celleprøve av dårlig teknisk kvalitet _____ | 44 |
| 13.10 | Påminnelse om å ta vevsprøve fra livmorhalsen _____ | 45 |
| 14 | Referanseliste _____ | 46 |

Sammendrag

Kvalitetsmanualen omhandler målsettinger for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, og setter krav for hvordan dette kan oppnås. Hovedmålsettingen er å redusere sykkelighet og dødelighet av livmorhalskreft med minst 50 prosent (fra perioden 1990-1994). Dette kan oppnås gjennom høy deltakelse (minst 80 prosent) og høy kvalitet på det arbeidet som gjøres ved prøvetaking og i patologi-avdelingene.

Informasjonskapitlet omhandler informasjon som kan gis til kvinner som deltar i programmet. Alle kvinner vil det året de fyller 25 år, motta et informasjonsbrev om Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Det er et eget kapittel om humant papilloma virus (HPV). Det anbefales gradvis innføring av HPV-testing etter internasjonalt aksepterte retningslinjer.

Prøvetakere vil finne informasjon om riktig prosedyre ved prøvetaking, fiksering og forsendelse. Videre er alle viktige prosedyrer omkring avdelingens håndtering av prøver og diagnostikk beskrevet i detalj, sammen med de kompetansekrav som settes til avdelinger, bioingeniører og leger.

Kreftregisterets rolle og plikter i programmet er omtalt i eget kapittel, samt hva som skal skje ved avvik fra manualens prosedyrer.

Det er et eget kapittel om klassifikasjon med kriterier for celleprøver fra livmorhalsen, samt vedlegg og referanser.

Summary

In October 2001 a National Advisory Board was established for The Norwegian Cervical Cancer Screening Program (NCCSP) against cervical cancer. One of the main issues was quality assurance.

The (NCCSP) was established in 1995. Today the program is regulated by «Regulations on the collection and processing of personal health data in the Cancer Registry of Norway» (Cancer Registry Regulations of 21 December 2001 No. 1477)

The results show a decrease in incidence and mortality, which is the main aim.

This quality assurance manual will describe:

Information to people who lack knowledge of human papilloma virus.

Human papilloma virus, testing and vaccination.

Smear taking, how to get optimal smear quality.

Optimal techniques in the laboratories.

The screening and diagnostic process by the laboratory technologist and pathologist in the pathology departments.

Quality requirements for laboratories and staff.

The Norwegian classification system of cytology, based on The Bethesda system.

National quality assurance.

Registration and evaluation of smears from private and public laboratories by the Cancer Registry.

Handling divergence in order to reach the aim of the program.

1 Innledning

1.1 Masseundersøkelse

Dersom en masseundersøkelse skal oppnå resultater, må både medisinske og organisatoriske forutsetninger være tilstede. WHO har gitt kriterier for gjennomføring av masseundersøkelser. Disse er senere modifisert og kan oppsummeres slik:

Medisinske forutsetninger for en vellykket masseundersøkelse:

- **Alvorlighet av sykdommen**
Sykdommen bør være vanlig og forårsake en alvorlig tilstand og/eller død.
- **Naturlig forløp**
Naturlige forløp fra sykdom oppstår til stadium hvor død eller alvorlig sykdom ikke lenger kan hindres, bør være kjent. Sykdommen bør ha lang, asymptomatisk preklinisk fase som kan diagnostiseres.
- **Behandlingen**
En effektiv behandling for sykdommen på et tidlig stadium/forstadium må være tilgjengelig.
- **Rutineundersøkelsen**
Prøven må være sikker og akseptabel for dem som skal testes og for dem som utfører testen. Prøven må ha egenskaper slik at personer blir klassifisert som sannsynlig friske eller sannsynlig syke med en rimelig grad av sikkerhet, dvs høy sensitivitet og spesifisitet.

Organisatoriske forutsetninger for en vellykket masseundersøkelse:

- Målgruppen må være definert.
Individene i målgruppen må være enkle å identifisere og kunne inviteres til å delta.
- Det må finnes adekvat utstyr for prøvetaking og kvalifisert personell til å analysere prøvene.
- Behandlingsregimet må ha kvalitet og kapasitet til å ta imot de nye tilfellene som diagnostiseres.
- Det må finnes et strukturert oppfølgingssystem etter avsluttet behandling.
- Det må finnes et system for organisert kvalitetskontroll av rutiner og behandling.

1.2 Kvalitetssikring

Kvalitetssikring skal være en kontinuerlig prosess i alt medisinsk faglig arbeid. De siste årene er det blitt tydeliggjort, i de fleste medisinske fag, gjennom blant annet prosedyrebøker, manualer og endrede kontrollrutiner. Det teoretiske grunnlag med definisjoner finnes flere steder.

Lov om helsepersonell §1:

Lovens formål er å bidra til sikkerhet for pasienter og kvalitet i helsetjenesten, samt tillit til helsepersonell og helsetjenester.

Definisjoner:

«Helhet av egenskaper og kjennetegn et produkt eller en tjeneste har, som vedrører dets evne til å tilfredsstille fastsatte krav eller behov som er antydnet.» (**Norsk standard**)

«Alle systematiske og planlagte tiltak som sikrer at virksomheten utøves i overensstemmelse med dagens profesjonelle standarder og i henhold til pasientens behov.» (**Statens helsetilsyn**)

«Kvalitetssikring i medisinsk virksomhet er summen av alle de tiltak som gjør denne til en systematisk og kontrollert virksomhet. Kvalitetssikring er en planmessig og kontinuerlig prosess. Den må omfatte hele virksomheten og være en integrert del av det daglige arbeid. Kvalitetssikring er primært et

ledelsesansvar, men enhver lege har ansvar for egen yrkesutøvelse. Gjennomføring av kvalitetssikring er også avhengig av utarbeidede standarder og fungerende, selvstendige faglige tilsynsordninger.» (Legeforeningens kvalitetshåndbok)

1.3 Målsetting med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Hovedmålsettingen er å redusere forekomsten av livmorhalskreft med 50 prosent i forhold til aldersjustert insidensrate fra perioden 1990-1994. Dødeligheten skal reduseres med minst like mye med samme periode som utgangspunkt.

- Prøvevolumet (celleprøver) skal ikke økes utover 1994-nivå.
- Dekningsgraden i aldersgruppen 25-69 år (andel som tar prøve i et tre års intervall) skal være minst 80 prosent.
- HPV-testing skal innføres etter internasjonalt aksepterte kriterier.
- Patologiavdelingene skal besvare minst 15 000 celleprøver fra livmorhalsen årlig (se kap. 8.2).
- Svartiden på rutineprøver fra avdeling til prøvetaker skal ikke overskride to uker.
- Det skal være et samsvar mellom cytologisk diagnose og biopsisvar.

1.4 Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Mandat for Rådgivningsgruppen:

Rådgivningsgruppen opprettes for å følge opp evalueringsrapporten «Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge, Evaluering av programmet 1992-1998».

Gruppen skal vurdere:

- Resultatene fortløpende.
- Endringer når det gjelder nye rutiner og ny teknologi/testing.
- Revisjon av remissen.
- Kvalitetssikring, med bl.a. utarbeidelse av kvalitetssikringsmanual for prøvetaking, forsendelse av prøver, diagnostisering, svarrapportering til rekvirent og Kreftregisteret, og Kreftregisterets oppfølging av prøvesvar og tilbakemelding til kvinnene.
- Informasjon til rekvirentene, laboratoriene og kvinnene.

Gruppen skal ha medlemmer fra Den Norske Patologiforening, Norsk forening for klinisk cytologi, Norsk Gynekologisk Forening, Almenpraktiserende Lægers Forening, Bioingeniørutdanningen, Bioingeniørfaglig Institutt, en epidemiolog, Direktøren ved Kreftregisteret. I tillegg kan rådgivningsgruppen foreslå to patologer fra de større cytologiavdelinger. Medlemmene skal oppnevnes for fire år med muligheter for reoppnevning i fire nye år. Departementet utnevner leder av og blant gruppens medlemmer, etter forslag fra gruppen.

Gruppen skal gi råd til ledelsen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Gruppen rapporterer til ledelsen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ved Kreftregisteret som rapporterer videre til Sosial- og Helsedirektoratet.

Rådgivningsgruppen er oppnevnt av Helsedepartementet.

Gruppens mandat er godkjent av Helsedepartementet.

Kreftregisteret fungerer som sekretariat.

Fra oktober 2004 er i tillegg en representant fra Norsk forening for Medisinsk Mikrobiologi medlem.

2 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge

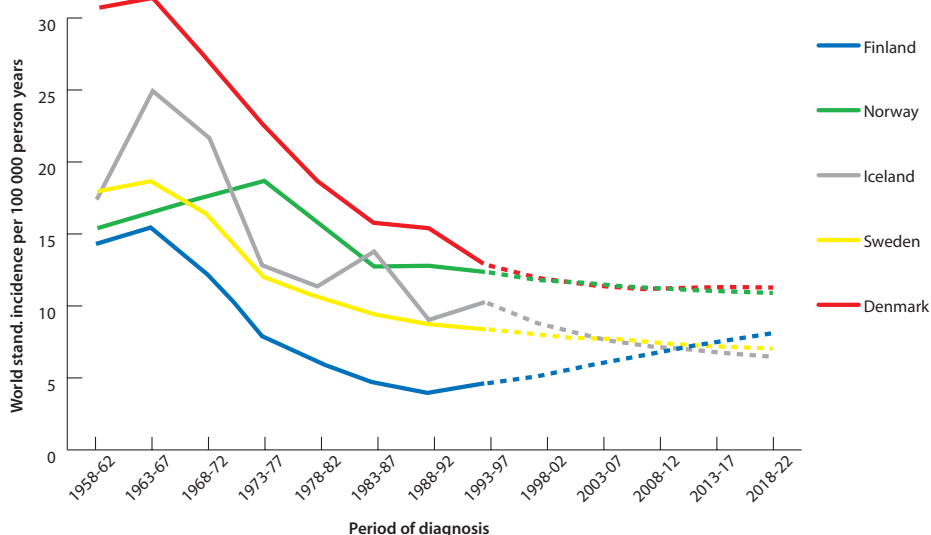
2.1 Årsak til livmorhalskreft og forstadier

Det har lenge vært kjent at risiko for å utvikle forstadier til livmorhalskreft, og livmorhalskreft har vært knyttet til tidlig seksuell debut, mange partnere og partners seksuelle mønster. Mistanke om en virusinfeksjon som kausal faktor har derfor vært til stede i mange år. Det er nå fastslått at onkogene typer av humant papilloma virus (HPV) utgjør en kausal faktor ved utvikling av sykdommen. De typer som er sterkest assosiert med livmorhalskreft i Norge er HPV typene 16, 18, 31, 33, 35 og 45. HPV 6 og 11 er kausale ved utvikling av kjønnsvorter (kondylomer). Det forekommer praktisk talt ikke livmorhalskreft uten at det finnes onkogen HPV i tumorvevet. Svært mange kvinner smittes av HPV i løpet av livet, men få av dem utvikler forstadier og ennå færre livmorhalskreft. Prevalensstudier har vist at om lag 20 prosent av norske kvinner i alderen 18-23 har en onkogen HPV-infeksjon i livmorhalsen. Påvisning av HPV-infeksjon i livmorhalsen er nå teknisk mulig med kommersielle tester som er på markedet. Dette åpner nye muligheter for testing/screening. Omtales senere i kap. 4 og 5.

Siden en HPV-infeksjon er så hyppig hos unge kvinner, er det klart at tilleggsfaktorer må til for å utvikle sykdom. Det knytter seg stor usikkerhet til hvilke faktorer dette er, men det ser ut til at en persisterende infeksjon gir risiko for celledforandringer. Det samme synes å skje ved en re-infeksjon av samme type onkogen virus. Tidligere trodde man at det tok opptil 20 år fra en infeksjon ble påvist til kvinnen utviklet alvorlige celledforandringer. Nyere forskning viser at denne tiden er langt kortere enn antatt.

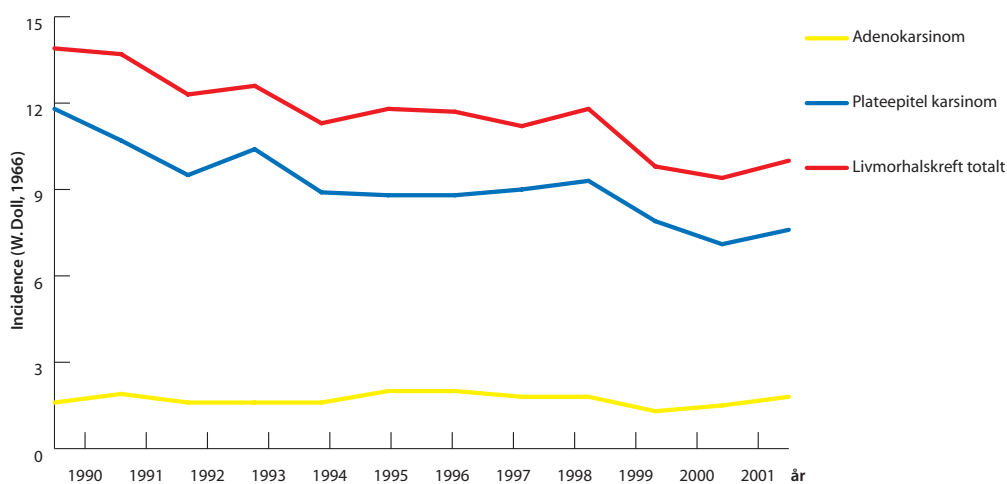
2.2 Forekomst av livmorhalskreft og forstadier i Norge.

Forekomsten av livmorhalskreft i Norge har jevnt over vært noe fallende fra 1970. Dette faller sammen med den økte prøvetaking som skjedde samtidig. Senere har forekomsten ikke falt så mye som i øvrige nordiske land, sannsynligvis fordi man i Norge ikke fikk innført organisert masseundersøkelse på landsbasis før 1995 (figur 1).



Figur 1 Forekomst i Norden

Den aldersspesifikke incidens, viser at kreftformen forekommer fra tidlig i tjueårene, med en topp sent i trettiårene. Etter 1998 er det kommet en reduksjon i antall plateepitelkarsinomer, spesielt hos kvinner over 50 år. Adenokarsinomer synes derimot, som i de fleste andre land, å være upåvirket av screeningaktiviteter (figur 2).

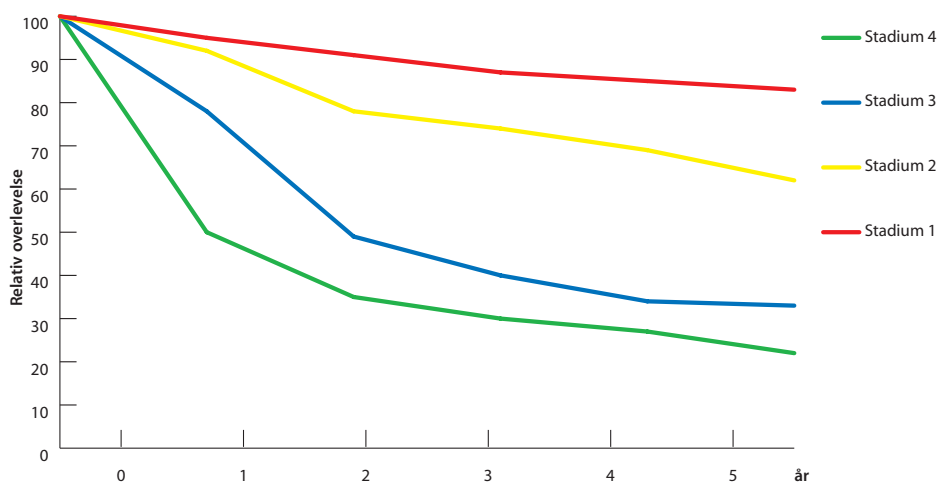


Figur 2 Forekomst i Norge etter 1990 etter histologisk type.

I Norge forekommer nå om lag 300 nye tilfeller av livmorhalskreft hvert år, omtrent halvparten av disse kvinnene har ikke tatt en cytologisk prøve de siste ti årene. Dette viser at oppfølging er en viktig faktor i en masseundersøkelse. Det forekommer nær 3000 nye tilfeller av alvorlig forstadium (CIN III – cervical intraepithelia neoplasi) hvert år.

2.3 Overlevelse og dødelighet ved livmorhalskreft

Antallet dødsfall har ligget på cirka 140 i året, men det er observert et fall i antall døde av sykdommen de siste ti årene. Nå dør omtrent 100 kvinner av livmorhalskreft hvert år. Leveutsiktene er sterkt avhengige av stadium på diagnosetidspunktet. I stadium I er prognosen meget god, mens de fleste kvinnene med sykdom i stadium IV dør i løpet av få år. (figur 3). Kvinner over 50 år har hatt en dårligere prognose enn yngre kvinner. Dette skyldes i hovedsak at disse kvinnene ikke har tatt cytologiske prøver og at sykdommen ble oppdaget i et sent stadium. For kvinner med CIN III-lesjoner som blir konisert, er overlevelsen 100 prosent.



Figur 3 Relativ overlevelse etter stadium

2.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge

Etter flere utredninger og enkelte forsøk på organisert masseundersøkelse helt fra 1950-tallet, startet registrering av alle cytologiske prøver tatt fra livmorhalsen i november 1991. Fra 1991 til 1994 besto programmet av en sentral landsdekkende registrering av alle prøver tatt fra livmorhalsen, uansett aldersgruppe. Registreringen dannet grunnlaget for å invitere kvinner som ikke hadde tatt prøve de siste tre årene. Samtidig ble det i perioden 1992-94 gjennomført et prøveprosjekt i Sør-Trøndelag og Vestfold med utprøving av invitasjonsrutiner, samt evaluering av programmets organisering. Fra 1995 ble programmet landsdekkende for kvinner i alderen 25-69 år. Masseundersøkelsen er et samarbeid mellom Helse- og omsorgsdepartementet, Sosial- og helsedirektoratet, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, landets patologiavdelinger, prøvetakere (leger) og Kreftregisteret.

2.5 Konesjon og forskrifter

Datatilsynet ga den 14.juni 1991 Kreftregisteret en midlertidig konsesjon til å opprette et personregister. Konesjonen gjaldt programmets prosjektperiode, til og med 1994. Det ble gitt ny midlertidig konsesjon i januar 1995, og permanent konsesjon ble gitt i 1998. Alle patologiavdelinger har meldeplikt, slik at alle cytologiske prøvesvar fra livmorhalsen skal sendes til Kreftregisteret uansett prøveresultat. Ny forskrift for Kreftregisteret av 21. desember 2001 gjelder fra 1. januar 2002. Her henvises til § 1-9 (vedlegg 13.1). Meldeplikt om opplysninger fra personer som har deltatt i program for tidlig diagnose eller kontroll for konkret kreftsykdom, samt meldeplikt for første histologiske eller cytologiske prøve etter positiv cytologi fra livmorhalsen. Kvinnene skal gi samtykke til at personopplysninger ved normal prøve registreres i Kreftregisterets database. Dette gjøres hos prøvetaker som informerer kvinnene og krysser av på remissen. Fordi Folkeregisteret og registrerte prøver er grunnlag for invitasjon i brev form, vil disse kvinnene likevel motta invitasjonsbrev fra Kreftregisteret. Kvinnene kan gi melding til Kreftregisteret dersom de også ønsker å reservere seg mot invitasjon. Reservasjonsskjema (Vedlegg 13.4) finnes også på Kreftregisterets hjemmeside www.kreftregisteret.no. Det kan også sendes e-post til masseundersokelsene@kreftregisteret.no.

2.6 Organisering av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Følgende registre danner basis for organisering av Masseundersøkelsen:

Cytologiregisteret (fra november 1991) inneholder prøvesvar fra all cytologisk prøvetaking (livmorhals) i Norge, uansett alder, laboratorium eller klinisk indikasjon. Om lag 500 000 prøver registreres årlig.

Histologiregisteret (fra 2002) inneholder alle svar fra histologiske preparater tatt fra livmorhalsen, inkludert alle benigne forandringer.

CIN-registeret (fra 1997) inneholder data om all oppfølging av cytologisk påviste CIN-lesjoner.

Kreftregisterets hoveddatabase (fra 1951) er nær 100 prosent komplett på alle infiltrerende lesjoner, og har etter hvert også gode data på histologisk påviste CIN-lesjoner.

Folkeregisteret: En kopi fra Folkeregisteret sendes hver måned til Kreftregisteret.

Adresseforandringer, endring i bosatt status og død kontrolleres mot denne kopien ved utsendelse av invitasjonsbrev.

Dødsårsaksregisteret er et register i Statistisk Sentralbyrå. Alle dødsfall i Norge skal meldes. I de tilfellene kreft er oppgitt som dødsårsak overføres en kopi av dødsmeldingene til Kreftregisteret.

Kreftregisteret sammenholder opplysninger fra Folkeregisteret, Kreftregisterets hoveddatabase, Cytologiregisteret og Histologiregisteret som grunnlag for utsendelse av invitasjonsbrev (påminnelse) til kvinnene. Informasjon om kvinner som skal inviteres sendes Nasjonalt Folkehelseinstitutt, som sender ut brevene. Invitasjonsbrev sendes bare til kvinner i alderen 26-69 år som ikke har tatt en prøve de tre siste årene. Kvinner som tar prøver regelmessig med kortere intervall, vil dermed aldri motta noe invitasjonsbrev. Brevet er en påminnelse til kvinnen om å kontakte fastlegen for å få tatt prøve. Prøvetakerene, i all hovedsak allmennpraktiserende leger, sender prøvene til en patologiavdeling. Dersom det ikke registreres noen prøve i Kreftregisteret, sendes puring etter ett år. Etter to nye år sendes det ut en ny invitasjon dersom prøve fortsatt ikke er registrert. Kvinner i alle aldre med prøvesvar som krever kontroll (eventuelt merket med kontroll fra laboratoriene), og som ikke blir kontrollert, vil motta et brev fra Kreftregisteret seks måneder etter anbefalt kontrolltid. Siden 1995 er det sendt ut 2 268 877 invitasjonsbrev, 959 439 brev om puring, 21 827 brev vedrørende kontrollprøve og 55 932 brev om uegnet prøve (tall fra april 2005).

Prøvetakeren mottar prøveresultatet fra patologiavdelingene og meddeler dette til kvinnen. Patologiavdelingene sender også kopi av prøveresultatet til Kreftregisteret. Prøvesvar fra kvinner som ikke ønsker å registrere personopplysninger i Kreftregisteret, anonymiseres etter kobling mot Kreftregisterets hoveddatabase, Cytologiregister og Histologiregister.

Når det samtidig med celleprøve tas en HPV-test, skal prøvesvarene sendes rekvisenten samtidig, med en samlet anbefaling om videre oppfølging.

Kopi av alle HPV-resultater skal overføres til Kreftregisteret.

3.1 Formidling av informasjon til personer uten faglig kunnskap om livmorhalskreft og HPV

Dette er informasjon som kan gis fra leger og helsearbeidere til kvinner.

3.1.1 Livmorhalskreft – nøkkeltall

- På verdensbasis er livmorhalskreft, nest etter brystkreft den vanligste kreftform som rammer kvinner. Livmorhalskreft er den vanligste kreftformen hos kvinner under 35 år i Norge.
- Mer enn 80 prosent av nye tilfeller oppstår i land der det ikke er et organisert masseundersøkelsesprogram.
- Hvert år vil omtrent 60 000 kvinner i Europa utvikle livmorhalskreft og nesten 30 000 kvinner vil dø av sykdommen.
- Antall tilfeller av livmorhalskreft har sunket dramatisk i land som har innført effektive masseundersøkelsesprogram. I noen av disse landene har nedgangen i antall tilfeller av livmorhalskreft nå stagnert eller til og med begynt å øke igjen. Dette kan bety at det celleprøvebaserte masseundersøkelsesprogrammet har nådd sitt maksimale potensiale.

3.1.2 Humant papilloma virus (HPV) – årsaken til livmorhalskreft

- Livmorhalskreft vil ikke utvikles uten en HPV-infeksjon.
- Det er flere enn 100 typer HPV, men bare 15 av disse kan settes i sammenheng med eventuell utvikling av livmorhalskreft.
- HPV overføres seksuelt. Viruset kan finnes overalt i underlivet og overføres ved hudkontakt, derfor beskytter ikke kondomer fullstendig mot denne infeksjonen.
- Majoriteten av seksuelt aktive voksne vil ha en HPV-infeksjon en gang i løpet av livet.
- HPV-infeksjon er mest vanlig hos unge voksne, hvor HPV-typene assosiert med livmorhalskreft kan påvises hos opptil 20 prosent av kvinnene.
- HPV-infeksjoner er så vanlig at den kan anses som en normal konsekvens av å være seksuelt aktiv.
- De fleste HPV-infeksjoner hos yngre kvinner er forbigående og gir ikke symptomer. Majoriteten av infeksjonene vil bli bekjempet av kroppens eget immunforsvar i løpet av 12-18 måneder.
- HPV-infeksjoner som oppdages nå, kan være overført for flere år siden.
- Data om eldre kvinner mangler, men for tiden mener man at HPV-infeksjoner i denne aldersgruppen mest sannsynlig representerer en infeksjon som har vært til stede over tid.
- Livmorhalskreft vil bare utvikles i et lite antall av tilfellene hvor HPV-infeksjonen har vært til stede i lang tid, og Masseundersøkelsesprogrammet ikke har oppdaget forstadier.

- Behandlingen av forstadiene til livmorhalskreft fører også til at de fleste HPV-infeksjonene går tilbake. For tiden er det ingen tilgjengelig behandling av selve HPV-infeksjonen.
- Forebyggende HPV-vaksiner er under utprøving, og kliniske forsøk har vist oppmuntrende resultater. Hvis disse resultatene blir bekreftet i videre studier, er det sannsynlig at HPV-vaksiner vil bli kommersielt tilgjengelig i nær framtid.

3.1.3 Utvikling av livmorhalskreft

- For tiden mener man at utviklingen av livmorhalskreft tar noen år, og at HPV-infiserte celler i livmorhalsen blir gradvis mer unormale i løpet av perioden.
- Forstadier til livmorhalskreft kan oppdages ved masseundersøkelse og behandles effektivt, slik at livmorhalskreft ikke utvikles.
- Livmorhalskreft utvikles bare hvis immunforsvaret ikke klarer å bekjempe viruset, og infeksjonen utvikler seg over tid.
- Hvis immunforsvaret bekjemper viruset, vil også forstadiene gå tilbake av seg selv, og risikoen for å utvikle livmorhalskreft er lav.

3.1.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

- Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er en helseundersøkelse med mål om å forhindre utvikling av kreft, ved å oppdage og behandle forstadier som ubehandlet kan føre til livmorhalskreft.
- Jo tidligere disse forstadiene oppdages, jo lettere er de å behandle, og jo større sjanse er det for å forebygge livmorhalskreft.
- Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft basert på celleprøver kan, når den er utført effektivt, oppdage opp til 80 prosent av forstadiene hos kvinner som får tatt prøve regelmessig.
- Nye teknikker er nå under utprøving. Celleprøvebasert masseundersøkelse er imidlertid foreløpig den beste beskyttelsen som er tilgjengelig, og den er mest effektiv om kvinnene deltar regelmessig i forhold til de anbefalte nasjonale retningslinjer. I Norge betyr det hvert tredje år.
- De fleste kvinner med unormale celleprøver trenger ikke behandling, men det er viktig at alle kvinner med unormale celleprøver blir fulgt opp i følge retningslinjene.
- Forskning ved Kreftregisteret viser at kvinner som deltar i programmet har mindre sjanse for å utvikle livmorhalskreft. Mer enn 50 prosent av livmorhalskrefttilfellene i Norge oppstår hos kvinner som ikke tar celleprøve regelmessig.

3.1.5 HPV-testing

HPV-testing har vært foreslått til forebyggingen av livmorhalskreft. HPV-test kan tas som en tilleggsundersøkelse for å identifisere kvinner med lavgradig eller uegnet prøve som trenger oppfølging

Følgende blir gjeldende fra 1. juli 2005:

- HPV-test anbefales etter uegnet prøve, der cellene er dekket av blod eller betennelsesceller (M 09010), og lavgradige lesjoner (M 69100 og M 69701)

- Egne takster
- HPV-svar sees i sammenheng med cytologisvaret, og rapporteres samlet til rekvisit
- Resultater rapporteres til Kreftregisteret

De endelige retningslinjene blir lagt ut på Kreftregisterets hjemmeside når disse er klare.

3.2 Invitasjonsbrev (påminnelse)

Kreftregisteret sender ut seks forskjellige invitasjonsbrev:

- Informasjonsbrev med brosjyre til alle kvinner bosatt i Norge det året de fyller 25 år (fra 2005, se vedlegg 13.5)
- Påminnelse om å ta en celleprøve når det er gått tre år siden siste prøve til alle kvinner mellom 26 og 69 år (se vedlegg 13.6)
- En «purring» ett år senere til dem som fortsatt ikke har tatt prøve (se vedlegg 13.7)
- Anbefaling om kontroll til dem som ikke har tatt kontrollprøve ved dårlig teknisk kvalitet (se vedlegg 13.8)
- Anbefaling om kontroll til dem som ikke har tatt kontrollprøve ved lette celleforandringer (se vedlegg 13.9)
- Anbefaling om mer utfyllende undersøkelser til dem som ikke har kontrollert prøver hvor dette anbefales (vil komme i løpet av 2005, se vedlegg 13.10)

3.3 Annet informasjonsmateriell

Kreftforeningen

Den Norske Kreftforening har informasjonsmateriell som kan bestilles hos:

Den Norske Kreftforening
Tullingsgt. 2
Postboks 4, Sentrum
0101 Oslo
Tlf 22 86 66 00

«Celleforandringer i livmorhalsen; informasjon til pasienter, pårørende og andre interesserte.»
www.kreft.no

Norsk elektronisk legemiddelhåndbok

Hver enkelt lege har sitt personlige abonnement.

4 Humant papillomavirus (HPV); etiologi, tester og vaksine

4.1 Innledning

Persisterende infeksjon med visse typer HPV er første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til livmorhalskreft. HPV kan påvises hos nesten alle kvinner med livmorhalskreft. Flere enn 100 HPV-typer er fullstendig karakterisert, og 15 HPV-typer kan nå klassifiseres som onkogene. HPV 16, 18, 31, 33, 35 og 45 utgjør de dominerende HPV-typene som assosieres med forstadier og livmorhalskreft. Disse påvises i mer enn 97 prosent av krefttilfeller og ved høygradige forstadier. Infeksjon med onkogene HPV-typer er svært utbredt hos seksuelt aktive kvinner, spesielt i de yngste aldersgrupper. De fleste HPV-infeksjoner er imidlertid forbigående, og vil aldri utvikles videre til forstadier. Latente infeksjoner kan reaktiveres ved immunsuppresjon.

Det har gjennom flere år pågått studier for å evaluere effekt av HPV-testing i screening. Disse har vist at HPV-testing har høyere sensitivitet for å oppdage forstadier enn celleprøve, men spesifisiteten avhenger av hvilke aldersgrupper som testes. Det er ikke dokumentert at HPV-testing kan erstatte celleprøver, men i alle aldersgrupper er HPV-testing egnet til oppfølging av usikre celleforandringer. Nyere studier tyder på at HPV-testing også kan brukes i oppfølgingen etter konisering. Det er vist at det er liten risiko for persisterende forstadier eller residiv dersom HPV-test er negativ et halvt til ett år etter behandling. For at livmorhalskreft skal utvikles må E6/E7 onkoproteiner uttrykkes. Dette forekommer bare ved aktiv infeksjon med onkogene HPV-typer.

Det finnes flere kommersielle HPV-tester i markedet. De er basert på hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserte amplifikasjonsteknikker. Til bruk i screening anbefales standardiserte, validerte tester slik at resultater fra de ulike helseregioner kan sammenliknes. De DNA-baserte testene kan ikke skille mellom latent eller aktiv infeksjon. De RNA-baserte testene påviser aktiv infeksjon (dvs om E6/E7 onkoproteiner uttrykkes).

Alle HPV-testresultater skal meldes Kreftregisteret.

4.2 Anbefalinger for HPV-testing i Masseundersøkelsen

I april 2004 utarbeidet WHO anbefalinger for HPV-testing/screening. Disse er tilgjengelige på www.iarc.fr.

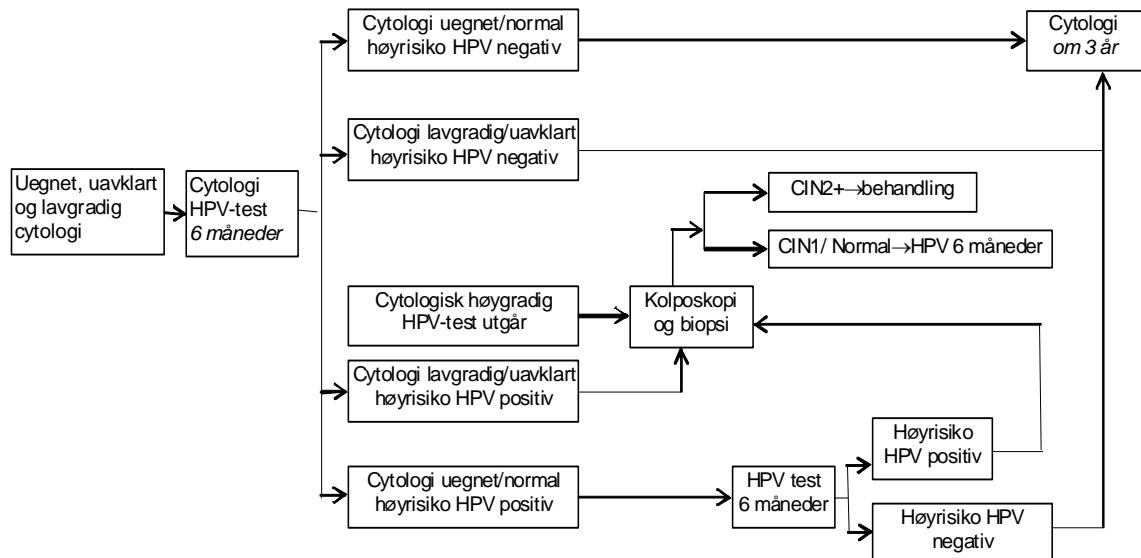
HPV-testing anbefales kun som diagnostisk testing av kvinner med usikre eller lavgradige celleforandringer, uegnet celleprøve/dårlig prøve kvalitet. Innføring av HPV-test som primærscreening må bare gjøres under vitenskapelig kontroll og sammen med cytologisk prøvetaking.

Følgende blir gjeldende fra 1. juli 2005:

- HPV-test anbefales etter uegnet prøve, der cellene er dekket av blod eller betennelsesceller (M 09010), og lavgradige lesjoner (M 69100 og M 69701)
- Egne takster
- HPV-svar sees i sammenheng med cytologisvaret, og rapporteres samlet til rekvirent
- Resultater rapporteres til Kreftregisteret

De endelige retningslinjene blir lagt ut på Kreftregisterets hjemmeside når disse er klare.

Følgende flytdiagram skal følges for HPV-testing:



Oppfølging av kvinner med uegnet, uavklart eller lavgradig cytologi:
 Kvinnene innkalles etter 6 måneder for ny cytologi og HPV test.
 Den videre oppfølging avhenger av cytologifunn og HPV status og er skissert i skjemaet.

4.3 Vaksine

Forebyggende og terapeutiske HPV-vaksiner er under utprøving. Hvis resultatene fra utprøvingene faller positivt ut, vil HPV-vaksine være tilgjengelig om få år. Forebyggende vaksine vil ha betydning for Masseundersøkelsen, men celleprøve vil fortsatt ha en plass i det forebyggende arbeid.

5 Veiledning for prøvetaking og forsendelse av cytologisk utstryk fra livmorhalsen

5.1 Innledning

Cytologisk prøve i Masseundersøkelseprogrammet tas fra livmorhalsen hvert tredje år. Målet er å ta en prøve med optimal kvalitet.

Screeningprøve

Det er *ikke nødvendig* å ta prøve av gravide og ved postpartumkontroll (6-8 uker etter fødsel) dersom kvinnen har hatt *en normal prøve i løpet av de siste tre år*. Er det mer enn to og et halvt år siden, er det bedre å ta prøve under svangerskapet enn å vente til etter fødsel. Dersom det er tre år siden siste screeningprøve og kvinnen er i 2. eller 3. trimester ved første kontroll, utsettes prøven til postpartumkontrollen.

Det er ikke nødvendig å ta prøve fra vaginaltopp etter hysterektomi, bare fra eventuelt gjenstående portio. Praksis varierer, men portio står av og til igjen.

Dersom indikasjon for hysterektomi har vært celleforandringer, anbefales det cytologisk prøve fra vaginaltoppen. Det er viktig at kliniske opplysninger anføres på remisse slik at prøvene kodes korrekt. Det er naturlig å ta en prøve av seksuelt aktive kvinner yngre enn 25 år dersom det likevel utføres en gynekologisk undersøkelse, men det skal ikke tas prøve oftere enn hvert tredje år uten at det foreligger klinisk indikasjon.

Klinisk indikasjon

Ved symptomer og kliniske funn der forandringer i livmorhals kan være aktuelt, skal det tas prøve utenom programmet. Det kan være blødning eller blodig utflod mellom menstruasjonene, spontant eller i forbindelse med samleie og ved postmenopausal blødning.

Ved patologiske funn i cytologisk prøve følges anbefalinger i prøvesvaret.

Det tas kontrollprøve etter behandling (f.eks. konisering), ved suspekke inspeksjonsfunn eller kolposkopiske funn.

5.2 Prøvetaking – utstyr

| Konvensjonell prøvetaking | Væskebasert prøvetaking |
|----------------------------|------------------------------|
| Selvholdende spekel | Selvholdende spekel |
| Talkumfrie hansker | Talkumfrie hansker |
| Spatel i tre | Spatel i plast |
| Cervixbørste | Cervixbørste |
| Objektglass med skrivefelt | Beholder med fikseringsvæske |
| Fikseringsmiddel | |



5.3 Prøvetaking –prosedyre

Konvensjonell prøve

Til prøvetaking brukes spatel og børste.

Ved graviditet anbefales bare spatel. Dersom børste brukes i tillegg, kan den bøyes og føres maksimalt én til én og en halv centimeter opp i livmorhalsen.

For diagnostikken er det viktig å få med materiale fra transformasjonssonen (grensesonen mellom plate- og sylinderepitel). Da denne trekker seg lengre opp i endocervix med økende alder, vil bruk av børste øke sannsynligheten for at en får med celler herfra.

Forutsetningen for å få representativt materiale fra livmorhalsen er at ytre mormunn kan sees under prøvetakingen. Utstryk tas straks etter innføring av (selvholdende) spekulum, før eksplorasjon og terapeutiske prosedyrer. Bruk helst saltvann, helst ikke (eller lite) smøremiddel (ved prøvetaking til HPV-test skal det ikke brukes smøremiddel). Rikelig slim på portio tørkes forsiktig av.

Prøvetaking fra ectocervix:

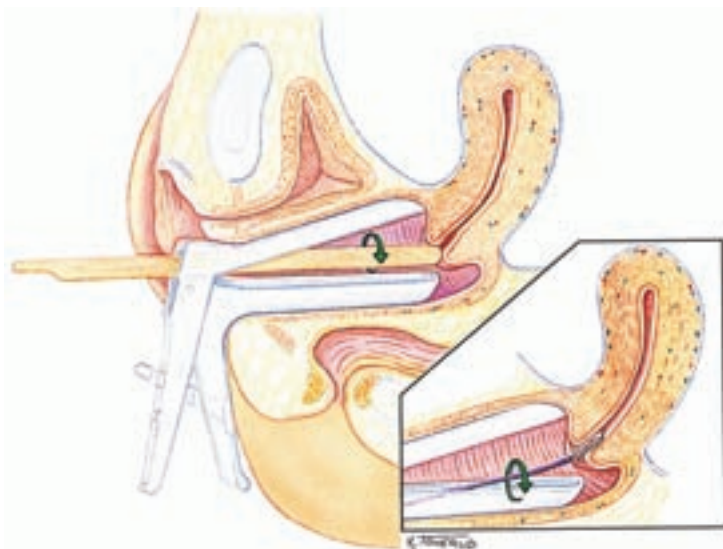
Trespatelens runde/brede ende føres rundt hele omkretsen av mormunnsåpningen og området rundt (sveiper over portio). Hold et jevnt press og sørg for god kontakt med overflaten.

Prøvetaking fra endocervix:

Børsten settes to centimeter inn i livmorhalsen (børstehodet er to centimeter). Den dreies helt rundt noen ganger mens man tilstreber god kontakt med veggene.

Prøve fra fornix posterior er ikke aktuelt.

Det finnes børster som kan brukes til å ta prøve fra endo- og ektocervix samtidig. Følg bruksanvisning, prøvetaking med denne type børste avviker fra det som er beskrevet ovenfor.



Prøve fra endecervix tas med cytobørste, som føres inn i cervicalkanalen og roteres.

Materialet strykes til slutt ut på objektglass merket med pasientens navn og fødselsdato. Bruk vanlig grå blyant da denne ikke vaskes bort i fargeprosessen. Stryk materialet jevnt og passe tykt på prøveglasset, celler fra ektocervix plasseres nærmest navnemerkingfeltet, og celler fra endocervix plasseres på ytterste tredjedel.

Hold spatelen parallelt med objektglassets overflate under utstrykning.

Lufttørring gjør tolking av prøven vanskelig, fikser derfor umiddelbart med egnet middel. Preparatet holdes skrått. La preparatet tørke før pakking. Materialet taper seg over tid og sendes derfor laboratoriet så raskt som mulig.



Væskebasert prøve til cytologisk diagnostikk eller HPV-test

Prøve må tas før andre diagnostiske og terapeutiske tiltak.

Ha hansker på under hele prosedyren for å unngå kontaminasjon.

Bruk ikke smøremiddel, og vær rask for å unngå at cellene tørker fast på spatel/børste.

Bruk plastspatel på portio. Etter prøvetaking «vispes» spatelen *umiddelbart* kraftig 5-10 ganger i transportvæsken for å vaske av cellene – spatelen kastes.

Bruk børste i livmorhalsen. Den roteres i *én* retning med en jevn og rask bevegelse, og trekkes så raskt ut. Unngå blødning. Skyll børsten umiddelbart i samme transportmedium og gni 8-10 ganger mot innsiden av glasset – børsten kastes.

Spatel eller børste må ikke bli stående i transportmediet – cellene bindes da til børsten.

Materiale av tre eller andre ikke-plast-materialer må ikke brukes.

For at den cytologiske prøven skal bli representativ, er det viktig at en får med materiale rundt transformasjonssonen ved ytre mormunn.

Ved bruk av annet prøvetakingsutstyr må prosedyre innhentes fra laboratoriet.

Skru lokket godt til og merk forskriftsmessig. Sendes laboratoriet så raskt som mulig.

Den samme væskebaserte prøven kan brukes både til HPV og cytologi.

HPV-test utføres som en supplerende undersøkelse på cytologisk indikasjon.

Følg angitte retningslinjer i kapittel 4.

5.4 Emballering og forsendelse

Konvensjonell prøve

Prøveglasset pakkes i forskriftsmessig slagfast hylse.

Konvolutt skal tilfredsstillende kravene til norsk standard og merkes « Forsiktig, biologisk materiale».

Konvolutt skal ha felt for frankering som ikke inngår i omslutningsdelen.

Remisse må fylles fullstendig ut og legges ved. Husk fødselsnummer.

Dersom det er klinisk mistanke om malignitet, må dette anføres slik at laboratoriet prioriterer prøven (CITO).

Ansvar for at forskriftsmessig emballasje sendes ut til bruker, ligger hos det enkelte laboratorium.

Væskebasert prøve

Dersom væskebasert prøve innføres, må forholdene rundt emballering og transport avklares med laboratoriene.

5.5 Råd når laboratoriet ber om at prøven tas på nytt.

Ved for lite plateepitel:

Bruk spatelen på portio.

Blodtilblandet materiale:

Eventuell cervicitt behandles før ny prøve.

Vær varsom med børsten.

Tørkeartefakter:

Vurder bruk av annet fikseringsmiddel (kfr laboratoriet)

Raskere fiksering

5.6 Prøvetakers informasjon til kvinnen

Celleprøven er rettet mot forandringer i livmorhals, ikke genitalia forøvrig.

Litt blødning umiddelbart etter prøvetaking er vanlig og ufarlig.

Oppstår det symptomer før neste screeningprøve (i treårsintervallet), anbefales det at ny prøve tas.

Reservasjon:

Ikke alle ønsker å delta i en masseundersøkelse. Det er mulig å reservere seg mot å få invitasjonsbrev og registrering av navn og fødselsnummer ved normale prøver. Reservasjonsskjema (se vedlegg 13.4) finnes på www.kreftregisteret.no.

Kvinner som har fjernet livmorhalsen ved operasjon skal heller ikke være med.

Kreftregisteret vil svært gjerne ha tilbakemelding om dette. Samme reservasjonsskjema kan benyttes.

Samtykke:

Hver gang det tas en celleprøve skal legen spørre om samtykke til registrering av personopplysninger ved normal prøve i Kreftregisteret. Vi gjør oppmerksom på at dette gjelder kun denne ene prøven, og at det ikke medfører reserverasjon mot brevene som sendes ut, eller at prøver som tas i framtiden ikke registreres med personopplysninger. Dersom kvinnen ikke samtykker, krysser legen av for dette på remissen.

6 Laborieprosedyrer

6.1 Innledning

Når prøven mottas i laboriet, skal den være gjenstand for optimal teknisk bearbeidelse, undersøkelse, samt sikres mot forveksling med andre prøver. Etter utført vurdering skal svarene rapporteres til rekvirent og Kreftregisteret.

6.2 Laborieteknikk kvalitet

Laboriet skal ha prosedyrebok som gir en detaljert beskrivelse av håndtering og kontroll av mottatt materiale, farging, screening, opplæring og prosedyrer for vedlikehold av teknisk utstyr.

6.3 Prøvemottak – registrering

Preparat og remisse med samme personidentifikasjon tildeles samme prøveidentifikasjonsnummer. Prøven registreres i et system som ivaretar mulighet for å spore den tilbake ved hjelp av fødselsnummer, navn, rekvirent, prøveresultat (topografi/morfologi), prøvenummer/år/registreringsdato.

6.4 Farging

Preparatene farges med Papanicolaous metode. Det finnes flere ferdigblandete fargeløsningssett av ulike fabrikat. Fargestoffene og pH på fargeløsningene er som regel ikke standardiserte fra fabrikanten. Laboriet bør derfor kontrollere – og om nødvendig – justere fargeprosedyren.

6.5 Teknisk utstyr – Mikroskop

Lysmikroskop, binokulært 10x, objektiv 2,5x eller 4x (oversikt)-10x (screening)-40x (detaljer) og eventuelt markørbjektiv (ringformet stempel). Kryssbord med løjustert og forlenget føringsmekanisme for å sikre god ergonomi, samt ergonomitubus eller tilsvarende oppbygging.

6.6 Arkivering av prøver

Arkivering av cytologiske prøver faller innunder lov om biobanker med egne forskrifter.

6.7 Tilbakemelding til prøvetakere

Prøvetakere som har dårlig kvalitet på prøvene må gjøres oppmerksomme på dette og få råd om forbedringstiltak. Se for øvrig eget kapittel om avviksbehandling.

7 Diagnostisk prosedyre (Screening)

7.1 Innledning

Celleprøven screenes av spesialutdannede bioingeniører. Screening i denne forbindelse er den sortering som gjøres av bioingeniører ved at alt cellemateriale på objektglasset vurderes i lysmikroskop, og hvor prøver med patologiske funn skilles fra dem uten patologiske funn. I en stor prøvemengde vil kun en mindre andel prøver, de med celleforandringer, bli gjenstand for vurdering av patolog. Cytologiansvarlig patolog, eventuelt avdelingsoverlegen, delegerer selvstendig besvarelse av benigne/normale og uegnete celleprøver til kvalifiserte bioingeniører/screenere.

7.2 Mikroskopering av det cytologiske utstryket

Preparatet mikroskoperes med 10x objektiv. En systematisk gjennomgang gjøres ved bruk av kryssbord på mikroskopet.

Når hele utstryket er screenet, og ingen patologiske funn er gjort, kan bioingeniøren fylle ut svardelen på remissen i henhold til den klassifikasjon og nomenklatur som gjelder.

Ved patologiske funn merkes disse. Bioingeniøren beskriver funnene og gir sin vurdering av prøven, som så blir forevist patolog for vurdering og besvarelse.

7.3 Prøvesvar til rekvirent

Det skal benyttes standardiserte prøvesvar tilsvarende diagnosetekst i tabell 1 i kapittel 9 om klassifikasjon. Hvis diagnosen tilsier noe annet enn at det kan gå tre år til neste celleprøve, skal oppfølgingsanbefaling inngå i besvarelse av prøven.

Anbefalinger som avviker fra standard skal begrunnes.

Tilleggs kommentarer kan tilføyes for å utdype svaret.

Ved uegnet prøve skal det beskrives hva årsaken er.

Det skal også kommenteres i henhold til angitte punkter i siste avsnitt under kapittel 9.2.

Når HPV-test og cytologi tas samtidig, skal svarene til rekvirenten samordnes.

7.4 Arkiverte prøver – bruk i løpende kvalitetssikring

Ved patologiske funn i en celleprøve, skal tidligere prøve(r) fra kvinnen hentes fra arkivet. Prøven rescreenes hvis den var vurdert som normal, eventuelt vurderes tidligere celleforandringer mot dagens funn. Hvis dette fører til revidert diagnose, skal den meldes til lokalt kvalitetsutvalg som avgjør om endringen skal rapporteres videre.

Hvis tidligere prøve(r) har vist celleforandringer, skal den/disse alltid tas fram for revurdering, selv om dagens prøve kun har normale funn.

7.5 Kvalitetssikringssystemer ved negative funn

Alle laboratorier skal ha et system for rescreening av negative/benigne celleprøver. Dette kan gjøres av kvalifiserte bioingeniører/screenere.

Som et minimum skal det gjøres:

- Rescreening på klinisk grunnlag (erosjon, kontaktblødning, postmenopausal blødning, kliniske kondylomer, mosaikk, leukoplaki, tidligere celleforandringer, første prøve etter konisering).

Dersom avdelingen har kapasitet bør «rapid review» vurderes (vedlegg 13.3). Rescreening av ti prosent av alle negative prøver er ineffektivt og anbefales ikke. Maskinell rescreening er på det nåværende tidspunkt ikke i bruk i Norge.

7.6 Korrelasjon cytologi og histologi

For å sikre høy kvalitet i screeningen, er det viktig at de cytologiske prøvene og deres histologiske oppfølgingsprøver kan vurderes samlet, det vil si at de bør sendes til samme patologiavdeling. Dette er en av de viktigste kvalitetsindikatorne laboratoriene har. Histologi regnes som «gullstandard», fordi videre behandling bestemmes ut fra histologisk diagnose. Det er viktig at patologiavdelingen kan følge gangen fra en høygradig epitelforandring på cytologi til en bekreftet CIN2/CIN3 diagnose på biopsi og videre i konisat. Er en biopsi negativ i forhold til cytologi, vil det å vurdere cytologipreparatet på nytt gi dekning for å si om biopsien anses representativ for de cytologiske funnene eller ikke.

7.7 Tid for besvarelse av prøve

CITO: 3 dager

Kontrollprøve: 1-2 uker (avvente HPV-resultat)

Rutineprøver: 2 uker

Hvis disse fristene ikke kan overholdes, må patologiavdelingen revurdere sine rutiner, eventuelt si fra seg rekvirenter.

7.8 Automatisering

IT-systemer basert på billedbehandling er utviklet for å automatisere screeningen av celleprøvene. De har vært testet både som rescreeningsmetode og i primærscreening. Til bruk i rescreening er det ikke vist bedre resultater enn ved manuell metode. Til primærscreening må en forvente at maskinen skal kunne sortere ut majoriteten av de negative og uegnete prøvene og gi svarrapport. Slike resultater er ikke oppnådd. Ved eventuell innføring av nye metoder (væskebasert celleprøve, monolayer utstryk) kan automatisert screening komme til å få en plass.

8 Kompetansekrav til patologiavdelinger, patologer og bioingeniører i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

8.1 Innledning

God sensitivitet og spesifisitet i celleprøvediagnostikken forutsetter gode basiskunnskaper samt stor spesialkunnskap innen dette fagfeltet. Både avdelinger, patologer og bioingeniører har derfor et stort ansvar for å opprettholde et høyt faglig diagnostisk nivå. Solid grunnopplæring, og ikke minst, kontinuerlig videre- og etterutdanning er nødvendig for å oppnå dette. Alle angitte tall er dokumentert og/eller anbefalt andre steder.

8.2 Kompetansekrav til patologiavdelinger

Avdelingsoverlegen har det øverste medisinskfaglige ansvar for diagnostikken, og delegerer ansvar for selvstendig diagnostikk til kvalifiserte overleger/spesialister i patologi.

Den enkelte patologiavdeling, ved avdelingsoverlegen – eventuelt medisinsk-faglig ansvarlig patolog – er ansvarlig for at patologen(e) som deltar i denne diagnostikken har den nødvendige diagnostiske kompetansen (se kompetansekrav til patologer 8.4).

Avdelingene skal medvirke til at patologen(e) og bioingeniørene/screenerne får delta i relevant videre- og etterutdanning i inntil 15 arbeidsdager per år (minst 16 timer, se kap 8.4.2 og 8.5.2).

Avdelingen må ha et tilstrekkelig antall prøver, slik at screenere og patologer blir eksponert for hele spekteret av de vanlige patologisk-diagnostiske grupper i løpet av ett år.

Patologiavdelinger skal ha mer enn 15 000 prøver per år. Det er ønskelig at en overlege har et særskilt ansvar for celleprøvediagnostikken, og at vedkommende bruker minst halvparten av sin arbeidstid til denne diagnostikken. Eventuelt bør overlegen se på minst halvparten av de diagnostiske prøvene, svarende til minst 750 prøver per år (se kompetansekrav for patologer 8.4). Denne overlegen, eventuelt avdelingsoverlegen, delegerer selvstendig besvarelse av benigne/uegnete prøver til kompetente bioingeniører/screenere (se kompetanse krav til bioingeniører 8.5).

8.3 Kompetansekrav til patologiavdelinger som har ansvar for opplæring av leger og bioingeniører

Patologiavdelingen skal ha minst 15 000 celleprøver fra livmorhalsen per år (se målsetting kap1.3).

Avdelingen skal ha et bibliotek med relevante bøker og tidsskrifter, tilgang til Internett, et formelt trenings-/opplæringsprogram for begge faggrupper og preparatsamling som dekker hele spekteret av diagnostiske prøver.

Den faste staben skal bestå av minst én patolog, gjerne med fordypning i klinisk cytologi, og med minimum fem års erfaring med diagnostikk av celleprøver fra livmorhalsen. Det kreves også minst én bioingeniør med minimum fem års erfaring i screening av celleprøver fra livmorhalsen.

8.4 Kompetansekrav til patologer

Patologer som skal gjøre selvstendig diagnostikk av celleprøver, skal ha minst seks måneders opplæring i cytologi fra livmorhalsen. I denne tiden skal diagnostikken av celleprøver samt studium i avdelingens preparatsamling fylle størstedelen av arbeidstiden. Som ledd i spesialistutdanningen i patologi skal legen ha mikroskopert og diagnostisert minst 1500 celleprøver fra avdelingens løpende diagnostikk. I tillegg til dette skal legen ha mikroskopert og diagnostisert ytterligere minst 1000 celleprøver, det vil si totalt minst 2500. NB! Studium av preparatsamling inngår ikke i dette tallet. Opplæringen skal avsluttes med en intern test.

Patologen skal ha gjennomgått obligatorisk kurs i eksfoliativ cytologi og ha bestått den avsluttende eksamen i dette kurset. Kurset vil være obligatorisk for dem som søker spesialistgodkjenning etter 01.01.05. Kurset holdes hvert annet år, alternerende i regi av Ullevål Universitetssykehus/ Rikshospitalet og Stavanger Universitetssykehus /Haukeland Universitetssykehus. Innholdet i testen og krav til bestått test bestemmes av de kursansvarlige i fellesskap.

Patologer med spesialistgodkjenning fra utlandet, og som har fått overført denne godkjenningen hit, må kunne dokumentere tilsvarende kompetanse, for eksempel i form av bestått nasjonal cytologiskeksamen, godkjent subspecialitet i cytologi fra annet land, IAC-eksamen eller praktisk erfaring. For å opprettholde sin kompetanse bør en patolog mikroskopere og diagnostisere minst 750 prøver per år, dog bør patologen ikke ha ansvar for mer enn 23 000 celleprøver per år (og ha mikroskopert og diagnostisert ca ti prosent av disse).

8.4.1 Arbeidsbelastning for patologer

På grunn av krav til oppmerksomhet og konsentrasjon, samtidig som det er ensformig arbeid med statisk arbeidsstilling, bør normer for arbeidsbelastning følges.

I henhold til Patologforeningens kvalitetssikringsmanual regnes 2300 celleprøver som et årsverk. Dersom den enkelte patolog har annen diagnostikk i tillegg, skal antall prøver reduseres tilsvarende.

8.4.2 Obligatorisk videre- og etterutdanning for patologer

For å kunne holde seg løpende oppdatert faglig og diagnostisk skal patologen(e) delta på relevante kurs og/eller kongresser hvert år, nasjonalt eller internasjonalt, minimum 16 timer per år (Se 8.2).

Eksempler på relevante kurs/kongresser:

- europeiske og internasjonale cytologikongresser
- europeiske og internasjonale patologikongresser med cytologiprogram
- tutorial i cytologi i regi av IAC (International Academy of Cytology)
- årsmøter i NFKC (Norsk Forening for Klinisk Cytologi)
- årsmøter i andre lands cytologiforeninger
- nasjonale cytologikurs i regi av Lægeforeningen v/DNP (Den Norske Patologforening), NFKC og Kreftregisteret
- kurs/symposier/tutorial i regi av andre lands cytologiforeninger og EFCS (European Federation of Cytology Societies)
- cytologirelaterte kurs/symposier/tutorial i regi av ESP (European Society of Pathology) og IAP (International Academy of Pathology)

8.5 Kompetansekrav til bioingeniører

Screenere ved cytologilaboratorier skal være offentlig godkjente bioingeniører.

Nytilsatte bioingeniører ved cytologilaboratorier må gjennomgå et strukturert opplæringsprogram ved laboratoriet før de kan screene selvstendig.

Hoveddelen vil være opplæring i screeningteknikk og diagnostikk, men programmet vil også inkludere forelesninger, demonstrasjoner og studier av avdelingens preparatsamling. Etter en intensiv introduksjon kan bioingeniørene begynne å screene celleprøver fra livmorhalsen, og gjennomgå disse sammen med screenere med ansvar for opplæring av bioingeniører. Totalt bør bioingeniører i opplæring ha screenet 1000 celleprøver under supervisjon før selvstendig screening. Opplæringsperioden avsluttes med en selvstendig test.

8.5.1 Opplæring i alle praktiske deler av laboratoriearbeidet

Nyansatte bioingeniører skal følge en opplæringsplan som punktvis omfatter alle aktuelle arbeidsoppgaver i laboratoriet beskrevet i patologiavdelingens prosedyrebok.

Ansvarlig for opplæringen og den nyansatte skal begge signere punkt for punkt i opplæringsplanen når denne er gjennomført.

8.5.2 Arbeidsbelastning for bioingeniører/screenere

På grunn av krav til oppmerksomhet og konsentrasjon, samtidig som det er ensformig arbeid med statisk arbeidsstilling, bør bioingeniøren ikke screene mer enn 7000 celleprøver per år.

Tallene er realistiske for en utlært screener i full stilling. De bør derfor ses på som tall for maksimal produksjon. For bioingeniørene som utfører andre oppgaver i tillegg til screening, bør antall prøver reduseres tilsvarende.

For å opprettholde kompetansen bør det minimum screenes 3000 celleprøver i året.

8.5.3 Obligatorisk videre – og etterutdanning for bioingeniører

Alle bioingeniører som arbeider med cytologisk screening skal gjennomføre videreutdanningskurs i cytologi administrert av Høgskolen i Sør-Trøndelag i samarbeid med Norsk forening for klinisk cytologi. Kurset avsluttes med eksamen og gir 30 studiepoeng. (vedlegg 13.2)

Med virkning fra den 1. januar 1998 er utdanningen akkreditert av Committee on Quality Assurance Training and Education of the European Federation of Cytology Societies (QUATE).

Det arrangeres oppdateringskurs på 18 timer hvert tredje til fjerde år.

Generell faglig oppdatering skal være tilgjengelig for alle bioingeniører. De skal gis mulighet til å delta på kurs og kongresser innen faget (se kap 8.2). Lett tilgang til Internett hvor det finnes faglitteratur, billedatlas og tester vil bidra til å øke faglig kompetanse.

Eksempler på relevante kurs/kongresser:

- europeiske og internasjonale cytologikongresser
- tutorial i cytologi i regi av IAC (International Academy of Cytology)
- årsmøte i NFKC (Norsk Forening for Klinisk Cytologi)
- årsmøter i andre lands cytologiforeninger
- nasjonale cytologikurs i regi av Lægeforeningen v/DNP (Den Norske Patologforening), NFKC og Kreftregisteret
- kurs/symposier/tutorial i regi av andre lands cytologiforeninger og EFCS (European Federation of Cytology Societies)

9 Klassifikasjon

9.1 Innledning

Norge har ikke hatt egen felles klassifikasjon for celleprøver fra livmorhalsen, men en felles remisse med koder alle har brukt siden 1991.

En ny felles klassifikasjon tilnærmet lik det amerikanske Bethesda systemet ble innført fra 01/01-2005.

9.2 Klassifikasjon for celleprøver fra livmorhalsen (Bethesda 2001)

Prøvematerialet:

T 83000 Konvensjonell prøve (direkte utstryk)

T 83100 Væskebasert prøve

Krav til prøve kvalitet:

En egnet prøve skal ha:

- Korrekt merket glass og remisse
- Relevant klinisk informasjon på remissen
- Velbevarte og godt visualiserte plateepitelceller som dekker >10 % av glassflaten
- Cellemateriale fra transformasjonssonen bør være til stede (10 celler, svarende til minst to velbevarte grupper av endocervicale sylinderepitelceller eller metaplastiske celler, hver med minst 5 celler)

En ikke egnet prøve kan ha:

- Knust/ødelagt glass
- Dårlig fiksering
- Uleselig/umerket glass
- Uleselig/umerket remisse
- Manglende glass
- Manglende remisse
- Plateepitelet dekker < 10 % av utstryksflaten
- For tykt strøket ut

Oppfølging: ny cytologisk prøve innen 6 måneder.

- > 75 % av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller, annen type forurensning

Oppfølging: ny cytologisk prøve om 6 måneder og samtidig HPV-testing.

Skal kommenteres fra laboratoriet uansett diagnose:

- Blod tilstede, slim og granulocytter (50-75 % av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller, annen type forurensning)
- Infeksiøse agens
- Stråleeffekt
- Endometrieceller, unntak: IUD relatert- og menstruasjonsmateriale
- Manglende endocervicalt sylinderepitel/metaplastisk epitel (prøven er likevel egnet til vurdering)

9.3 SNOMED koder

Diagnosekategorier uten funn av unormale celler:

M 00100

Definisjon:

Normale/benigne celler.

M 00110

Definisjon:

Normale/benigne celler, men mangler endocervicalt sylinderepitel eller metaplastisk epitel.

M 00120

Definisjon:

Normale/benigne celler, 50-75 % av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller, annen type forurensning.

M 09010

Definisjon:

Prøven uegnet til vurdering, ny cytologisk prøve og evt HPV-test nødvendig.

Kriterier:

Se ikke egnet prøve.

Ved funn av unormale celler skal prøven aldri klassifiseres som uegnet

Diagnosekategorier unormale plateepitelceller:

M 69100 (ASC-US)

Definisjon:

Irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning («atypical squamous cells of undetermined significance» i original Bethesda utgave 2001).

Kriterier:

- Kjernen i en intermediær plateepitelcelle er to og en halv til tre ganger forstørret
- Lett øket kerne/cytoplasma ratio
- Kjernene varierer i størrelse og form, binukleære celler kan sees
- Lett hyperkromasi, men jevnt fordelt kromatin uten granulering
- Kjernemembranen er hel og jevn

Oppfølging: ny cytologisk prøve om 6 måneder og samtidig HPV-testing.

M 80701 (ASC-H)

Definisjon:

Irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL («atypical squamous cell, cannot exclude HSIL» i original Bethesda 2001).

Kriterier:

- Samme som for HSIL, men materialet er enten sparsomt eller det mangler ett eller flere av de diagnostiske kriteriene for å kunne gis diagnosen HSIL

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Skvamøse intraepiteliale lesjoner

SIL (Intraepitelial lesjon i plateepitelet/skvamøs intraepitelial lesjon)

Definisjon:

Deles inn i lavgradige og høygradige lesjoner. Lavgradige lesjoner passer med celleforandringene som assosieres med HPV og lett dysplasi. Høygradige lesjoner passer med celleforandringene ved moderat og grov dysplasi samt karsinoma in situ.

M 69701 (LSIL)

Definisjon:

Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon.

Kriterier:

- Cellene ligger enkeltvis eller i flak
- Kjerneforandringer er begrenset til «modne» eller superficielle celler
- Økt kjerne / cytoplasma ratio
- Moderat variasjon i kjernestørrelse og form
- Binukleære eller multinukleære celler er ofte til stede
- Hyperkromasi, kromatinet er jevnt fordelt, men kan være degenerert med utvisket kromatingranulering og assosiert med HPV forandringer
- Nukleoler er sjelden til stede, og utydelige hvis tilstedeværende
- Kjernemembranen er klart synlig med lette uregelmessigheter eller helt borte når kjernen har utvisket kromatingranulering (degenerative kromatinforandringer)
- Klare celleavgrensninger, cytoplasma klart avgrenset, evt. koilocytose
- Perinukleær halo er alene ikke nok til diagnosen LSIL

Oppfølging: ny cytologisk prøve om 6 måneder og samtidig HPV-testing.

M 80752 HSIL

Definisjon:

Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon.

Kriterier:

- Cellene opptrer enkeltvis, i flak, syncytialt eller i aggregater
- Unormale kjerner opptrer oftest i celler med umodent cytoplasma
- Forstørrede kjerner kan ha samme størrelse som ved LSIL, men mindre cytoplasma og dermed høyere kjerne / cytoplasma ratio
- HSIL-celler er mindre enn LSIL-celler
- Hyperkromasi er til stede og kromatinet kan være grovt eller fint og jevnt fordelt
- Nukleoler er sjeldent
- Markert kjerneavgrensning er irregulær (bølgende)

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

M 80703 (plateepitelkarsinom)

Definisjon:

En malign infiltrerende tumor bestående av plateepitel. Deles inn i ikke-keratiniserte og keratiniserte karsinomer.

Kriterier:

Ikke-keratiniserte plateepitelkarsinomer

- Atypiske/maligne celler som opptrer enkeltvis eller i syncytial-lignende aggregater
- Cellene har alle HSIL kriterier
- Makronukleoler
- Uregelmessig fordelt kromatin, klumpet og med oppklaringer i kromatinet (clearing)
- Thumordiathese sees ofte

Keratinisert plateepitelkarsinom

- Atypiske/maligne celler opptrer enkeltvis, sjelden i aggregater
- Stor forskjell i celledørrelse og form, ofte med oransjefarget cytoplasma, cellene kan være små
- Kjernene varierer i størrelse og form (uforutsigbare)
- Grovt kromatin med ujevn fordeling og oppklaringer (clearing)
- Makronukleoler kan sees
- Thumordiathese sees ofte

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Diagnosekategori unormale sylinderepitelceller:

M 81401 (AGUS)

Definisjon:

Irregulært sylinderepitel/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 («atypical glandular cells of undetermined significance» i original Bethesda 2001).

Kriterier:

Irregulære endometrieceller av usikker signifikans

- Cellene opptrer i små grupper, 5 til 10 celler per gruppe
- Lett forstørrede kjerner
- Lett hyperkromasi
- Små nukleoler kan være tilstede
- Utydelige cellegrenser
- Cellene har lite cytoplasma som av og til er vakuolisert

Irregulære endocervicale celler av usikker signifikans

- Cellene opptrer i flak og rader med liten grad av kjerneoverlapping
- Store kjerner, tre til fem ganger en normal kerne
- Liten variasjon i kjernestørrelse og form
- Lett hyperkromasi er ofte til stede
- Nukleoler er ofte tilstedeværende
- Mye cytoplasma, cellegrenser er ofte vanskelig å se

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

M 81402 (ACIS)

Definisjon:

Adenocarcinoma in situ.

Kriterier:

- Atypiske celler opptrer i flak, rader og vifteform med mange og overlappende kjerner (palisadering av kjernene). Man kan se rosetter med periferstilte kjerner. Bikubemønsteret er borte på grunn av økt kjerne/cytoplasma-ratio og utviskede cytoplasma-grenser
- Cellegrupper med løse kjerner stikkende ut er et karakteristisk trekk («fjærstruktur»)
- Forstørrede, avlange kjerner i flere lag (pseudostratifisering)
- Variasjon i kjernestørrelse og form
- Hyperkromasi assosiert med kromatin som er fint til moderat granulert
- Nukleoler er små og vanskelige å se
- Mitoser kan sees

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

M 81403 (adenokarsinom av endocervical opprinnelse)

Definisjon:

En malign infiltrerende tumor bestående av endocervicale celler.

Kriterier:

- Kriteriene for ACIS
- Enkle atypiske celler, todimensjonale flak og grupper
- Forstørrede kjerner med irregulær kromatinfordeling (clearing)
- Makronukleoler
- Nekrose og thumordiatese kan sees
- Eosinofili og basofili
- Atypiske plateepitelceller kan i tillegg være tilstede

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Diagnosekategori andre maligne lesjoner:

M 80103 (Karsinom UNS)

Definisjon:

En rekke forskjellige maligne svulster kan identifiseres i celleprøver fra cervix. For eksempel småcellet udifferensiert karsinom. For å hjelpe klinikerne i videre evaluering av pasienten er det viktig å spesifisere diagnosen så godt som mulig i tekstfeltet (men kode 80103 skal brukes i alle tilfellene).

Oppfølging: kolposkopi og histologiske undersøkelser.

M 80006 (metastase UNS)

Definisjon:

Metastaser fra andre maligne svulster (inkludert endometriekarsinom).

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

M 80009 (Usikker primær tumor eller metastase UNS)

Definisjon:

Maligne celler, usikker primær tumor eller metastase.

Oppfølging: kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Tabell 1 Klassifikasjon

| Kode og tekst fram til 31.12.2004 | Nye M-koder | Diagnose tekst | Anbefalt oppfølging |
|---|-------------|--|--|
| 09000 ingen diagnose/uegnet prøve | 09010 | Materialet uegnet for diagnostikk, f.eks. knust glass, ikke utfylt remisse ol. | Ny celleprøve innen 6 måneder |
| 09000 ingen diagnose/uegnet prøve | 09010 | Materialet uegnet for diagnostikk, med mer enn 50-75% av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller eller annen forurensing | Ny celleprøve og HPV test om 6 måneder |
| 00100 Normal/benign | 00100 | Normal morfologi UNS | Ny celleprøve om 3 år |
| | 00110 | Normal morfologi, men mangler endocervikalt sylinderepitel eller metaplastisk epitel | Ny celleprøve om 3 år |
| | 00120 | Normal morfologi, men 50-75% av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller eller annen forurensing | Ny celleprøve om 3 år |
| 69000 Sannsynlig benign m/kontroll | 69100 | ASC-US – irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning | Ny celleprøve og HPV test om 6 måneder |
| 80001 Usikker benign/malign | 80701 | ASC-H – irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL | Kolposkopi og biopsi |
| 76700 HPV/condylom utgår | 69701 | LSIL – lav gradig skvamøs intraepitel lesjon | Ny celleprøve og HPV test om 6 måneder |
| 74006 Lett dysplasi (CIN I) utgår | | | |
| 74007 Moderat dysplasi (CIN II) utgår | 80752 | HSIL – høy gradig skvamøs intraepitel lesjon | Kolposkopi og biopsi |
| 80702 Grovt dysplasi/karsinoma in situ (CIN III) utgår | | | |
| 80703 Plateepitelkarsinom | 80703 | Plateepitelkarsinom – en malign infiltrerende tumor bestående av plateepitel. | Kolposkopi og biopsi |
| 81401 Irregulært sylinderepitel | 81401 | AGUS – irregulært sylinderepitel/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, respektive et infiltrerende karsinom | Kolposkopi og biopsi |
| 81402 Atypisk sylinderepitel | 81402 | ACIS – Adenokarsinoma in situ | Kolposkopi og biopsi |
| 81403 Adenokarsinom av endocervical type | 81403 | Adenokarsinom UNS – en malign infiltrerende tumor bestående av endocervicale celler | Kolposkopi og biopsi |
| 80103 Karsinom UNS | 80103 | Karsinom UNS (koden benyttes for alle andre invasive lesjoner i cervix, nærmere klassifisering gjøres evt i tekstfeltet) | Kolposkopi og biopsi |
| 80006 Metastaser | 80006 | Metastase fra malign uklassifiserbar tumor (koden brukes selv om det er mulig å klassifisere tumor) | Kolposkopi og biopsi |
| | 80009 | Usikker primær tumor eller metastase | Kolposkopi og biopsi |

Retningslinjer for cytologisk prøvetaking fås ved å kontakte laboratoriet.

Tabell 2 Standardtekst for nye prøver

| Tekst | Kode |
|--|------------------------------------|
| Ny celleprøve snarest | 1 |
| Ny celleprøve etter behandling | 1 |
| Ny celleprøve om 1 måned | 1 |
| Ny celleprøve om 3 måneder | 3 |
| Ny celleprøve om 6 måneder | 6 |
| Ny celleprøve og HPV test om 6 måneder | 6 |
| Ny cytologisk prøve om 12 måneder | 12 |
| Kolposkopi og biopsi | H (eller X eller 1) (i eget felt) |

10 Nasjonal kvalitetssikring

10.1 Nasjonal kvalitetssikring

Kreftregisteret er faglig ansvarlig for at alle patologiavdelinger som deltar i diagnostikk av cytologiske prøver fra livmorhalsen deltar i nasjonal kvalitetssikring. Det kan tenkes flere former for testing, og testingen må foregå i samarbeid med Norsk Forening for Klinisk Cytologi.

Konvensjonell testsamling som inneholder alle vanlige typer cervix lesjoner.
Det må etableres en testsamling basert på egnete kasus fra alle diagnostiske kategorier.

Digital testing, for eksempel via Norcyt. Fem til ti preparater legges på nettet til diagnostisk evt. også screening-testing en til to ganger per år.

Rescreening av gamle prøver med og uten funn.

Kreftregisteret utarbeider retningslinjer for gjennomføringen i samarbeid med Norsk Forening for Klinisk Cytologi.

10.2 Andre typer kvalitetssikring

Avdelinger som deltar eller ønsker å abonnere på utenlandske «kvalitetssikringspakker», som for eksempel «Check Sample», kan gjerne gjøre dette i tillegg til, men ikke i stedet for, den nasjonale kvalitetssikringen.

1 1 Resultatregistrering og resultatevaluering i Kreftregisteret

11.1 Innledning

Prøveregistreringen danner grunnlaget for utsendelse av anbefalingsbrev til kvinner som ikke tar prøver, tar prøver for sjelden eller ikke kontrollerer unormale prøver i følge de nasjonale retningslinjene. Målet er at flest mulig kvinner følger de nasjonale retningslinjene, slik at antall tilfeller livmorhalskreft reduseres.

11.2 Registrering

20 patologilaboratorier i Norge screener celleprøver fra livmorhalsen. Laboratoriene rapporterer alle (også normale) cytologiske prøvesvar til Kreftregisteret. Alle histologiske prøver tatt etter positiv cytologi skal også rapporteres (vedlegg 13.1).

Resultatene overføres til diskett og sendes i posten til Kreftregisteret minst én gang i måneden.

Elektronisk overføring vil komme.

Kreftregisteret overfører resultatene til egne databaser.

Ufullstendige opplysninger purres etter gjeldende retningslinjer.

11.3 Ansvar

Laboratoriene har ansvar for oversendelse av prøvesvar til Kreftregisteret.

Kreftregisteret har ansvar for oppfølging av kvinner som ikke følger retningslinjene og puring av manglende opplysninger fra laboratoriene.

11.4 Kvalitetssikring

Følgende rapporter utarbeides av Kreftregisteret og sendes årlig til laboratoriene:

- Diagnosefordelingsrapporter
- Dekningsgrad etter fylke
- Antall krefttilfeller med prøver siste år
- Samsvar histologi-funn og cytologi-funn
- Morfologikode 09010 mot legekode

12 Avviksbehandling

12.1 Avviksbehandling

Den Nasjonale Rådgivningsgruppen skal fortløpende evaluere alle resultater i Masseundersøkelsen og gi tilbakemelding til Kreftregisteret og Sosial- og helsedirektoratet.

Dersom leger (prøvetakere), patologiavdelinger eller Kreftregisteret ikke oppfyller kvalitetsmanualens hovedmålsettinger og delmål, skal vedkommende gjøres oppmerksom på dette gjennom skriftlige henvendelser og eventuelt opplæring/kurs. Dersom avvik består eller det ikke vises vilje til å rette dette opp, skal saken sendes over til Fylkeslegen (Helsetilsynet).

Avviksbehandling gjelder spesielt punkter omtalt under Målsettinger (kap 1.3).

80 prosent dekningsgrad: Dersom målsettingen ikke oppnås, skal informasjonstiltak iverksettes.

Minst 15 000 celleprøver per avdeling: Rådgivningsgruppen skal foreslå tiltak rundt organiseringen av hvor celleprøver skal sendes.

Svarfrist i avdelingene: Dersom den angitte tid overstiges, må avdelingen be andre avdelinger besvare celleprøvene i aktuelle periode.

Samsvar cytologisk/histologisk diagnose og falske negative. Dersom det her er avvik, skal Rådgivningsgruppen gripe inn med opplæringstiltak/kurs etc.

Dersom prøvetaker viser gjentatte **problemer med å ta representative prøver**, må veiledning iverksettes/kurs gis etc.

Dersom avdelingen viser avvik i diagnosefordelingen, skal Kreftregisteret gjøre avdelingen oppmerksom på dette, og be om en forklaring før eventuelle tiltak iverksettes.

Dersom det i treårsperioden etter normal prøve oppdages invasiv kreft (intervallkreft), skal Kreftregisteret gjøre avdelingen oppmerksom på dette, be om forklaring og iverksette tiltak.

13.1 Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Kreftregisteret

Forskrift 21. desember 2001 nr. 1477

§ 1-9 Opplysninger om personer som har deltatt i undersøkelsesprogram for tidlig diagnose eller kontroll for konkret kreftsykdom

Bestemmelsen regulerer registrering av personer som har deltatt i undersøkelsesprogram for kreftsykdom (screening). Bestemmelsen har betydning for personer hvis resultat av undersøkelsen er negativ, dvs. der personer ikke har kreft. Dersom prøven er positiv, omfattes vedkommende av § 1-7.

Det følger av bestemmelsen at direkte personidentifiserende opplysninger (navn, fødselsnummer og adresse) om disse personer bare kan registreres permanent i Kreftregisteret etter samtykke. Samtykke er en frivillig, uttrykkelig og informert erklæring fra den registrerte om at han eller hun godtar slik behandling av opplysninger om seg selv. Direkte personidentifiserende opplysninger skal slettes etter at opplysningene er kvalitetssikret og senest etter en periode på maksimalt seks måneder, med mindre den registrerte har samtykket i at opplysningene registreres permanent. En slik kvalitetssikring er også helt nødvendig for å få kunnskap om eventuelt tidligere falske positive prøver, dvs. om tidligere prøvesvar er blitt diagnostisert som falske positive prøver. Dersom disse personer likevel ikke har kreft, dvs. prøve nr. 2 og 3 er negative, må Kreftregisteret få tilsendt disse opplysningene for at ikke personen det gjelder skal stå i Kreftregisteret med en falsk positiv prøve.

13.2 Høgskolen i Sør-Trønderlag (HiST)

Avdeling for mat- og medisinsk teknologi (AMMT)

Bioingeniørutdanningen

Videreutdanning i klinisk cytologi

30 studiepoeng

Målgruppe/opptakskriterier

Bioingeniører eller personale med tilsvarende utdanning med liten praktisk erfaring i screeningarbeid (mikroskopering av celleprøver) som er ansatt/ansettes ved et cytologisk laboratorium.

Målsetting

Gjøre bioingeniøren i stand til å mikroskopere selvstendig:

Gynekologisk cytologi samt respirasjonsvei-, urin- og væskecytologi

Studieorganisering/varighet

Deltidsstudium, 2 semestre (1 år)

På arbeidsstedet, selvstudium og undervisning ved ledende bioingeniør, etter nærmere oppsatt plan.

2 obligatoriske ukesamlinger og 5 timers skriftlig eksamen

(Mikroskoperingstest 2 timer og skriftlig eksamen 3 timer)

Ansvarlig for faglig opplegg: AMMT i samarbeid med Norsk Forening for Klinisk Cytologi.

Studieform

Det benyttes i vesentlig grad problembasert læring (PBL)

Utdanningskapasitet/finansiering

20 studenter per år/selvfinansierende

Oppdateringskurs

Det gis tilbud om 18 timers oppdateringskurs ca hvert 3 år.

Akkreditering

Med virkning fra 1. Januar 1998 er utdanningen akkreditert av Committee on Quality Assurance Training and Education of the European Federation of Cytology Societies (QUATE)

Norge har 2 representanter i QUATE:

Overlege dr.med. Torill Sauer, Avd. for Patologi, Ullevål sykehus

Førstelektor Reidun Mecsei, Avdeling for mat og medisinsk teknologi (HiST) www.ammt.hist.no

13.3 Rask rescreening (RR) – en metode for å redusere andelen falske negative prøver

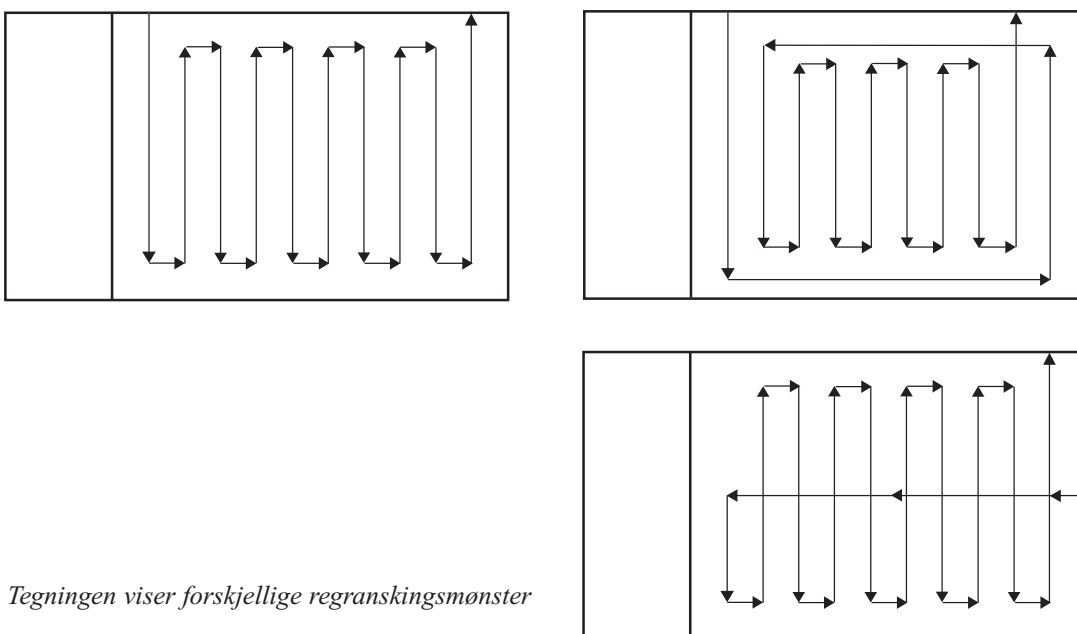
Bakgrunn

Den diagnostiske sikkerhet ved screening for livmorhalslesjoner anses å være høy, men aldri 100 prosent. Dette innebærer at i daglig arbeid har vi unngåelige tilfeller av falske negative prøvesvar. RR gir anledning til å redusere antallet av falske negative resultater. Den er også et mål på laboratoriets kvalitet. RR har lavere sensitivitet og spesifisitet enn rutinescreening, men vil avsløre noen av de falske negative resultatene, og således høyne kvaliteten i laboratoriet.

Metode

Alle negative og uegnede preparater blir, etter konvensjonell screening, raskt mikroskopert for å finne falske negative prøvesvar. Det er rapportert flere måter å regranske prøven på, og det er ingen enighet om hvilke av disse som er mest effektive. Kortest tid for regransking av et preparat synes å være 30 sekunder, mens mer enn 60 sekunder per preparat synes å være for mye. Man bør ikke tillate mer enn en time per dag per person til dette arbeidet. Individuell kapasitet varierer, men man bør ikke overskride en grense på 30 – 50 utstryk per screener per dag.

Det bør være personer med flere års erfaring med rutinescreening som deltar i RR. For å oppnå gode resultater med RR, er regelmessig evaluering av resultatene viktig. Ved introduksjon av RR er det svært viktig å bruke nok tid på opplæring i metoden, før man godkjenner den for rutinebruk. Ved evaluering av resultatene er det viktig å huske på, at lav deteksjonsrate av falsk negative kan indikere dårlig kvalitet på RR og gi et falskt inntrykk av høy kvalitet på primærscreeningen. Et tilrettelagt og spesielt designet pilotprosjekt for hvert laboratorium kan gi en god anledning til å lære om, og trene på metoden, samt å finne ut om alle som deltar i prosedyren har samme sensitivitet for RR, og hvilken kombinasjon av RR metode og regranskingstid som er mest optimal.



Tegningen viser forskjellige regranskingsmønstre

13.4 Reservasjonsskjema

Reservasjon mot deltagelse i forebyggende undersøkelse mot livmorhalskreft.



- Jeg har fjernet livmorhalsen ved operasjon.
- Jeg ønsker ikke å motta brev til forebyggende prøve mot livmorhalskreft.
 For alltid
I perioden fra dato _____ til dato _____
- Jeg ønsker ikke at prøver som tas av meg skal registreres og er oppmerksom på at jeg samtidig mister muligheten til å motta anbefalingsbrev.
 Tidligere prøver registrert skal slettes
- Jeg er tidligere reservert fra deltagelse i forebyggende undersøkelse mot livmorhalskreft, men ønsker nå å delta i programmet igjen.

| | |
|-----------------------|---------------------------|
| Navn: | Fødselsnummer: (11 sifre) |
| Adresse: | |
| Postnummer: | Poststed: |
| Kvinnens underskrift: | |

Sendes til:

Sentralenheten for masseundersøkelsen mot livmorhalskreft
Kreftregisteret
Montebello
0310 Oslo

13.5 Informasjonsbrev til 25-åring

Forebyggende undersøkelse mot livmorhalskreft

– en oppfordring til alle 25-åring om å la seg undersøke hvert tredje år.

Vi oppfordrer deg til å delta i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dette er et landsomfattende helsetiltak for å forebygge denne sykdommen.

De fleste 25-åring som bruker prevensjon har allerede tatt en celleprøve fra livmorhalsen, og bør fortsette å ta en slik prøve hvert tredje år. Effektiv behandling finnes dersom det skulle vise seg at du har et forstadium til kreft.

Kreft i livmorhalsen skyldes infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Kondom kan bidra til å forebygge infeksjon. Noen av HPV-infeksjonene kan gi celleforandringer, som kan utvikle seg til livmorhalskreft.

Senere års statistikk viser en gledelig nedgang i antall tilfeller av livmorhalskreft. Dette skyldes at kvinner er blitt flinkere til å ta celleprøve regelmessig. Årlig får likevel rundt tre hundre kvinner fullt utviklet kreft i livmorhalsen.

Derfor ønsker vi at du deltar i denne forebyggende undersøkelsen. Dersom du har tatt celleprøve, og du ellers ikke har plager i underlivet, kan du vente til det er gått tre år før du igjen lar deg undersøke.

Ta dine forholdsregler mot kreft i livmorhalsen:

- 1) Bestill legetime for celleprøve!
- 2) Undersøk deg hvert tredje år!
- 3) Husk kondom!

Celleprøve redder liv!

Vedlagt følger en brosjyre som vi anbefaler deg å lese.

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

13.6 Invitasjonsbrev kvinner 25-69 år

Forebyggende undersøkelse mot kreft i livmorhalsen – en oppfordring til alle om å la seg undersøke hvert tredje år.

Vi oppfordrer deg til å delta i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dette er et landsomfattende offentlig helsetiltak for å forebygge denne sykdommen.

Kreft i livmorhalsen skyldes infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Noen av HPV-infeksjonene kan gi celleforandringer, som kan utvikle seg til livmorhalskreft. Effektiv behandling finnes dersom det skulle vise seg at du har fått et forstadium til kreft.

Senere års statistikk viser en gledelig nedgang i antall tilfeller av livmorhalskreft. Dette skyldes at kvinner er blitt flinkere til å ta celleprøver regelmessig. Årlig får likevel rundt tre hundre kvinner fullt utviklet kreft i livmorhalsen.

Du er ikke registrert i Kreftregisteret med celleprøve fra livmorhalsen de siste tre årene. Derfor ønsker vi at du deltar i denne forebyggende undersøkelsen. Dersom du har tatt celleprøve de siste 3-4 måneder, og du ellers ikke har plager i underlivet, kan du vente til det er gått tre år før du igjen lar deg undersøke.

Hvis du har fjernet livmorhalsen vil vi gjerne ha beskjed om dette, slik at du ikke behøver å motta flere slike brev.

Hvis du ikke ønsker å være med i Masseundersøkelsen, kan du reservere deg. Skjema for reservasjon finner du på Internett www.kreftregisteret.no/livmorhals og hos din lege, eller du kan skrive til Kreftregisteret.

Ta dine forholdsregler mot kreft i livmorhalsen:

- 1) Ring til legen!
- 2) Bestill legetime for celleprøve!
- 3) Møt opp!

Celleprøve redder liv!

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

13.7 Purrebrev kvinner 25-69 år

Forebyggende undersøkelse mot kreft i livmorhalsen – en oppfordring til alle om å la seg undersøke hvert tredje år.

For omtrent ett år siden sendte vi deg et brev hvor vi oppfordret deg til å ta celleprøve fra livmorhalsen. Du er imidlertid ikke registrert i Kreftregisteret med celleprøve fra livmorhalsen de siste fire årene.

Vi oppfordrer deg til å delta i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dette er et landsomfattende helsetiltak for å forebygge denne sykdommen.

Kreft i livmorhalsen skyldes infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Noen av HPV-infeksjonene kan gi celleforandringer, som kan utvikle seg til livmorhalskreft. Effektiv behandling finnes dersom det skulle vise seg at du har fått et forstadium til kreft.

Senere års statistikk viser en gledelig nedgang i antall tilfeller av livmorhalskreft. Dette skyldes at kvinner er blitt flinkere til å ta celleprøver regelmessig. Årlig får likevel rundt tre hundre kvinner fullt utviklet kreft i livmorhalsen.

Dersom du har tatt celleprøve de siste 3-4 måneder, og du ellers ikke har plager i underlivet, kan du vente til det er gått tre år før du igjen lar deg undersøke.

Hvis du har fjernet livmorhalsen vil vi gjerne ha beskjed om dette, slik at du ikke behøver å motta flere slike brev.

Du kan reservere deg hvis du ikke ønsker å være med i Masseundersøkelsen. Skjema for reservasjon finner du på Internett www.kreftregisteret.no/livmorhals og kan fås hos din lege, eller du kan skrive til Kreftregisteret.

Ta dine forholdsregler mot kreft i livmorhalsen:

- 1) Ring til legen!
- 2) Bestill legetime for celleprøve!
- 3) Møt opp!

Celleprøve redder liv!

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

13.8 Din celleprøve bør kontrolleres

– din celleprøve bør kontrolleres

I forbindelse med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, tok du celleprøve fra livmorhalsen som laboratoriet besvarte «dato».

Laboratoriet anbefaler kontrollprøve.

Slike kontrollprøver anbefales når det er påvist uregelmessige celler som bare kan skyldes betennelse, men som også kan være et forvarsel om at kreft kan utvikle seg.

Det er viktig at du avklarer behovet for kontrollprøve med din lege.

Det kan ta noe tid før vi får prøvesvarene. Du kan derfor få dette brevet om kontrollprøve, selv om prøven allerede er kontrollert.

Har du allerede tatt kontrollprøve, kan du se bort fra dette brevet.

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

13.9 Celleprøve av dårlig teknisk kvalitet

– celleprøve av dårlig teknisk kvalitet

I forbindelse med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, tok du celleprøve fra livmorhalsen som laboratoriet besvarte «dato».

Din celleprøve var dessverre av dårlig teknisk kvalitet, det er derfor umulig å bedømme resultatet.

Prøven bør tas på nytt.

Dette skjer av og til og gir ingen grunn til uro.

Du bør derfor kontakte din lege for å få tatt en ny celleprøve.

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

13.10 Påminnelse om å ta vevsprøve fra livmorhalsen.

(Brevet vil komme i løpet av 2005)

– påminnelse om å ta vevsprøve fra livmorhalsen.

I forbindelse med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft tok du celleprøve fra livmorhalsen som laboratoriet besvarte «dato».

Denne prøven viste celleforandringer.

Vi vil derfor minne deg på at du bør kontakte din lege for å få tatt en vevsprøve.

Det kan ta noe tid før vi får prøvesvarene. Du kan derfor få dette brevet om kontrollprøve, selv om prøven allerede er kontrollert.

Har du nettopp tatt vevsprøve, kan du se bort fra dette brevet.

Utdypende informasjon finner du på www.kreftregisteret.no/livmorhals

Vennlig hilsen

Frøydis Langmark
Direktør

Steinar Østerbø Thoresen
Overlege/ avdelingsleder

Referanseliste

CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear.

A seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme.

Jan F Nygård BSc BA, Torill Sauer MD PhD, Mari Nygård MD PhD, Gry Baadstrand Skare BSc and Steinar Østerbø Thoresen MD PhD.

The Cervical Cancer Screening Program in Norway, 1992-2000.

Changes in Pap-smear coverage and cervical cancer incidence.

Nygård JF, Skare GB, and Thoresen SØ.

CIN II/III and cervical cancer after an ASCUS Pap smear.

A seven-year prospective study of the Norwegian population-based co-ordinated screening program. Jan F Nygård BSc BA1, Torill Sauer MD PhD FIAC 2, Finn Egil Skjeldestad MD PhD3, Gry Baadstrand Skare BSc1 and Steinar Østerbø Thoresen MD PhD MIAC1.

Kvalitetssikring i cytologiske laboratorier; Norsk Forening for Klinisk Cytologi, 1994.

Tarkkanen, J, Geagea A, Nieminen P, Anttila A. Quality improvement project in cervical cancer screening: practical measures for monitoring laboratory performances, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 82-88.

Coste J et al. Cross sectional study of conventional smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003 326: 733-736.

Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Metaanalysis of the Accuracy of Rapid Prescreening Relative to Full Screening of Pap Smears. *Cancer Cytopathology*, 2003; 99(1): 9-16.

Lie AK, Risberg B, Borge B, Sandstad B, Delabie J, Rimala R et al. DNA versus RNA based methods for Human Papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology* 97 (2005) 908-915

Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2004;59:543-53.

Gudim HB, Juvkam KH. Gynekologi i allmennpraksis, TANO Aschehoug, Oslo, 1999.

Veileder i gynekologisk onkologi, Norsk gynekologisk forening, Den norske lægeforenings skrift serie, 2005.

European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe Against Cancer Programme; 1993.

Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme. Report of a Working Party Convened by the NHS Cervical Screening Programme v/John Pritchard. NHSCSP Publication NO 3; 1996.

IARC, anbefalinger masseundersøkelse mot livmorhalskreft. www.iarc.fr.

Returadresse: Kreftregisteret
Montebello
0310 Oslo

Kreftregisteret
Institutt for populasjonsbasert kreftforskning

Telefon: 22 45 13 00
Telefaks: 22 45 13 70

www.kreftregisteret.no
e-post: masseundersokelsene@kreftregisteret.no

Postadresse: Montebello, 0310 Oslo
Kontoradresse: Fridtjof Nansens vei 19, Oslo

ISBN 82-90343-56-6