

KREFT
registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



Kvalitetsmanual

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Quality assurance manual

Cervical Cancer Screening Programme





Forord

Bergen/Oslo, desember 2011

Kvalitetsmanualen er utarbeidet av representanter fra Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft:

Jannicke Berland
Tone Bjørge
Ying Chen
Maj Liv Eide
Astrid Gjelseth
Bjørn Hagen
Knut Hordnes
Christine M. Jonassen
Elise Klouman
Martin Steinbakk

Fra Kreftregisteret:
Bente Kristin Johansen
Gry Baadstrand Skare
Randi Waage

Kontaktadresse: livmorhals@krefregisteret.no
Ansvarlig utgiver: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Oslo
Redaktør: Tone Bjørge
Produksjon: Kreftregisteret
Design: Scriptoriet, grafisk formgivning
Foto:
Trykk:
Kopiering med kildehenvisning er tillatt
Kvalitetsmanualen er tilgjengelig i elektronisk utgave på krefregisteret.no
Første utgave mai 2005
Revidert utgave januar 2012

Siden Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ble innført i 1995, har forekomst og dødelighet av livmorhalskreft blitt redusert med over 30 % i Norge. Samtidig tas det nå færre screeningprøver enn før programmet startet, og man har oppnådd å fremme en mer rasjonell bruk av prøvene.

Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ble etablert i 2001, og skal bl.a. gi råd og innspill mht. kvalitetssikring, innføring av ny teknologi, samt vurdere om resultatene er i samsvar med programmets målsetting. Rådgivningsgruppen fikk fornyet, men noe endret mandat i 2009. Helsedirektoratet opprettet i 2009 en styringsgruppe for Rådgivningsgruppen, som bl.a. skal ta stilling til rådene fra Rådgivningsgruppen.

Kvalitetsmanualen ble første gang utgitt i 2005. Nå foreligger manualen i en revidert utgave, og er utarbeidet av Rådgivningsgruppen. I denne utgaven er kapitlene som omhandler informasjon til helsepersonell og humant papillomavirus (HPV) blitt utvidet, og det er lagt inn linker til aktuelle nettsteder og andre elektroniske dokumenter. Vi ber om at feil, mangler og forslag til endringer meldes til sekretariatet i Kreftregisteret.

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge står i dag overfor store utfordringer. Ordningen med HPV-testing av kvinner med usikre (ASC-US) og lavgradige (LSIL) celleforandringer har skapt mye debatt, spesielt mht. hvilke kommersielle tester som egner seg i oppfølgingen av disse kvinnene (triage). Nye retningslinjer for hvilke tester som skal benyttes i sekundærscreening vil bli innført fra 1.1.12.

Høsten 2009 ble HPV-vaksinen innført i barnevaksinasjonsprogrammet som et tilbud til alle landets 12-årige jenter. En slik massevaksinasjon vil på sikt få stor betydning for utforming og organisering av Masseundersøkelsen. Screening mot livmorhalskreft vil likevel være et viktig og nødvendig tiltak for å forebygge livmorhalskreft i mange år fremover.

Datatilsynets vedtak datert 20.4.11 pålegger Kreftregisteret å innhente samtykke fra alle kvinner som er registrert med negative funn i Masseundersøkelsen. Dersom kvinnen ikke avgir samtykke til oppbevaring av personopplysninger knyttet til negative funn, skal disse opplysningene slettes. De aller fleste prøvene i Masseundersøkelsen (over 90 %) er negative. Lagring av informasjon om disse prøvene er en helt fundamental forutsetning for programmets funksjon, bl.a. for å kunne invitere kvinnene til undersøkelse til rett tid, samt for kvalitetssikring og forskning. Kreftregisteret har i løpet av høsten 2011 sendt ut brev til 1,5 millioner kvinner. Brevet informerer om retten til å reservere seg mot lagring av disse opplysningene.

Det er også bebudet en ny Kreftregisterforskrift som sannsynligvis vil endre regelstyringen av Masseundersøkelsens virksomhet. Ultimo desember 2011 sendte Helse- og omsorgsdepartementet forslag til endringer i Kreftregisterforskriftens regler om behandling av opplysninger om personer som har deltatt i program for tidlig diagnose eller kontroll for konkret kreftsykdom (kreftscreening) ut på høring.

Tone Bjørge
leder av Rådgivningsgruppen

Gry Baadstrand Skare
konstituert leder av
Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft



Innhold

Forord	3
Innhold	4
Sammendrag	5
Summary	6
1. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge	7
2. Livmorhalskreft; årsak, forekomst og dødelighet	14
3. Informasjon	20
4. Humant papillomavirus virus (HPV); etiologi, tester og vaksine	26
5. Veiledning for prøvetaking og forsendelse av cytologisk prøve fra livmorhalsen	31
6. Laboratorieprosedyrer	35
7. Diagnostiske prosedyrer	37
8. Kompetansekrav til patologiavdelinger, patologer og bioingeniører	40
9. Klassifikasjon	43
10. Resultatregistrering, kvalitetssikring og oppfølging av programmets målsetting	54
Ordlister	57

Sammendrag

Kvalitetsmanualen omhandler målsettinger for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, og setter krav til hvordan disse kan oppnås. Hovedmålsettingen er å redusere forekomst og dødelighet av livmorhalskreft. Dette kan oppnås gjennom høy deltakelse (minst 80 %), gode tester og høy kvalitet på det arbeidet som gjøres ved prøvetakingen og i laboratoriene.

Innledningsvis beskrives organiseringen av Masseundersøkelsen i Norge. Informasjonskapitlet omhandler informasjon som primært er rettet mot helsepersonell som deltar i screeningarbeidet. Et eget kapittel omhandler humant papillomavirus (HPV), tester og vaksine.

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, sammen med de kompetansekrav som settes til avdelinger, bioingeniører og leger. Det er også et eget kapittel om klassifikasjon med kriterier for celleprøver fra livmorhalsen.

Registreringen av resultatene i Masseundersøkelsen og evalueringen av disse beskrives separat. Til slutt i Manualen omtales oppfølgingen av målsettingene for Masseundersøkelsen.



Summary

The quality assurance manual describes the aims of the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. The ultimate goal of the screening programme is to reduce the incidence and mortality from cervical cancer. This can be achieved by a high attendance rate (at least 80 %), valid tests and high quality smear taking and laboratory work.

The quality assurance manual deals with;

- the organization of the screening programme
- information to the personnel involved in screening activities as well as to the public
- human papillomavirus (HPV), testing and vaccination
- smear taking procedures
- laboratory work
- quality requirements for laboratories and staff
- classification systems
- registration of smears and evaluation of results

1. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge

1.1 Masseundersøkelse/screening

Definisjon

Screening er et helseforebyggende tiltak der et stort utvalg av befolkningen (en populasjon) undersøkes for å oppdage en bestemt sykdom eller lidelse. Screening innebærer at enkle tester anvendes på en frisk populasjon for å identifisere individer som har sykdommen, men som ennå ikke har symptomer.

1.2 Forutsetninger for gjennomføring av masseundersøkelser

For over 40 år siden definerte Wilson og Jungner et sett kriterier for gjennomføring av masseundersøkelser (1). Kriteriene som ble anerkjent av WHO, er senere modifisert og noen av kriteriene, anvendt på cervixscreening, kan oppsummeres slik:

- *Alvorlig.* Sykdommen som man ønsker å forebygge, bør være vanlig og forårsake et alvorlig helseproblem.
- *Behandling.* En effektiv behandling for sykdommen på et tidlig stadium/forstadium må være tilgjengelig.
- *Preklinisk fase.* Naturlig forløp fra sykdom oppstår til et stadium hvor død eller alvorlig sykdom ikke lenger kan hindres, bør være kjent. Sykdommen bør ha en tilstrekkelig lang, preklinisk fase som kan diagnostiseres og behandles.
- *Test.* Testen eller prøven som brukes til screening må være sikker og akseptabel for den som skal testes og for helsepersonell som utfører testen. Testen må ha egenskaper som gir høy sensitivitet og spesifisitet slik at personer blir klassifisert som sannsynlig friske eller sannsynlig syke med en rimelig grad av sikkerhet når testen brukes i et screening-program.
- *Fasiliteter* for diagnostikk og behandling må være tilgjengelig.
- *Kostnader* må vurderes i forhold til forventet effekt.

1.3 Målsetting med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Hovedmålsettingen med Masseundersøkelsen er å redusere forekomst og dødelighet av livmorhalskreft.

Delmål

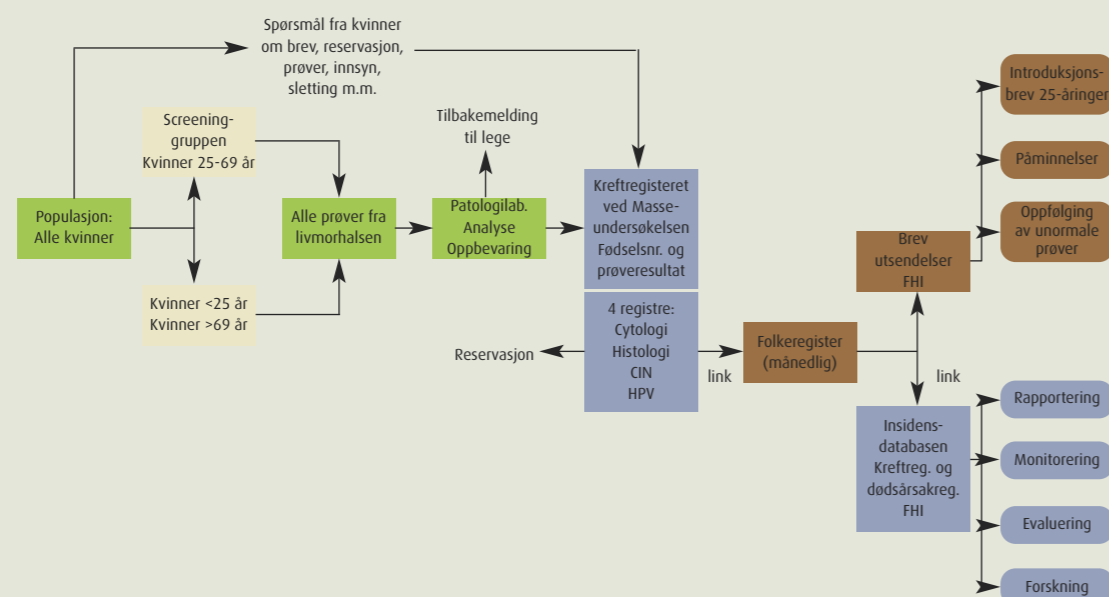
- Dekningsgraden i aldersgruppen 25-69 år (andel som tar prøve i et tre-års intervall) skal være så høy som mulig og bør være minst 80 %.
- Det tilstrebes å unngå unødig prøvetaking som ikke er i tråd med programmets retningslinjer, eller som ikke har en klar, klinisk indikasjon.



- Masseundersøkelsens metoder og algoritmer bør være så effektive som mulig. HPV-testing og cytologisk prøvetaking utfyller hverandre, og HPV-testing kan nyttes enten i primærscreening eller i triage etter bestemte retningslinjer. For tiden (2011) benyttes cytologi i primærscreening og HPV-tester i triage.
- Kvaliteten på laboratoriearbeidet skal være høy. Dette krever bl.a. at patologiavdelingene har et tilstrekkelig prøvevolum. I tråd med europeiske retningslinjer bør hver avdeling besvare minst 15 000 celleprøver fra livmorhalsen årlig (1).
- Svartiden på rutineprøver fra avdeling til prøvetaker skal ikke overskride tre uker.
- Det skal være et tilfredsstillende samsvar mellom diagnosene for cytologiske prøver og biopsier fra samme kvinne.
- Avvik fra målsettingen skal følges opp.

1.4 Masseundersøkelse mot livmorhalskreft i Norge

Etter flere utredninger og enkelte forsøk på organisert masseundersøkelse helt fra 1950-tallet, startet en systematisk registrering av alle cytologiske prøver tatt fra livmorhalsen i november 1991. Fra 1991 til 1994 ble det foretatt en landsdekkende registrering av alle prøver, uansett aldersgruppe. Denne registreringen dannet grunnlaget for å sende påminnelser til kvinner som ikke hadde registrert prøve de siste tre årene. Samtidig ble det i perioden 1992-94 gjennomført et prøveprosjekt i Sør-Trøndelag og Vestfold med utprøving av påminnelserrutiner, og til sist en evaluering av programmets organisering. Fra 1995 ble programmet landsdekkende for kvinner i alderen 25-69 år.



Figur 1. Organisering av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge
FHI: Folkehelseinstituttet

Masseundersøkelsen er et samarbeid mellom Helse- og omsorgsdepartementet, Helse-direktoratet, Folkehelseinstituttet, landets mikrobiologi- og patologiavdelinger, prøvetakere (leger) og Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, som er en enhet i Kreftregisteret.

Følgende registre danner basis for organisering av Masseundersøkelsen (figur 1):

Cytologiregisteret (fra november 1991) inneholder opplysninger fra all cytologisk prøvetaking fra livmorhalsen fra kvinner i alderen 16 år og oppover, klinisk indikasjon og om analysene er foretatt av et offentlig eller privat laboratorium.

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

HPV-registeret (fra juli 2005) inneholder opplysninger fra all HPV-testing.

CIN-registeret (fra januar 1997) inneholder data om all oppfølging og behandling av påviste forstadier i livmorhalsen (histologiske prøver).

Kreftregisterets Insidensdatabase (fra 1951) er nær komplett for alle infiltrerende lesjoner.

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

Dødsårsaksregisteret: I de tilfellene kreft er oppgitt som dødsårsak, overføres en kopi av dødsmeldingene til Kreftregisteret.

Masseundersøkelsen sammenholder opplysninger fra Folkeregisteret, Kreftregisterets Insidensdatabase, Cytologiregisteret, HPV-registeret og Histologiregisteret som danner grunnlaget for utsendelse av brev til kvinnene. Informasjon om brev som skal sendes, overføres til Folkehelseinstituttet, som har ansvar for de faktiske utsendelsene. Alle kvinner mottar et introduksjonsbrev med opplysninger om Masseundersøkelsen og invitasjon til å delta i programmet det året de fyller 25 år. I aldersgruppen 26-69 år sendes det en eller to påminnelser dersom kvinnen ikke har tatt en prøve på tre eller fire år, og dersom hun ikke har reservert seg mot å få tilsendt brev. Nye påminnelser sendes så dersom det ikke er registrert prøve i løpet av neste screeningrunde, dvs. etter syv og åtte år. Brevet er en påminnelse til kvinnen om å kontakte legen for å få tatt en prøve, og inneholder ikke timeavtale. Kvinner som tar prøver regelmessig og innenfor anbefalt tidsintervall, vil aldri motta påminnellesbrev.

Kvinner i alle aldre med uegnet prøve og lette celleforandringer, vil motta et brev fra Masseundersøkelsen dersom det ikke er tatt ny prøve ifølge retningslinjene. Positive eller unormale prøver som krever kontroll og som ikke er blitt kontrollert etter anbefalte retningslinjer, følges opp med brev fra Masseundersøkelsen, først til laboratoriet, dernest eventuelt til legen som tok prøven.



Legen som tok prøven, får prøveresultatet fra patologiavdelingene og skal meddele dette til kvinnen. Patologiavdelingene sender også kopi av prøveresultatet til Masseundersøkelsen. Normale prøvesvar fra kvinner som ikke ønsker å registrere personopplysninger i Masseundersøkelsen, anonymiseres. Det er også mulig for kvinnen å henvende seg direkte til Kreftregisteret for å reservere seg mot å få tilsendt påminnelsesbrev.

Når det tas HPV-test og celleprøve samtidig, skal prøvesvarene sendes tilbake til rekvirenten samlet, sammen med en anbefaling om videre oppfølging.

1.5 Fra konsesjon til forskrift

Datatilsynet ga Kreftregisteret 14.6.1991 en midlertidig konsesjon til å opprette et personregister i forbindelse med prøveprosjektet. Masseundersøkelsen ble etablert som et landsdekkende, koordinert program i 1995, og det ble gitt fornyet og midlertidig konsesjon for et personregister fra januar 1995 og frem til 1998, da konsesjonen ble gjort permanent. Fra 1.1.2002 ble Kreftregisterforskriften implementert, og regulerer drift av Masseundersøkelsen. En forskriftsendring er under behandling og vil trolig bli gjort gjeldende i løpet av 2012.

Grunnlaget for at Masseundersøkelsen kan inneholde helseopplysninger om personer som har deltatt i et undersøkelsesprogram for tidlig diagnose og kontroll for kreftsykdom, er gitt i § 1-2 i den gjeldende forskriften. Ved negativt funn (normal prøve) kan direkte personidentifiserende opplysninger bare registreres ut over seks måneder etter kvinnens samtykke. Opplysninger som kan registreres i henhold til § 1-2, er gitt i forskriftens § 1-9. Den registrerte kan også ifølge § 1-9 be om at opplysninger som navn, fødselsnummer og adresse registreres i et eget reservasjonsregister. Den registrertes rett til informasjon og innsyn er nedfelt i forskriftens kap. 5. Ifølge kreftregisterforskriftens § 1-7 kan Kreftregisteret uten samtykke registrere opplysninger om personer som har hatt kreft og forstadier til kreft i den grad det er nødvendig for å nå formålet med registeret.

lovdata.no

1.6 Plikt til kvalitetssikring

Kvalitetssikring skal være en kontinuerlig prosess i alt medisinsk faglig arbeid. Helsepersonellovens (lov 2. juli 1999 nr. 64 om helsepersonell m.v.) formål er bl.a. å bidra til "sikkerhet for pasienter og kvalitet i helsetjenesten". Den gjelder for helsepersonell og virksomheter som yter helsehjelp, jf. § 2. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er et forebyggende helsetilbud og må således betraktes som en helsetjeneste. Kravet til kvalitet er forankret i Helsepersonellovens § 4, hvorefter helsepersonell "skal utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet som kan forventes...". I lov av 2. juli 1999 nr. 61 om spesialisthelsetjenesten m.v. er kvalitetssikringsaspektet integrert i flere bestemmelser. I Kreftregisterforskriften § 4-2 er det gitt bestemmelser om informasjonssikkerhet og i § 4-3 plikt til internkontroll.

lovdata.no

1.7 Kvalitetssikring i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

En kontinuerlig kvalitetssikringsprosess fremmes gjennom

- gode systemer for evaluering og tilbakemelding til screeningprogrammet
- utvikling og oppdatering av standarder, faglige anbefalinger og faglige prosesser for alle ledd i screeningprogrammet
- fortløpende monitorering og evaluering for å overvåke sikkerhet og effektivitet av screeningprogrammet

1.8 Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

For å gjennomføre anbefalingene gitt i Masseundersøkelsens forskningsrapport nr. 1-2000, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge. Evaluering av programmet 1992-1998, ble det opprettet en tverrfaglig rådgivningsgruppe (Rådgivningsgruppen) i oktober 2001. Rådgivningsgruppen fikk fornyet, men noe endret mandat i 2009.

kreftregisteret.no

Mandat

"Rådgivningsgruppen har rådgivende funksjon og tilbyr Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter Programmet) råd, innspill og vurdering i følgende saker:

- *Kvalitetssikring av Programmet, herunder å utarbeide og oppdatere en Kvalitetsmanual som bl.a. skal inneholde krav til prøvetaking, forsendelse av prøver, diagnostisering, svarrapportering til rekvirent og Masseundersøkelsen, samt Masseundersøkelsens oppfølging av prøvesvar og tilbakemelding til kvinnene.*
- *Oppdatering av Kvalitetsmanualen hvert 5. år.*
- *Innføring/ending av nye rutiner/ny teknologi/nye tester som inngår i Programmet.*
- *Revisjon av remissene i Programmet.*
- *Om resultatene i Programmet er i samsvar med målsettingen, basert på fortløpende orientering. Gi råd om eventuelle tiltak.*
- *Skriftlig informasjon fra Programmet til rekvirentene, laboratoriene og kvinnene.*

Rådgivningsgruppen bør tilstrebe og gi enhetlige råd. Ved uenighet i enkeltsaker, skal dissens synliggjøres ved optelling og resultatet skal dokumenteres i møtereferatet.

Rådgivningsgruppen skal ha medlemmer fra Den norske patologforening, Norsk forening for klinisk cytologi, Norsk gynekologisk forening, Norsk forum for gynekologisk onkologi, Norsk forening for allmenntilleggsmedisin, Bioingeniørutdanningen, Bioingeniørfaglig institutt,



Norsk forening for epidemiologi, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Nasjonalt referanselaboratorium for HPV. Medlemmene utpekes av de respektive fagmiljøene/institusjonene.

Medlemmene oppnevnes for fire år med mulighet for reoppnevning i fire nye år, men med maksimum åtte års funksjonstid. Helsedirektoratet utnevner leder av Rådgivningsgruppen blant gruppens medlemmer, etter forslag fra gruppen.

Ledelsen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ved Kreftregisteret rapporterer Rådgivningsgruppens virksomhet til Helsedirektoratet ved oversendelse av en Årsrapport med kopi til Helse- og omsorgsdepartementet.

Helsedirektoratet nedsatte i 2009 en styringsgruppe for Rådgivningsgruppen representert ved Kreftregisteret (Helse Sør/Øst), Helseforetakene, Norsk forening for allmennmedisin samt Helsedirektoratet. Styringsgruppen skal blant annet ta stilling til rådene fra Rådgivningsgruppen."

1.9 Styringsgruppen for Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

1.1.2009 ble Styringsgruppen for Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft opprettet i i Helsedirektoratet. Tidligere rapporterte Masseundersøkelsen og Rådgivningsgruppen til Helse- og omsorgsdepartementet.

Mandat

"Styringsgruppen skal ta stilling til rådene som kommer fra Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Kreftregisteret. Rådene myndighetsforankres ved at Styringsgruppen tar stilling til rådene før de eventuelt sendes videre til ledermøte i Helse-direktoratet og/eller til Helse- og omsorgsdepartementet. Styringsgruppen skal også påse at rådene utredes økonomisk, juridisk og se om rådene er praktisk gjennomførbare.

Styringsgruppen skal kunne bestille utredninger for å bedre de ulike beslutningene."
helsedirektoratet.no

1.10 Monitorering og evaluering

Fra 2009 utgir Masseundersøkelsen en Årsrapport med resultater for screeningprogrammet som dekker monitorering av aktivitet, effektivitet, diagnostikk og behandling og diagnostisk virksomhet i laboratoriene.
kreftregisteret.no

I tillegg er det gjennomført ulike evalueringer, og det er publisert flere forskningsartikler som omtaler programmet (jf. kap.10).

1.11 Fremtidens screeningprogram

Det vil skje store endringer i Masseundersøkelsen både i nær og fjern fremtid. Det er bebudet en ny Kreftregisterforskrift som sannsynligvis vil endre regelstyringen av programmets virksomhet. Forskriften vil trolig tre i kraft i løpet av 2012.

I tillegg foreligger det et vedtak fattet av Datatilsynet om at Kreftregisteret må sørge for å innhente skriftlig samtykke fra alle kvinner med registrerte persondata knyttet til negative funn ved prøve fra livmorhalsen. Dersom dette ikke skjer, må Kreftregisteret slette persondata knyttet til negative funn. Det vil dreie seg om data fra ca. seks millioner prøver fra ca. 1,5 millioner kvinner. Kreftregisteret har i løpet av høsten 2011 sendt ut brev til alle disse kvinnene. Brevet informerer om retten til å reservere seg mot lagring av disse opplysningene.

HPV-tester i screeningprogrammet ble regulert med en egen takst fra juli 2005. Ordningen med HPV-testing har vakt mye debatt og ble evaluert i løpet av siste halvdel av 2011. Diskusjonen om hvilke kommersielle HPV-tester som egner seg i triage har pågått i fagmiljøene i flere år. Fra 1.1.12 innføres nye retningslinjer for hvilke tester som kan benyttes.

Helsedirektoratet sendte i desember 2010 et forslag til Helse- og omsorgsdepartementet om å gjennomføre en implementeringsstudie som skal vurdere HPV-test som primær-screeningstest som alternativ til cytologisk prøve fra livmorhalsen. HPV-test i primærscreening forutsetter innføring av væskebasert cytologi. Det ble etablert en refusjonsordning for væskebasert cytologi gjeldende fra 1.7.2010, bl.a. for å legge til rette for HPV-test i primærscreening. I tillegg vil ulike biomarkører også kunne få betydning for screeningvirksomheten.

Høsten 2009 gikk myndighetene ut med et tilbud om HPV-vaksinasjon til alle landets 12-årige jenter i regi av barnevaksinasjonsprogrammet. Det er forventet at massevaksinasjonen på sikt vil påvirke forekomsten av genitale HPV-infeksjoner, forstadier til kreft og livmorhalskreft. Dette vil igjen få betydning for oppbyggingen av screeningvirksomheten, men det vil fortsatt være behov for screening av vaksinerte og ikke-vaksinerte grupper i lang tid fremover.

1.13 Referanser

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: whqlibdoc.who.int



2. Livmorhalskreft; årsak, forekomst og dødelighet

2.1 Årsaksfaktorer til livmorhalskreft og forstadier

Det har lenge vært kjent at risikoen for å utvikle forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft er knyttet til seksuell aktivitet, som for eksempel tidlig seksuell debut og mange partnere (1). Det er nå fastslått at livmorhalskreft skyldes persisterende infeksjon med humant papillomavirus (HPV) (2, 3). Det finnes over 100 ulike HPV typer, men bare noen av disse (høyrisiko (hr)-HPV) er knyttet til kreftutvikling. HPV 16 og 18 er de to vanligste typene hrHPV. Andre HPV-typer som HPV 6 og 11 forårsaker utvikling av kjønnsvorter (kondylomer). Virusets smitter ved seksuell kontakt. Svært mange kvinner smittes av HPV i løpet av livet (70-80 %), men bare få av kvinnene utvikler forstadier, og enda færre utvikler livmorhalskreft.

Man kan påvise en HPV-infeksjon i livmorhalsen med ulike tester som er på markedet. Dette åpner nye muligheter for testing og screening. I 2009 ble HPV-vaksine innført i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet i Norge for jenter i 12-årsalderen. Dette vil på sikt kunne redusere forekomsten av forstadier og krefttilfeller betydelig (4). HPV (etiologi, tester og vaksine) omtales nærmere i kap. 4.

Siden HPV-infeksjon er så hyppig blant unge kvinner, er det klart at tilleggsfaktorer må være tilstede for at infeksjonen skal videreutvikle seg til malign sykdom (1). Disse faktorene er ikke fullstendig kartlagt. Røyking ser ut til å øke risikoen for livmorhalskreft. Andre risikofaktorer er langvarig bruk av p-piller, høyt barnetall, nedsatt immunforsvar og klamydia-infeksjon. Også genetiske faktorer kan ha betydning.

2.2 Patogenese (fra celleforandring til livmorhalskreft)

Livmorhalskreft oppstår som oftest i eller nær transformasjonssonen på portio, og utvikler seg via forstadier. De fleste tilfeller av livmorhalskreft er plateepitelkarsinomer (ca. 80 %). Adenokarsinomer utgjør i underkant av 20 % av tilfellene. Andre sjeldnere typer er adenokvamøst karsinom og småcellet karsinom.

På grunn av tilvekst av livmoren i puberteten blir grensen mellom plateepitelet og kjertel-epitelet flyttet ut på portio utenfor mormunnen. Kjertelepitel som dermed blir beliggende på ektocervix, blir gradvis omdannet til plateepitel ved metaplasia. Transformasjonssonen er området hvor metaplasien foregår og hvor det umodne epitelet er spesielt følsomt for HPV-infeksjon. Hos en liten andel av kvinnene blir infeksjonen vedvarende, og vil sammen med andre risikofaktorer kunne føre til forstadier (dysplastiske forandringer).

De fleste forstadiene utvikler seg ikke videre, men går tilbake. Noen forstadier kan imidlertid videreutvikle seg til livmorhalskreft. En HPV-infeksjon kan utvikle seg til alvorlige forstadier i løpet av få år, men vanligvis skjer utviklingen langsommere over flere år (5, 6). Risikoen for at alvorlige forstadier skal videreutvikle seg til kreft er ca. 30 % (7). Denne utviklingen tar oftest lang tid, mer enn 10 år. Også adenokarsinomene utvikler seg via forstadier.

2.3 Forekomst av livmorhalskreft og forstadier

Livmorhalskreft er den tredje hyppigste kreftformen blant kvinner på verdensbasis med ca. 529 000 nye tilfeller årlig (8). Forekomsten er høyest i deler av Afrika, Asia og Latin-Amerika. I Nord-Europa og Nord-Amerika er forekomsten nå relativt lav, noe som bl.a. kan ses i sammenheng med innføringen av organiserte screeningprogram.

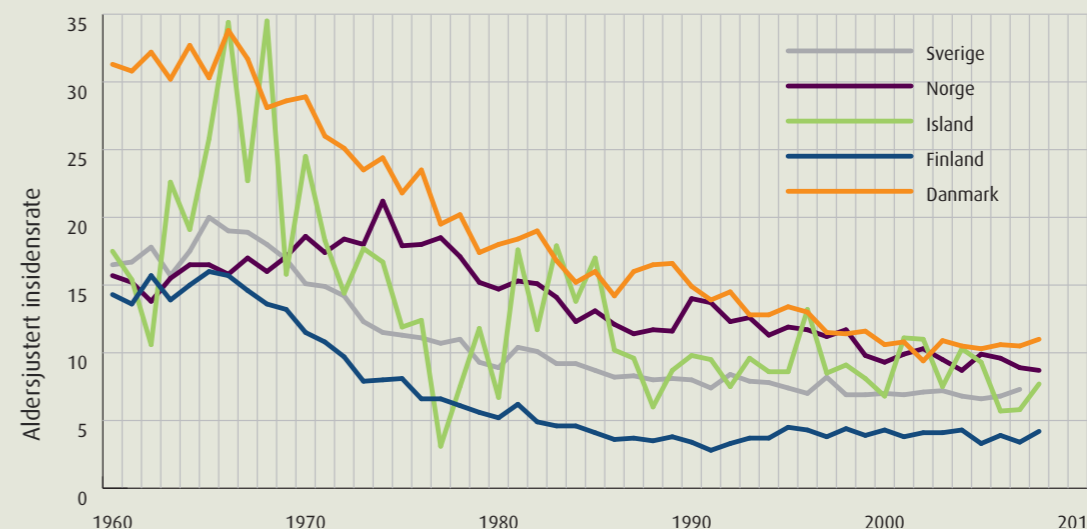
I Norge steg forekomsten av livmorhalskreft til midt på 1970-tallet (figur 1). Siden har forekomsten vært avtagende. Dette faller sammen med den økte celleprøvetakingen som skjedde samtidig. Senere har forekomsten ikke falt så mye som i de øvrige nordiske landene, sannsynligvis fordi man i Norge ikke fikk innført organisert masseundersøkelse på landsbasis før 1995. Rundt 1990 stoppet nedgangen i forekomsten opp, trolig pga. en økt sykdomsrisiko i yngre fødselskohorter (9).

Livmorhalskreft er en sykdom som også rammer relativt unge kvinner. Den aldersspesifikke forekomsten begynner å stige fra midt i 20-årene til en topp rundt 30-35 år (figur 2). Deretter synker forekomsten, for så å stige igjen blant kvinner rundt 75 år. Denne aldersprofilen reflekterer underliggende årsaksfaktorer (HPV), pågående screeningaktivitet og kohortspesifikk risiko (10). Risikoen for å få livmorhalskreft før 75-årsalder er 0,9 %.

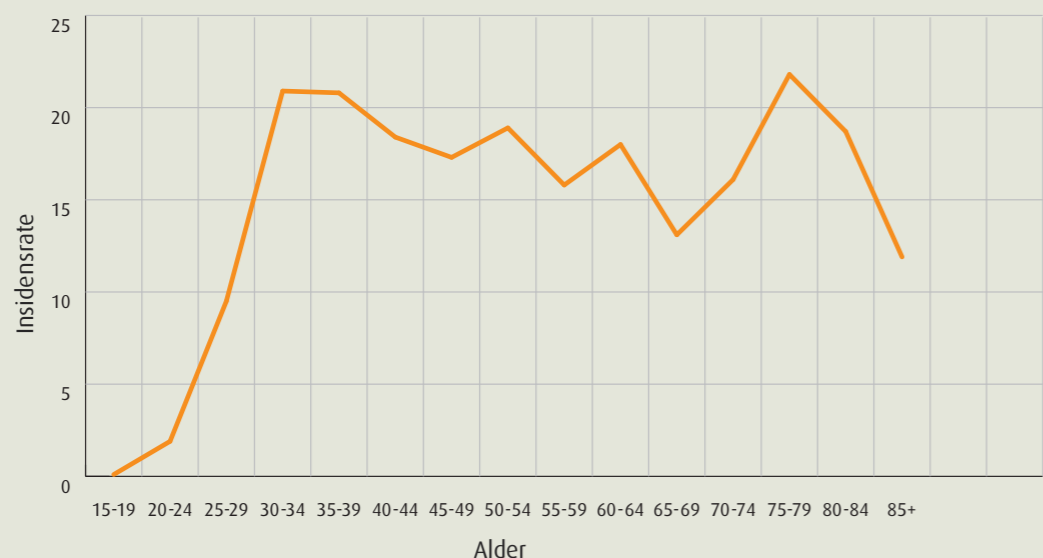
kreftregisteret.no

Forekomsten av plateepitelkarsinom har vært avtagende (figur 3), og i perioden 1990-2004 avtok forekomsten med 31 % i Norge (11). Forekomsten av adenokarsinom derimot økte i samme periode, og kan synes upåvirket av screeningaktivitet (12).

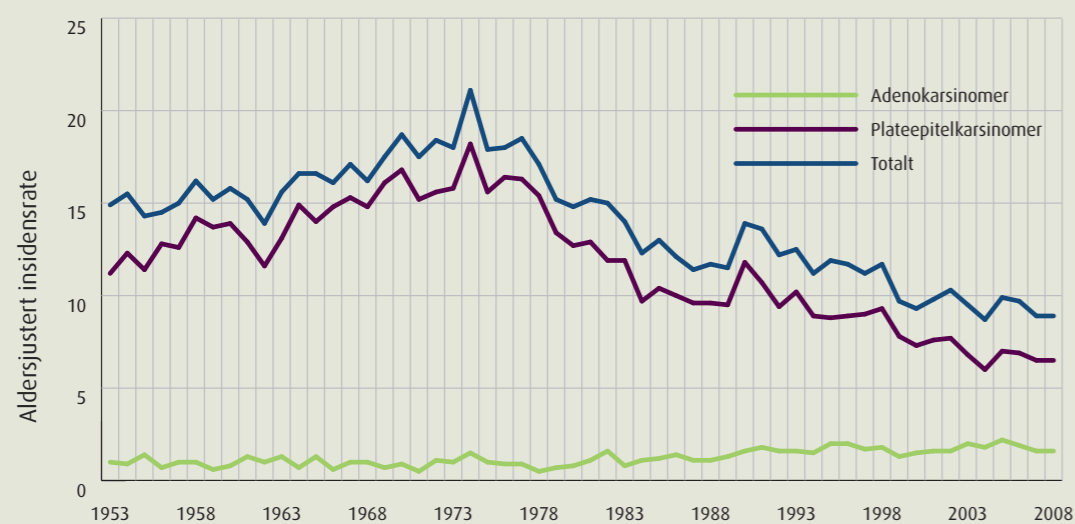
I 2009 ble det diagnostisert 296 nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge. kreftregisteret.no Ca. 55 % av disse tilfellene var blant kvinner under 50 år. I 2007 ble det diagnostisert ca. 3 500 nye tilfeller av alvorlige forstadier (690 nye tilfeller av CIN2, 2 682 tilfeller av CIN3 og 106 tilfeller av AIS).



Figur 1. Aldersjustert insidensrate (per 100 000) av livmorhalskreft i Norden, 1960-2008 (NORDCAN)



Figur 2. Aldersspesifikk insidensrate (per 100 000) av livmorhalskreft i Norge, 2004-8 (Kreftregisteret)



Figur 3. Aldersjustert insidensrate (per 100 000) av livmorhalskreft i Norge etter histologisk type, 1953-2008 (Kreftregisteret)

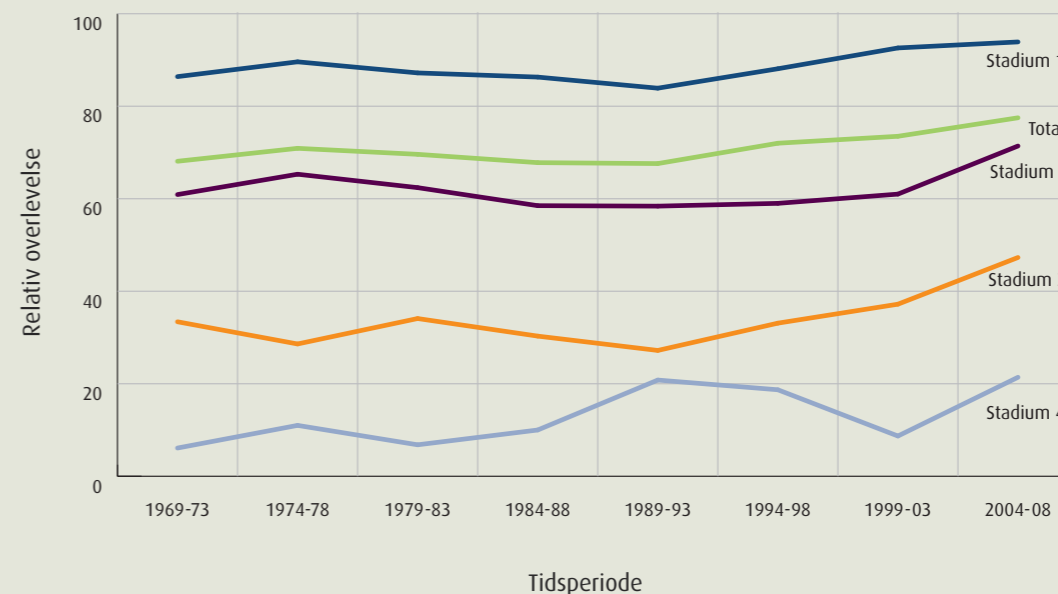
2.4 Overlevelse og dødelighet ved livmorhalskreft

Dødelighetsraten for kreft i livmorhalsen i Norge har avtatt med nesten 70 % fra slutten av 1950-tallet og frem til i dag. Nedgangen har vært stor i alle aldersgrupper. I 2009 døde 73 kvinner av sykdommen i Norge (13).

Det har vært en kontinuerlig nedgang i dødeligheten av livmorhalskreft i alle de nordiske landene siden 1960-tallet (14). Dødeligheten frem til 1980-tallet falt imidlertid mindre i Norge enn i de andre landene, noe som langt på vei kan forklares med at vi ikke hadde noen organisert nasjonal screening (15). Prognosen for pasienter med denne kreftformen har vært tilnærmet lik i alle de nordiske landene i perioden 1964-2003 (14).

Prognosen for pasienter med sykdommen er sterkt avhengig av utbredelsen på diagnose-tidspunktet (figur 4). I Norge diagnostiseres over halvparten av tilfellene i stadium I, hvor prognosen er meget god. Prognosen er også avhengig av kvinnens alder. Kvinner over 50 år har en dårligere prognose enn yngre kvinner.

For kvinner med alvorlige forstadier som blir konisert, er overlevelsen 100 %.



Figur 4. Femårs relativ overlevelse (%) for pasienter med livmorhalskreft etter stadium og diagnoseperiode, 1969-2008 (Kreftregisteret)



Referanser

1. Ylitalo N, Stuver S, Adami HO. Cervical cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. Textbook of cancer epidemiology. Oxford University Press, 2008:446-67.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J.Clin.Pathol. 2002;55:244-65.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J.Pathol. 1999;189:12-9.
4. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J.Natl.Cancer Inst. 2010;102:325-39.
5. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J.Natl.Cancer Inst. 2010;102:315-24.
6. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 2003;95:1336-43.
7. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9:425-34.
8. Ferely J, et al. Estimate of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 Int J Cancer 2010; 127: 2893-2917
9. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 2005;14:677-86.
10. IARC Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. iarc.fr
11. Haldorsen T, Skare GB, Steen R, et al. [Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening]. Tidsskr.Nor Laegeforen. 2008;128:682-5.
12. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. J.Med.Screen. 2002;9:86-91.
13. Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker. ssb.no
14. Klint A, Tryggvadottir L, Bray F, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. Acta Oncol. 2010.
15. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet 1987;1:1247-9.



3. Informasjon

3.1 Livmorhalskreft og forstadier til kreft

Persisterende infeksjon med hrHPV er en forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. Dette gjelder både for plateepitel- og adenokarsinom. Livmorhalskreft er likevel en sjelden følge av en HPV-infeksjon (se kap. 2).

3.2 Har cervixscreening effekt?

Flere studier har vist at organiserte screeningprogram med systemer for innkalling/påminnelse og oppfølging med felles retningslinjer, har effekt. Dette gjelder også organisert screening mot livmorhalskreft. I European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening finnes en oppsummering av studiene (1). Screening mot livmorhalskreft har ikke bare effekt på dødelighet av sykdommen, men også på forekomst. I Norge har vi observert en nedgang i forekomst og dødelighet av livmorhalskreft etter innføring av organisert screening, parallelt med en reduksjon i forbruk av tester (2). Siden bakgrunnsrisiko, dvs. forekomst av HPV-infeksjon, har økt de siste tiårene, er det grunn til å anta at forekomsten av forstadier til kreft og livmorhalskreft ville ha økt uten screening. Det er dessuten vist at organisert screening gir bedre effekt enn såkalt opportunistisk screening (1). Oppmøte til screening er den viktigste faktoren for å oppnå gode resultater. I Norge er dekningsgraden på nær 80 % etter to påminnelser (3).

3.3 Ulemper ved screening

Informasjon om screeningprogrammet når ikke frem til alle kvinner og det er først og fremst kvinnene som ikke tar celleprøver, som blir syke og dør. I 2007 hadde bare 81 av 258 kvinner med diagnosen livmorhalskreft tatt en celleprøve tre år før diagnosen, 105 hadde tatt en prøve fire år før og 154 hadde tatt en prøve 10 år før diagnosen (3).

Det tas generelt for få celleprøver av kvinner over 60 år og for mange av kvinner under 25 år, selv om tidstrender de siste 10-15 årene viser forbedringer (2). Dessuten foregår det fortsatt mye opportunistisk screening.

Vurderingen av celleprøver fra livmorhalsen er subjektiv og forutsetter kompetanse hos gransker. En andel av prøvene er dessuten vanskelige å tolke og kan gi resultater som er falskt positive eller falskt negative, noe som vil påføre den enkelte kvinnen belastninger og helsevesenet ytterligere kostnader. Oppfølging og etterkontroll av unormale prøver kan føre til at kvinner som er friske eller har følt seg friske, plutselig opplever at de er syke. Langdryge prosedyrer før avklaring av diagnosen kan medføre ytterligere belastninger.

I Norge behandles alle kvinner som har CIN2, CIN3 og AIS ved at en del av livmorhalsen fjernes kirurgisk (konisering). Det utføres ca. 3000 koniseringer i Norge per år. Da risikoen for at alvorlige forstadier (CIN3) kan utvikle seg til kreft har vist seg å være rundt 30 %, er det sannsynlig at det skjer noen grad av overbehandling (4). Vi vet at konisering kan ha negativ effekt for påfølgende svangerskap i form av for tidlig fødsel (5). Det bør utvises tilbakeholdenhet med konisering av kvinner under 25 år med CIN2 (6, 7).

3.4 Hvem bør delta i screening?

Screening mot livmorhalskreft bør starte ved fylte 25 år. Dette er i tråd med anbefalinger som er gitt av Verdens helseorganisasjon (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC) mener at det er god evidens for å hevde at rutinemessig screening av kvinner under 25 år kan gjøre mer skade enn gagn fordi det kan føre til mange og unødvendige kontroller og behandlinger (8). Livmorhalskreft er også svært uvanlig i aldersgruppene under 25 år. Tall fra Cancer in Norway i perioden 2000-2009 viser at antall nye tilfeller hvert år varierer fra null til fem tilfeller (9).

I Norge har man valgt å opprettholde en anbefaling om å avslutte screening ved fylte 69 år. I en undersøkelse som bl.a. vurderte muligheten for å senke øvre aldersgrense for screening, fant man et relativt høyt antall alvorlige celleforandringer og et høyt antall observert og estimerte tilfeller av livmorhalskreft hos kvinner over 60 år (10).

Celleprøve fra livmorhalsen er anbefalt som en screeningprøve hvert tredje år for kvinner mellom 25 og 69 år (screeningalder), men det er viktig å understreke at alle kvinner (også utenfor screeningalder) som har uvanlige symptomer (uregelmessige blødninger og smerter) eller annen relevant klinisk indikasjon, vil ha behov for utredning med celleprøve.

3.5 Celleprøve fra livmorhalsen

Konvensjonell celleprøve (Pap-test) har hittil vært den mest utbredte metoden, men vil gradvis bli erstattet av væskebasert cytologi (VBC). Sensitivitet og spesifisitet for konvensjonell celleprøve er ikke kjent, og er knyttet til cytologisk diagnose (lavgradig eller høygradig). I en metaanalyse fant man en variasjon i sensitivitet for CIN2+ på 52-87 % og spesifisitet varierende fra 61-99 % (11). Det er ikke funnet høyere sensitivitet og spesifisitet ved VBC sammenlignet med konvensjonell celleprøve i en metaanalyse av Arbyn og Abarca (12), men VBC har andre fordeler fordi det blir færre uavklarte prøver. Dessuten kan det gjøres flere tilleggsundersøkelser i samme testmateriale, noe som overflødiggjør ny innkalling og ny prøve. VBC vil også få betydning for den epidemiologiske oppfølgingen av HPV-vaksinen fordi det gir anledning til å foreta HPV-testing og hrHPV-typing i samme prøve.

3.6 Utredning av uavklart eller positiv cytologisk prøve

A. Tatt som screeningprøve

- Normal cytologisk prøve: Kvinnen returnerer til treårige screeningintervaller. Prøvetakende lege informerer.
- Uegnet prøve: Det anbefales en ny prøve så snart som mulig og innen seks måneder. Prøvetakende lege innkaller. Masseundersøkelsen sender påminnelse til kvinnen dersom ny prøve ikke blir registrert.
- ASC-US og LSIL: Det anbefales ny cytologisk prøve og HPV-test (triage) etter minimum seks og maksimum 12 måneder. Legen innkaller. Masseundersøkelsen sender brev til kvinnen dersom oppfølgingsprøve ikke blir registrert.

kreftregisteret.no



- ASC-H, HSIL, AGUS og livmorhalskreft: Kvinnen skal henvises direkte til kolposkopi og biopsi. Legen informerer, innkaller og henviser. Masseundersøkelsen sender brev til laboratoriet og evt. til prøvetakende lege dersom oppfølgingsprøve ikke blir registrert. legeforeningen.no

B. Med samtidige symptomer

Celleprøver tas ved utredning av kvinner som oppsøker lege med suspekterte symptomer som vedvarende utflod, uregelmessige blødninger, smerter, osv. Den cytologiske prøven er da veiledende for videre utredning og behandling. Normal cytologi utelukker ikke kreft, spesielt ikke hos kvinner med symptomer etter overgangsalderen. Dersom det oppstår symptomer før neste screeningprøve i treårsintervallet, anbefales ny prøve.

3.7 Prøvetakers informasjon til kvinnen

Celleprøven er rettet mot forandringer i livmorhalsen, ikke genitalia forøvrig. Litt blødning umiddelbart etter prøvetaking er vanlig og ufarlig. Det er best å ta prøve mellom to menstruasjonsblødninger. Informasjon kan hentes på Kreftregisterets nettsider, også for fremmedspråklige.

Brev

krefregisteret.no

Faktaark

krefregisteret.no

Reservasjon

Ikke alle ønsker å delta i en masseundersøkelse. Det er mulig å reservere seg mot å få invitasjonsbrev. Reservasjonsskjema:

krefregisteret.no

Kvinner som har fjernet livmorhalsen, skal ikke lenger delta i programmet. Masseundersøkelsen vil gjerne ha tilbakemelding om dette slik at kvinnene ikke lenger får påminnelse om celleprøve. Samme reservasjonsskjema kan benyttes.

Samtykke

Hver gang det tas en celleprøve, skal legen spørre om kvinnen samtykker til registrering av personopplysninger ved normal prøve i Masseundersøkelsen ut over seks måneder. Dette gjelder kun den aktuelle prøven, og det inkluderer ikke reservasjon mot brev som sendes fra Masseundersøkelsen eller mot at fremtidige prøver registreres med personopplysninger. Dersom kvinnen ikke samtykker, krysser legen av for dette på remissen.

krefregisteret.no

En forskriftsendring er under behandling og vil trolig bli gjort gjeldende i løpet av 2012.

3.8 Behandling og oppfølging etter behandling

Se også Veileder i gynekologisk onkologi - 2009: legeforeningen.no

Kolposkopi

Generelt gir celleforandringer i livmorhalsslimhinnen verken symptomer eller synlige forandringer. Ved kolposkopi benyttes forstørrelse sammen med eddiksyrepensling og eventuelt fargefilter og jodpensling, til å gjøre områder med celleforandringer synlige og dermed gjenstand for målrettet prøvetaking. En viktig forutsetning for bruken av kolposkopi er at transformasjonssonen ligger på ektocervix, og dermed er tilgjengelig for inspeksjon. Dette er tilfellet hos de fleste kvinner i fertil alder, men som oftest ikke hos kvinner etter overgangsalderen. Derfor vil ikke kolposkopi alltid kunne være veiledende for biopsitaking. I tillegg har metoden lav sensitivitet. Kolposkopi bør derfor betraktes som et hjelpemiddel til målrettet prøvetaking, men ikke brukes som selvstendig diagnostisk metode. Histologiske prøver bør alltid tas dersom utslag på celleprøven tilsier det. "Blinde prøver" må tas når kolposkopisk undersøkelse er negativ.

Behandling av celleforandringer i livmorhalsslimhinnen

Målet med behandlingen er å fjerne den delen av slimhinnen som har celleforandringer. Metoden er enten destruksjon (ablasjon) eller fjerning (eksisjon). Fordelen med ablasjon er at vevstapet blir mindre, og gir dermed lavere risiko for prematur fødsel i senere svangerskap. Ulempen med ablasive teknikker er at det ikke gir et preparat som kan undersøkes av patolog. I praksis er eksisjon med elektroslynge (slyngekonisering) den vanligste behandlingsmetoden. Indikasjon for behandling er CIN2 eller alvorligere celleforandringer (CIN2+). Celleforandringer tilsvarende CIN1 betyr som oftest pågående, reversibel HPV-infeksjon, som ikke trenger behandling.

Kontroll etter behandling

Kontroll etter behandling baseres på celleprøve. Risiko for vedvarende eller residiv av dysplasi er høyere når reseksjonskanter på koniseringspreparatet inneholder celleforandringer. Derfor anbefales i slike tilfeller et skjerpet kontrollregime.

3.9 Screening og behandling av kvinner med redusert immunforsvar

Kvinner med redusert immunforsvar har økt risiko for å utvikle celleforandringer og kreft (9). De skal screenes, utredes, behandles og følges opp av gynekolog. Screening med cytologi bør skje årlig.

HIV-positive kvinner med dysplasi og kreft er ofte bærere av flere og andre HPV-typer enn HIV-negative. Studier som er gjort på HPV-testing i triage kan ikke uten videre overføres til HIV-positive kvinner.

Utredning av kvinner som har redusert immunforsvar og celleforandringer, bør skje med kolposkopi og cytologi/biopsi. Prøver fra vagina, vulva og anus bør vurderes. Det bør tas hensyn til pasientens aktuelle immunstatus.



Kirurgisk behandling av kvinner med redusert immunforsvar har ikke samme effekt som for immunkompetente kvinner, og behandlingen må følge særskilte retningslinjer (13).

3.10 Screening og behandling av gravide

Gravide kvinner over 25 år skal følges opp i henhold til retningslinjene som er gitt for ikke-gravide kvinner.

Ifølge Veileder i gynekologisk onkologi skal kvinner som får påvist ASC-H/HSIL/AGUS/AIS ved cytologisk prøve, eller har histologisk verifisert CIN2/3 eller AIS, og blir gravide før behandling, eller får påvist dette under graviditet, følges med kolposkopi/cytologi med eventuell biopsi hver 12. uke. Ved mistanke om kreft skal det henvises til spesialavdeling for gynekologisk onkologi.

Dersom kvinnen har hatt usikre eller lavgradige celleforandringer fra før svangerskapet som ikke viser progresjon i cytologisk prøve/biopsi i svangerskapet, bør man avvente vurdering av behandling til etter svangerskapet. Som hovedregel skal CIN2/3 og AIS ikke behandles før etter svangerskapet. Første kontroll med cytologi, kolposkopi og eventuelt biopsi (hvis indikasjon) anbefales 12-16 uker etter fødsel. Resultatet av prøvene avgjør videre behandling.

3.12 Referanser

1. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. International Agency for Research on Cancer, European Communities, 2008.
2. Haldorsen T, Skare GB, Steen R, et al. [Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening]. Tidsskr. Nor Lægeforen. 2008;128:682-5.
3. Årsrapport 2008. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Kreftregisteret. kreftregisteret.no
4. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9:425-34.
5. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: BMJ. 2008 Sep 18; 337:a1343. ncbi.nlm.nih.gov
6. Skjeldestad FE, Hagen B, Hagmar B, Iversen OE, Juvkam KH, Steen R. [Are analyses of cytological cervical smears from young women more harmful than beneficial?]. Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Jun 28;127 (13):13782-5.
7. Massad SL, Markwell S, Cejtin HE, Collins Y. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia among young women with abnormal screening cytology. J Low Genit Tract Dis. 2005 Oct;9 (4):225-9
8. IARC Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. iarc.fr
9. Cancer in Norway 2008. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2009
10. Molden, T, Johansen, Bente K, Haldorsen T, Skare G B, Steen R. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft: En vurdering av konsekvensene av 1) å senke øvre aldersgrense og 2) å endre screeningintervall for kvinner eldre enn 50 år. Kreftregisteret, Oslo 2008 (www.kreftregisteret.no)
11. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K. Evaluation of cervical cytology, 1999. AHCPR Publication no. 99-E010, 1-274, Rockville (MD), USA.
12. Arbyn M & Abarca M (2003, updated in 2005). Is liquid based cytology an effective alternative for the conventional Pap smear to detect cervical cancer precursors? A systematic review and metaanalysis. IPH/EPI-REPROTS 10, 1-201, Brussels, Scientific Institute of Public Health.
13. Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. Prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol 1994;84:591-97.



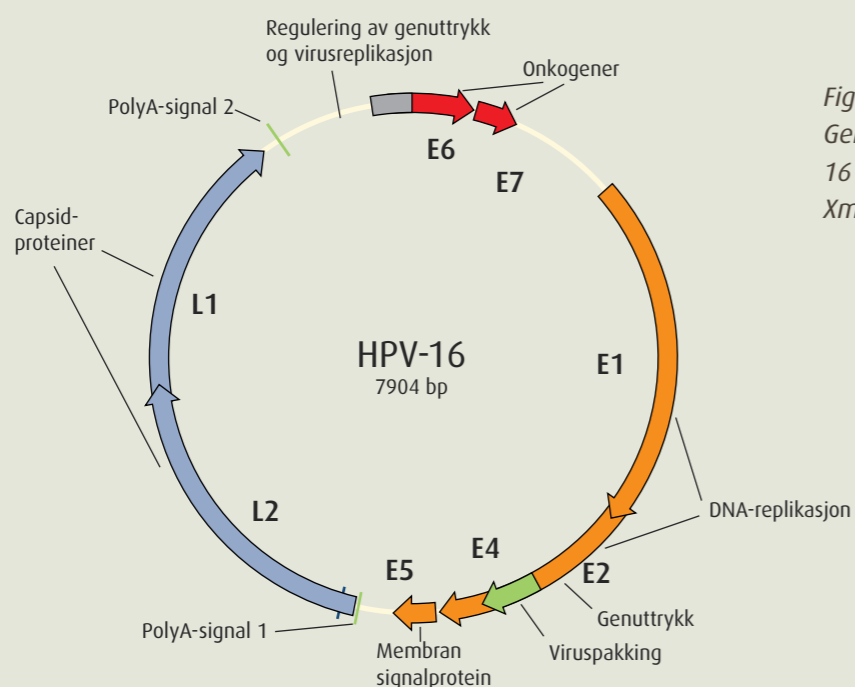
4. Humant papillomavirus virus (HPV); etiologi, tester og vaksine

4.1 Innledning

Vedvarende infeksjon med visse typer HPV er en forutsetning for utvikling av første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til livmorhalskreft. HPV kan påvises hos nesten alle kvinner med livmorhalskreft. Av de ca. 100 ulike og fullstendig karakteriserte HPV-typer, finnes det ca. 40 som infiserer anogenitalområdet hos mennesker. Av disse 40 er det 12 typer som er klassifisert som onkogene, også kalt høyrisiko (hr)-HPV typer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, og 59), og 6 typer til, som kan klassifiseres som sannsynlig onkogene (HPV 26, 53, 66, 68, 73 og 82).

På verdensbasis er de åtte vanligste HPV-typer assosiert med kreft i synkende rekkefølge; HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, og 35, og disse forårsaker ca. 90 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (1).

Infeksjon med hrHPV typer er svært utbredt hos seksuelt aktive kvinner, spesielt i de yngste aldersgruppene. De fleste HPV-infeksjoner er imidlertid forbigående, og vil aldri utvikles videre verken til forstadier eller kreft. Virusets smitter de basale cellene i epitelet i livmorhalsen. Der begynner de sin formeringssyklus ved å uttrykke onkoproteiner som forstyrrer cellesyklusen slik at smittede celler begynner å dele seg unormalt. Virusets ulike proteiner uttrykkes etter hvert som cellene differensierer. Det er kun i de øverste epitelcellene at kapsid/overflateproteiner (L1 og L2) uttrykkes. Disse danner kappen på viruspartiklene og ledsages av en massiv formering av det virale DNA-genomet (figur 1). I noen tilfeller vedvarer infeksjonen, og unormalt høyt uttrykk av virale onkogene (E6/E7) også i de øvre deler av epitelet resulterer i høygradige celleforandringer. Latente infeksjoner kan også reaktiveres ved immunosuppresjon.



Figur 1. Genomisk struktur for HPV 16 (modifisert fra en:wiki, Xmort)

Siden vedvarende infeksjon med et hrHPV er sterkt assosiert med utvikling av forstadier til livmorhalskreft og kreft, er det utviklet en rekke HPV-tester. De har en mulig anvendelse i primærscreening, i triage av kvinner med lavgradige celleforandringer eller uavklarte cytologiprøver, og i oppfølging av kvinner etter konisering.

Det har gjennom flere år pågått studier for å evaluere effekten 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. Både sensitivitet og spesifisitet varierer med hvilken type test som benyttes (antall HPV-typer det testes for; DNA- eller mRNA-påvisning). Ved bruk i triage er hrHPV-testing vist å være mer sensitiv og minst like spesifikk som repeterte cytologiprøver ved oppfølging av usikre celleforandringer (ASC-US) i alle aldersgrupper. HPV-testing kan i tillegg være egnet hos eldre kvinner som oppfølging av lavgradige lesjoner (LSIL) (2;3).

Nyere studier tyder på at HPV-testing også kan brukes i oppfølgingen etter konisering. Det er vist at det er liten risiko for vedvarende forstadier eller residiv dersom HPV-testen er negativ et halvt til ett år etter behandling (4;5).

Videre har flere randomiserte, kontrollerte undersøkelser vist at HPV DNA-tester egner seg i primærscreening for kvinner eldre enn 30-35 år, med den fordel at en negativ HPV DNA-test vil kunne gi grunnlag for å øke screeningintervallet. HPV-test i primærscreening vil sannsynligvis også kunne være mer egnet enn cytologi for fremtidig screening av de aldersgruppene som nå får HPV-vaksine som del av barnevaksinasjonsprogrammet.

4.2 Prinsipper ved HPV-tester

Det finnes flere kommersielle HPV-tester som markedsføres i Norge. De er basert på hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserte amplifikasjonsteknikker, og har ulike egenskaper med hensyn til sensitivitet og spesifisitet for CIN2+ (6).

HrHPV DNA-baserte tester påviser tilstedeværelse av hrHPV genom, og skiller ikke mellom latent eller aktiv infeksjon. En del av disse testene påviser 12 til 15 hrHPV uten genotyping, mens noen gir begrenset genotypeinformasjon (HPV 16 og 18). Andre tester bestemmer genotype på 18 hr- og sannsynlig hrHPV typer, og eventuelt også på 1r (lavisiko)-HPV, samt ikke klassifiserte HPV-typer.

HPV-RNA baserte tester påviser spesifikt mRNA fra virale onkogene (E6/E7), og dermed aktivt uttrykk av disse genene som er assosiert med aktiv infeksjon, samt integrering av viruset i cellens genom.

4.3 HPV-testing i Masseundersøkelsen

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



HPV-testing ble anbefalt i Masseundersøkelsen fra 2005 i triage av kvinner med usikre (ASC-US) eller lavgradige (LSIL) celleforandringer, samt for uegnet celleprøve/dårlig prøve-kvalitet. Disse retningslinjene ble implementert ved å etablere en egen takst for HPV-testing i regelverket for private og offentlige laboratorier.

Fra 1.1.2009 ble retningslinjene og taksten fornyet. HPV-test skulle ikke lenger utføres som oppfølging av uegnet celleprøve/dårlig prøve-kvalitet.

Flytdiagrammet for utredning av ASC-US/LSIL og bruk av HPV-test i triage, anbefaler at HPV negative kvinner trygt kan gå tilbake til 3-års screeningintervall.
krefregisteret.no

Fra 1.1.12 innføres nye retningslinjer for bruk av HPV-tester i triage.

4.4 Vaksine

Det er utviklet to vaksiner mot HPV-infeksjon, som begge har fått markedsføringstillatelse i Norge. Vaksinene består av hovedoverflateprotein L1 fra viruset i mange proteinkopier. Vaksinen er framstilt ved genteknologi, og er typespesifikk. Proteinene er satt sammen til en viruslignende partikkel. Vaksinene inneholder ikke virus-DNA, og kan ikke gi HPV-infeksjon.

Begge vaksinene inneholder proteiner fra HPV 16 og 18, som er ansvarlig for mer enn 70 % av alle tilfellene av livmorhalskreft i Norge. Den ene vaksinen inneholder i tillegg proteiner fra HPV 6 og 11, som forårsaker ca. 90 % av kjønnsvortene. Det er denne vaksinen som er valgt i det norske vaksinasjonsprogrammet.

Kliniske studier har vist at begge vaksinene er svært effektive mht. å forhindre vedvarende HPV-infeksjoner og forstadier til kreft i livmorhalsen og de ytre kjønnsorganer. Dette gjelder kvinner som ikke har HPV-infeksjon når de blir vaksinert (7;8). Den ene vaksinen er også effektiv i å forhindre kjønnsvorter forårsaket av HPV 6 og 11 (8).

Nasjonalt vaksinasjonsprogram mot HPV-infeksjon

I Norge valgte Helse- og omsorgsdepartementet å innføre HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet fra høsten 2009. Alle jenter i 7. klasse ble tilbudt HPV-vaksine gratis (9). Fra høsten 2010 ble jenter både i 7. og 8. klasse tilbudt HPV-vaksinasjon (10) fordi første runde av HPV-vaksinasjonen falt sammen med vaksinasjon mot ny influensa høst og vinter 2009/10. Ifølge den første årsrapporten for HPV-vaksinen, har ca. 2/3 av jentene som ble tilbudt vaksinasjon, fått første vaksinasjonsdose.

4.5 Nasjonal oppfølging av HPV-vaksinasjonsprogrammet

Helse- og omsorgsdepartementet bestemte i 2009 at det skulle etableres et system for oppfølging av HPV-vaksinen i forbindelse med innføringen av HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet, hvor vaksinasjonsdekning, bivirkninger av vaksinen og vaksineeffekt overvåkes. Oppfølgingsprogrammet er et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret og Nasjonalt referanselaboratorium for HPV (11).

Bivirkninger av HPV-vaksinen

Alle HPV-vaksinasjoner i og utenfor barnevaksinasjonsprogrammet meldes til det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK. Dette gjør det mulig å følge opp effekten av vaksinen over tid, både på befolknings- og individnivå.

Folkehelseinstituttet mottar og registrerer meldinger om mistenkte bivirkninger for alle typer vaksiner i samarbeid med Statens legemiddelverk. I det første året med HPV-vaksinen i programmet (2009/10) har det rutinemessig vært en utvidet overvåking av bivirkninger. Det vises til Årsrapport for HPV-vaksinen, se link i siste avsnitt.

Effekt av HPV-vaksinasjon

Vaksineeffekt skal overvåkes av Nasjonalt referanselaboratorium for HPV og Kreftregisteret med hver sine delprosjekter, i samarbeid med Folkehelseinstituttet som har det overordede ansvaret, samt ansvar for biobanken med prøver samlet inn som en del av oppfølgingsprogrammet. Oppfølgingen skal avdekke om vaksinen beskytter mot de genotypene det vaksineres mot, om vaksinen gir kryssbeskyttelse mot andre genotyper og om andre HPV-typer sprer seg som følge av fravær av de HPV-typene det vaksineres mot ("replacement"). Vaksineeffekten måles på forekomst av genital HPV-infeksjon, forekomst av forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft, samt forekomst av andre HPV-assosierte kreftformer.

For mer informasjon

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) 2007 (12):
fhi.no

Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner:
kunnskapssenteret.no

Økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV)-vaksinen:
kunnskapssenteret.no



5. Veiledning for prøvetaking og forsendelse av cytologisk prøve fra livmorhalsen

4.6 Referanser

- Munoz N., Castellsague X., de Gonzalez A.B., Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006 Aug 31.; 24 Suppl 3:S3-1-S310.
- Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003 Jun;188(6):1383-92.
- Arbyn M., Martin-Hirsch P., Buntinx F., Van R.M., Paraskevaidis E., Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. J Cell Mol Med 2009 Apr;13(4):648-59.
- Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 2004 Jul;59(7):543-53.
- Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG 2008 Jul;115(8):1001-7.
- Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008 Nov;17(11):3033-42.
- Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.
- Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer Inst 2010 Mar 3;102(5):325-39.
- Statsbudsjettet 2009, statsbudsjettet.no
- Utvidet tilbud om vaksine mot humant papillomavirus, 2010. fhi.no
- HPV norvaks-Nasjonal oppfølging av HPV-vaksinasjonsprogrammet, 2011. fhi.no
- Klouman, E., Berstad A. K. H., and Feiring B. Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) 2007.

5.1 Innledning


Myndighetene anbefaler celleprøve fra livmorhalsen hvert tredje år i aldersgruppen 25-69 år. Målet er å ta en prøve med optimal kvalitet. Celleutstryk (Pap-test) har vært etablert metode siden 1950-tallet. Væskebasert cytologi (VBC) er en videreutvikling, som fra 1.7.2010 refunderes etter innføring av en særskilt takst. Tre systemer markedsføres i Norge, men foreløpig er bare ett i bruk.

Screeningprøve

Det skal ikke tas prøve oftere enn hvert tredje år, og ikke av kvinner under 25 år med mindre det er klinisk indikasjon (se kap. 3).

Det er ikke nødvendig å ta prøve fra vaginaltoppen etter hysterektomi (fjerning av livmor med livmorhals) for benign tilstand, bare fra gjenstående livmortalapp når livmoren er amputert over livmorhalsen. Dersom indikasjon for hysterektomi har vært celleforandringer, anbefales celleprøve fra vaginaltoppen. Det er viktig at kliniske opplysninger anføres på remissen som følger prøven, slik at prøvene kodes korrekt. Ved patologiske funn i celleprøven følges anbefalinger for videre oppfølging angitt i prøvesvaret.

5.2 Prøvetaking – utstyr

Konvensjonell prøvetaking	Væskebasert prøvetaking	
Selvholdende spekulum Talkumfrie hansker Spatel i tre og livmorhalsbørste	Selvholdende spekulum Talkumfrie hansker Kombinert utstyr for samtidig prøve fra ekto- og endocervix Alternativ: Spatel i plast og livmorhalsbørste	
Objektglass med skrivefelt Fikseringsmiddel	Beholder med skrivefelt Beholder med fikseringsvæske	

5.3 Prøvetaking – prosedyre

Til prøvetaking brukes aktuelt prøvetakningsutstyr i forhold til metode.

For diagnostikken er det viktig å få med materiale fra transformasjonssonen (grensesonen mellom plate- og sylinderepitel). Forutsetningen for å få representativt materiale fra livmorhalsen er at ytre mormunn kan sees under prøvetakingen. Da transformasjonssonen trekker seg lengre opp i livmorhalsen med økende alder, kan bruk av børste øke sannsynligheten for at en får med celler herfra. Ved graviditet anbefales bare spatel ved prøvetaking. Dersom børste brukes i tillegg, kan den bøyes og føres maksimalt 1-1,5 centimeter opp i livmorhalsen.

Prøven tas straks etter innføring av (selvholdende) spekulum, før eksplorasjon og terapeutiske prosedyrer. Bruk helst saltvann og helst ikke (eller lite) smøremiddel. Rikelig slim på portio tørkes forsiktig av. Prøvetaking under menstruasjon bør unngås. Ved prøvetaking til HPV-test skal det ikke brukes smøremiddel.

Prøven merkes med pasientens navn og fødselsdato på angitt skrivefelt.

Konvensjonell prøve

Prøvetaking fra ektocervix

Trespatelens pekende ende føres inn i livmormunnen og dreies sakte rundt hele omkretsen av mormunnsåpningen. Hold et jevnt press og sørg for god kontakt med overflaten.

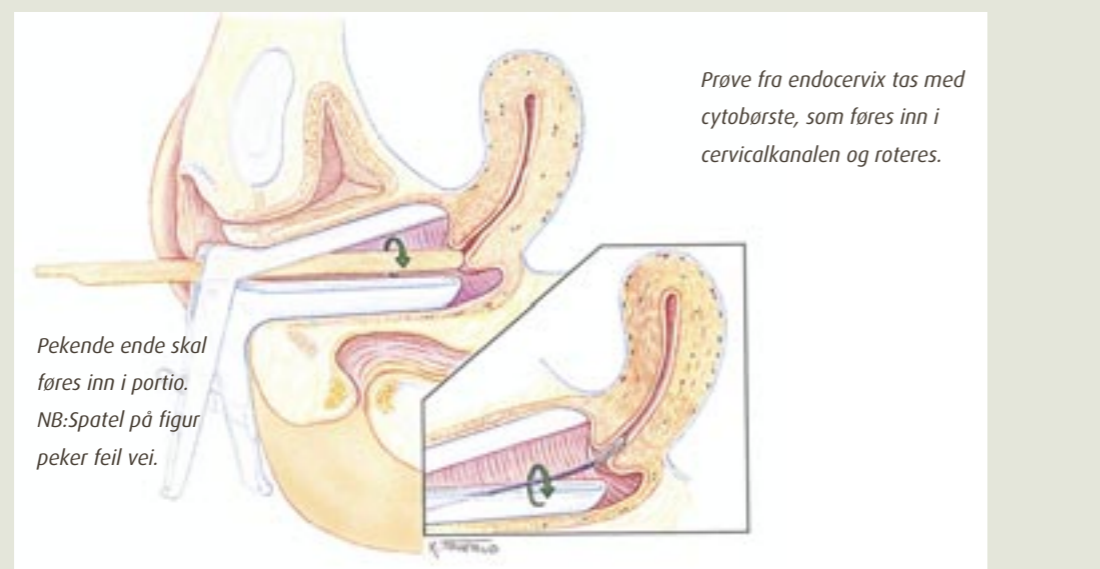
Prøvetaking fra endocervix

Børsten settes to centimeter inn i livmorhalsen (børstehodet er to centimeter). Den dreies sakte rundt inntil en omdreining mens man tilstreber god kontakt med veggene.

Prøve fra fornix posterior er ikke aktuelt.

Kombinert prøvetakning

Det finnes børster som kan brukes til å ta prøve fra endo- og ektocervix samtidig, se beskrivelse under væskebasert cytologi.



Bruk vanlig gråblyant for merking, den vaskes ikke bort i fargeprosessen. Materialet strykes jevnt og passe tykt ut på objektglasset. Celler fra ektocervix plasseres nærmest navneringsfeltet, og celler fra endocervix plasseres på ytterste tredjedel. Hold spatelen parallelt med objektglassets overflate under utstryking. Fikser umiddelbart med alkoholholdig sprayfiksativ for å unngå lufttørring, som vanskeliggjør tolking av prøven. Preparatet holdes skrått. La preparatet tørke før pakking. Prøven sendes raskt til laboratoriet, for materialet taper seg over tid.



Væskebasert prøve til cytologisk diagnostikk eller HPV-test

Bruk helst saltvann/varmt vann og helst ikke (eller lite) smøremiddel. Dersom smøremiddel må brukes, anbefales en vannbasert type, som en må unngå å få med i prøven. Ha hansker på under hele prosedyren, for å unngå kontaminasjon. Vær rask med å overføre cellene til fikseringsvæsken.

For væskebasert prøve der børste ikke skal sendes med i prøveglasset, må materialet frigjøres umiddelbart i væsken. Børste og spatel må ikke bli stående, ellers fikseres cellene til børste/spatel.

Prøvetaking med utstyr for kombinert prøvetakning



Ta prøve fra både ekto- og endocervix ved å føre børsten inn i livmormunnen til de korteste bustene får kontakt med ektocervix. Trykk lett og roter samtidig børsten i én retning fem ganger. Skyll børsten så raskt som mulig i transportmedium med fikseringsvæske.

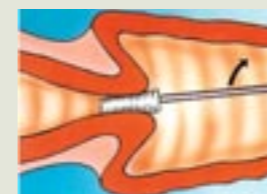
Avhengig av hvilken væskebasert metode som brukes i cytologilaboratoriet skal børsten kastes etter bruk eller børstehodet medfølge prøven.

Prøvetaking med børste og spatel (alternativ metode)

Ta prøve med spatel før prøve med børste, da børsten kan forårsake blødning.



Bruk plastspatel på portio. Ta prøve fra ektocervix ved å føre den pekende enden inn i livmormunnen og dreie sakte rundt i én retning 360°. Hold et jevnt press og sørg for god kontakt med overflaten. Skyll børsten raskt i transportmedium med fikseringsvæske ved å rotere spatelen kraftig. Kast spatelen etter bruk.



Ta prøve fra endocervix ved å føre en endocervikal børste inn i livmormunnen til kun det nederste av børsten vises. Drei børsten sakte i én retning inntil 360°. Unngå blødning. Skyll børsten så raskt som mulig i samme transportmedium med fikseringsvæske ved å rotere børsten 10 ganger mot beholderens vegg. Kast børsten etter bruk.

Skrulokket godt til og merk prøven forskriftsmessig. Prøvebeholder oppbevares i romtemperatur før forsendelse, og sendes laboratoriet så raskt som mulig.

Den samme væskebaserte prøven kan brukes både til HPV-test og cytologi. HPV-test utføres som en supplerende undersøkelse på cytologisk indikasjon. Følg angitte retningslinjer i kap. 3.



6. Laboratorieprosedyrer

5.4 Emballering og forsendelse

Remissen må fylles fullstendig ut og legges ved. Som et minimum kreves det opplysninger om pasientnavn og fødselsnummer, rekvirent, utseende på livmorhalsen, siste menstruasjon og eventuelt prevensjonsmetode. Det bør angis om prøven er oppfølging etter tidligere funn, helst med angivelse av relevante diagnoser. Dette er spesielt viktig dersom prøver sendes til ulike laboratorier.

Det er viktig å huske avkrysning dersom kvinnen ikke samtykker til at persondata for negativ (normal) prøve skal kunne lagres i Kreftregisteret ut over seks måneder. I løpet av 2012 er det forventet et nytt regelverk for lagring av persondata ved negative funn. Det vil da bli utarbeidet ny informasjon og ny remisse.

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

Forsendelse av prøver

Bruk f. eks. forede konvolutter påklistret/påtrykt etikett UN3373. Konvoluttet skal tilfredsstillende kravene til norsk standard og merkes "Biologisk stoff, kategori B".

dsb.no

Konvolutt skal ha felt for frankering.

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

Konvensjonell prøve

Prøveglasset pakkes i forskriftsmessig slagfast hylse.

Væskebasert prøve

For nærmere beskrivelse av prøvetaking og forsendelse ved VBC, se:

dsb.no

5.5 Råd når laboratoriet ber om at prøven tas på nytt

Problem	Konvensjonell prøve	Væskebasert prøve
For lite plateepitel	Bruk spatelen på portio.	Rask utrøring. Unngå gel. Evt. plastspatel på portio.
Blodtilblandet materiale	Unngå prøve under menstruasjon. Cervicitt behandles evt. for ny prøve tas. Vær varsom med børsten, evt. bruk kombinert børste.	Unngå prøve under menstruasjon. Vær varsom med børsten. Ta kontakt med laboratoriet som kan gi råd og evt. opplæring.
Tørkeartefakter	Raskere fiksering. Vurder bruk av annet fikseringsmiddel.	

6.1 Innledning

Når prøven mottas i laboratoriet, skal den være gjenstand for optimal teknisk bearbeidelse og undersøkelse, samt sikres mot forveksling med andre prøver. Etter utført vurdering skal svarene rapporteres til rekvirent og Masseundersøkelsen (1).

6.2 Laborarieteknisk kvalitet

Laboratoriet skal ha prosedyrer som gir detaljert beskrivelse av avdelingens virksomhet. Prosedyrene skal finnes lett tilgjengelig i laboratoriet i en skriftlig eller elektronisk prosedyrehåndbok, og hver ansatt skal dokumentere at relevante prosedyrer er lest.

Prosedyrene skal gi en detaljert beskrivelse av håndtering og kontroll av mottatt materiale, farging, screening, opplæring og prosedyrer for vedlikehold av teknisk utstyr.

Det bør være autorisert (offentlig godkjent) bioingeniør som gjør det meste av laboratoriearbeidet (2).

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) og prøve-nummer/år/registreringsdato.

6.4 Preparering og farging

Preparering

Konvensjonell cytologi: Celleprøvene mottas ferdig, direkte utstrøket på objektglass og fiksert. Væskebasert cytologi (VBC): Cellemateriale i fikseringsvæske fra prøvebeholderen prepareres i et instrument på cytologilaboratoriet, som overfører cellene til objektglass. Restmaterialet i væsken kan bl.a. brukes til HPV-testing.

Farging

Preparatene farges med Papanicolaous fargemetode før vurdering i mikroskop. Det finnes flere ferdigblandete fargeløsningssett av ulike fabrikat. Fargestoffene og pH på farge løsningene er som regel ikke standardiserte fra fabrikanten. Laboratoriet bør derfor kontrollere fargingen daglig etter første fargestativ, og om nødvendig, justere fargeprosedyren. Ved innføring av VBC må fargeprosedyren justeres.

Det cytologiske materialet skal ha godt farget kromatin, differensiert cytoplasmafarge og transparent cytoplasma.

6.5 Teknisk utstyr – mikroskop

Det skal benyttes binokulært lysmikroskop (10x), med objektiv på 2,5 eller 4x (for oversikt), 10x (for screening) og 40x (for detaljer). Ved VBC anbefales i tillegg 20x objektiv.



7. Diagnostisk prosedyre

6.6 Arkivering av prøver og biobanker

Arkivering av cytologiske prøver omfattes av Lov om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven) (3, 4).

lovdata.no

Arkivering

Rekvisisjon: Papir eller elektronisk dokument bør lagres i minimum tre år.

Svarrapport: Papir eller elektronisk svar bør lagres i minimum 10 år. Varig lagring er tilrådd.

Inn- og utlån fra arkiv skal registreres.

Prøveglass: Alle prøveglass må lagres i minimum 10 år på forsvarlig måte mht. pasientbehandling og mulighet for kvalitetskontroll og undervisning. Varig lagring er tilrådd, men er ikke krevd i behandlingsbiobankloven.

Biobank

Cytologiske og histologiske prøver utgjør en viktig ressurs i diagnostiske biobanker, der ny vurdering og eventuelle tilleggsundersøkelser kan gjøres. Preparatarkivene kan også være nyttige for forskningsbiobanker og eventuelt også for overvåkning av vaksineeffekt etter innføring av HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.

www.cancerbiobank.org

6.7 Tilbakemelding til prøvetakere

Prøvetakere som har dårlig kvalitet på prøvene må gjøres oppmerksomme på dette og få råd om forbedringstiltak (jf. kap. 10).

6.8 Referanser

1. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, IARC, European communities, 2008
2. Kvalitetssikring i cervixscreening, NFKC, 2011.
3. NA Dok. 25/31(Norsk Akkreditering), kravdokument for akkrediterte laboratorium akkreditert.no
4. NOU 2001:19. Biobanker. Innhenting, oppbevaring, bruk og destruksjon av humant biologisk materiale lovdata.no

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. Cytologiansvarlig patolog, eventuelt avdelingsoverlegen, delegerer selvstendig besvarelse av benigne/normale og uegnete celleprøver til kvalifiserte bioingeniører/screenere (1, 2).

7.2 Mikroskopering og vurdering av den cytologiske prøven

Preparatet screenes med 10x objektiv og 40x for å vurdere detaljer. En systematisk gjennomgang gjøres ved bruk av kryssbord på mikroskopet vertikalt, med ca. 30 % overlapping av synsfelt. Konvensjonell cytologi screenes med overlappende synsfelt over hele objektglasset.

Væskebasert cytologi screenes med overlappende synsfelt innenfor sirkelen på objektglasset. Det skal screenes i et roligere tempo ved væskebasert cytologi i forhold til konvensjonell cytologi, da det er flere celler per synsfelt, flere enkeltceller og cellene er proporsjonalt mindre.

Når hele utstryket er screenet, og ingen patologiske funn er gjort, kan bioingeniøren fylle ut svardelen på remissen (papir eller elektronisk) i henhold til den klassifikasjon og nomenklatur som gjelder (se kap. 9).

Ved patologiske funn merkes disse med vannfast tusj. Bioingeniøren beskriver funnene og registrerer sin vurdering av prøven. Prøven blir så levert patolog for vurdering og endelig besvarelse (1, 2).

7.3 Prøvesvar til rekvirent

Det skal benyttes standardiserte prøvesvar tilsvarende diagnosetekst i tabell 1 i kap. 9 om klassifikasjon. Hvis diagnosen tilsier noe annet enn at det kan gå tre år til neste celleprøve, skal oppfølgingsanbefaling inngå i besvarelsen 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, se siste avsnitt under kap. 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 (retrospektiv rescreening/”targeted reviewing”). Ved funn av høygradige forandringer skal prøver inntil fem siste år revurderes (2). Prøven rescreenes hvis den var vurdert som normal/benign eller uegnet, eventuelt vurderes tidligere celleforandringer mot dagens funn. Hvis dette fører til revidert og vesentlig endret diagnose, skal den meldes i sykehusets avvikssystem. Kvalitetskoordinator og kvalitetsutvalg avgjør eventuell videre rapportering.



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, som kan bidra til å øke sensitiviteten av screeningen og er vesentlig i intern kvalitetskontroll. Rescreening før endelig svar er hensiktsmessig for å oppdage potensielle falskt negative prøver før svarrapporten sendes ut. Dette kan gjøres av kvalifiserte bioingeniører/screenere, og skal gjøres av en annen person enn primærscreeener (2).

Som et minimum skal det gjøres:

- Rescreening på klinisk grunnlag (erosjon, kontaktblødning, blødning etter overgangsalder, kliniske kondylomer, mosaikk, leukoplaki, tidligere celleforandringer og første prøve etter konisering).
- Prøver fra kvinner etter overgangsalderen med atrofi og usikre atypiske celler eller rikelig sylinderepitel bør også rescreenes.

Dersom avdelingen har kapasitet bør "rapid review" (RR) vurderes: Rask rescreening etter primærscreening av annen screener i 30–60 sekunder, maksimum 30–50 utstryk per screener per dag, maksimum en time per dag per person (2).

Automatisert (maskinell) screening er på det nåværende tidspunkt ikke i bruk i Norge.

Rescreening av 10 % av alle negative prøver er ineffektivt og anbefales ikke (1, 2).

"Rapid preview"/prescreening (RP) er en metode som kan overveies innført: En rask, delvis screening i maks 120 sekunder før primærscreening. Ved metoden oppdages de fleste unormale prøver (1).

7.6 Korrelasjon mellom cytologi og histologi (klinisk validering)

For å sikre høy kvalitet i screeningen, er det viktig at cytologiske prøver og deres histologiske oppfølgingsprøver kan vurderes samlet. Derfor bør de sendes til samme patologiavdeling. Dette er en av de viktigste kvalitetsindikatorer laboratoriene har, og benyttes i intern fagutvikling/undervisning og opplæring. Kontakt med kliniker og tilgang til data fra Masseundersøkelsen er viktig.

Histologi regnes som "gullstandard", fordi videre behandling bestemmes ut fra histologisk diagnose. Det er viktig at patologiavdelingen har mulighet til å 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, og for å kunne gi videre anbefalinger. Diskrepanser tilstrebes forklart.

7.7 Tid for besvarelse av prøve

CITO: 3 dager (ved HPV-test ettersendes resultatet)

Kontrollprøve: 1-2 uker (resultatet av HPV-test avventes før samlet besvarelse)

Rutineprøver: 2-3 uker

Hvis disse fristene ikke kan overholdes, må patologiavdelingen revurdere sine rutiner og eventuelt legge ut forventede svartider på internett/sendte ut informasjon til rekvirentene, og skal eventuelt si fra seg rekvirenter.

Laboratoriets IT-system bør kunne identifisere ubesvarte/aktive prøver.

7.8 Referanser

1. Kvalitetsmanual, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret 2005
2. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, IARC, European communities, 2008

8. Kompetansekrav til patologiavdelinger, patologer og bioingeniører

8.1 Innledning

God sensitivitet og spesifisitet i celleprøvediagnostikken forutsetter gode basiskunnskaper, samt stor spesialkunnskap innenfor dette fagfeltet. Både avdelinger, patologer og bioingeniører har derfor et stort ansvar for å opprettholde et høyt faglig diagnostisk nivå. Solid grunnopplæring, jevnlig praktisering og ikke minst, kontinuerlig videre- og etterutdanning er nødvendig for å oppnå dette.

8.2 Kompetansekrav til patologiavdelinger

Avdelingsoverlegen har det øverste medisinskfaglige ansvaret 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. Patologiavdelinger bør vurdere antall patologer som ser på cytologi i forhold til laboratoriets cytologiske prøvemengde.

Patologiavdelinger bør ha mer enn 15 000 prøver per år for å 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. Det er ønskelig at en overlege har et særskilt ansvar for celleprøvediagnostikken, og at vedkommende bruker minst halvparten av sin arbeidstid til dette. Eventuelt bør overlegen se på minst halvparten av de diagnostiske prøvene, svarende til minst 750 prøver per år. Denne overlegen, eventuelt avdelingsoverlegen, delegerer selvstendig besvarelse av benigne/uegnete prøver til kompetente bioingeniører/screenere og spesifikke deler av den cytologiske diagnostikk til erfarne leger i spesialisering (3).

Avdelingene skal medvirke til at patologen(e) og bioingeniører/screenere får delta i relevant videre- og etterutdannelse i inntil 15 arbeidsdager per år (minst 16 timer).

Innføring av væskebasert cytologi (VBC)

Ved innføring av VBC bør det finnes et strukturert opplæringsprogram for bioingeniører og patologer som tidligere er opplært i vurdering av konvensjonell cytologi.

For bioingeniører og patologer gjelder opplæringen morfologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen, for bioingeniører i tillegg bruk og vedlikehold av instrumenter til bruk i VBC og screening. Introduksjonskurs (tre dager) i morfologisk vurdering gis av produsenten av det væskebaserte systemet, men videre opplæring bør omfatte felles vurdering i diskusjonsmikroskop, testkassett og internundervisning. Det bør vektlegges hva som er likt og ulikt i forhold til konvensjonell cytologi. Det anbefales å screene inntil fire uker med supervisjon før man screener selvstendig. Også etter lengre permisjoner anbefales det å screene inntil fire uker med supervisjon før man screener selvstendig.

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

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 (1, 2).

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

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 diagnostikk av celleprøver samt studium i avdelingens preparatsamling fylle størstedelen av arbeidstiden. Som ledd i spesialistutdanningen i patologi skal legen ha mikroskopert og diagnostisert minst 1 500 celleprøver fra avdelingens løpende diagnostikk, hvorav kandidaten selv har screenet minst 100. Studium av preparatsamling inngår ikke i dette tallet. Opplæringen skal avsluttes med en intern test.

Patolog som søker spesialistgodkjenning skal ha gjennomgått obligatorisk kurs i eksfoliativ og annen cytologi.

Krav til patologiutdanning:

legeforeningen.no

Prosedyrekrav:

legeforeningen.no

legeforeningen.no

Patologer som inngår i rutinemessig vurdering av cytologi bør i tillegg til dette ha mikroskopert og diagnostisert ytterligere minst 1 000 celleprøver fra livmorhalsen, det vil si totalt minst 2 500 prøver.

For å opprettholde sin kompetanse bør en patolog mikroskopere og diagnostisere minst 750 cytologiske prøver fra livmorhalsen per år.

Patologer med spesialistgodkjenning fra utlandet, og som har fått overført denne godkjenningen til Norge, må kunne dokumentere tilsvarende kompetanse.

8.5 Kompetansekrav til bioingeniører

Screenere ved cytologilaboratorier skal være offentlig godkjente/autoriserte bioingeniører. Nytilsatte bioingeniører ved cytologilaboratorier må gjennomføre et strukturert opplæringsprogram, som skal omfatte alle aktuelle arbeidsoppgaver i laboratoriet, før de kan screene



9. Klassifikasjon; cytologi, histologi og HPV-tester

selvstendig. Hoveddelen vil være opplæring i screeningteknikk og diagnostikk, men programmet vil også inkludere forelesninger, demonstrasjoner og selvstudium av avdelingens preparatsamling. Etter en intensiv introduksjon kan bioingeniørene begynne å screene celleprøver fra livmorhalsen, og gjennomgå disse sammen med screener med ansvar for opplæring av bioingeniører.

En bioingeniør skal screene minst 1 000 prøver med supervisjon for å være kvalifisert til selvstendig screening. Opplæringen skal avsluttes med en intern test.

Etter minimum ett års erfaring med selvstendig screeningarbeid er bioingeniøren kvalifisert til å delta i obligatorisk videreutdanning i klinisk cytologi, som bør gjennomføres innen rimelig tid etter ansettelse, f. eks. fire år. Etter gjennomført videreutdanning skal bioingeniøren delta på oppdateringskurs i cervixcytologi hvert 3.-4. år. Opplæringen bør omfatte god informasjon og eventuell instruksjon til prøvetaker ved overgang til VBC.

Opplæring i 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.

Obligatorisk videre- og etterutdanning for bioingeniører

Alle bioingeniører som arbeider med cytologisk screening skal gjennomføre videreutdanningskurs i klinisk cytologi (30 studiepoeng) administrert av Høgskolen i Sør-Trøndelag i samarbeid med Norsk forening for klinisk cytologi.
hist.no

Utdanningen er akkreditert av Committee on Quality Assurance Training and Education of the European Federation of Cytology Societies (QUATE). Det arrangeres oppdateringskurs i cervixcytologi på 18 timer hvert år ved Høgskolen i Sør-Trøndelag.

Generell faglig oppdatering skal være tilgjengelig for alle bioingeniører. Eksempler på elektroniske opplæringsprogram:
eurocytology.com og zytotraining.schenck.de

8.6 Referanser

1. Kvalitetssikring i livmorhalsscreening, NFKC, 2011.
2. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, IARC, European communities, 2008

CYTOLOGI

9.1 Cytologi- innledning

En felles klassifikasjon tilnærmet lik det amerikanske Bethesda systemet (TBS) ble innført 1.1.2005, og har referanser til atlas og nettside:
cytopathology.org

Tilhørende SNOMED-koder, som finnes på standardremissen, skal brukes. Andre koder kan brukes som tilleggs koder til standardkodene (2).

Før TBS ble innført har Norge ikke hatt en egen felles klassifikasjon for celleprøver fra livmorhalsen, men har siden 1991 hatt en felles remisse med koder. Ulike terminologier har blitt brukt: PAP 1-5, senere CIN- og dysplasi-nomenklatur, med oppdeling i dysplasi grader.

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/boks og remisse
- Relevant klinisk informasjon på remissen
- Velbevarte og godt visualiserte plateepitelceller som dekker >10 % av glassflaten (direkte utstryk)/> 40 % av celleområdet (væskebasert prøve)
- Cellemateriale fra transformasjonssonen bør være til stede (10 celler, svarende til minst to velbevarte grupper av endocervicale sylinderepitelceller eller metaplastiske celler, hver med minst fem celler)

En ikke egnet prøve kan ha:

- Knust/ødelagt glass
- Dårlig fiksering
- Uleselig/umerket glass/boks
- Uleselig/umerket remisse
- Manglende glass/boks
- Manglende remisse
- Plateepitelet dekker < 10 % av utstryksflaten (direkte utstryk)/< 40 % av celleområdet svarende til metodespesifikke kriterier (væskebasert prøve)
- For tykt strøket ut
- > 75 % av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller, annen type forurensning



Skal kommenteres fra laboratoriet uansett diagnose:

- Blod til stede, 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.

Kriterier:

Se ikke egnet prøve.

Ved funn av unormale celler skal prøven aldri klassifiseres som uegnet.

Oppfølging: Ny cytologisk prøve om 6 måneder.

Diagnosekategorier ved funn av 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 kjerne/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 -12 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 superfisielle celler
- Økt kjerne/cytoplasma ratio
- Kjerneforstørrelse mer enn tre ganger en intermediær kjernes areal
- Moderat variasjon i kjernestørrelse og form
- Binukleære eller multinukleære celler er ofte til stede
- Hyperkromasi, kromatinet er jevnt fordelt, men kan være degenerert med utvasket 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 utvasket kromatingranulering (degenerative kromatinforandringer)
- Klare celleavgrensninger, cytoplasma klart avgrenset, eventuelt koilocytose
- NB: Perinukleær halo er alene ikke nok til diagnosen LSIL

Oppfølging: Ny cytologisk prøve om 6 -12 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 sjeldne
- Markert kjerneavgrensning er irregulær (bølgende)

Ulike morfologiske typer HSIL finnes, der ikke alle kriteriene passer. Blant disse er:

- Metaplastisk type: Passer best med kriteriene
- Storcellet/keratinisert HSIL: Lavere kjerne/cytoplasma ratio dels mye cytoplasma, pleomorf kjerne
- Småcellet HSIL: Kan ligne sylinderepitel
- Pale kjerne HSIL: Lys, ikke hyperkromatisk kjerne

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:

Keratinisert plateepitelkarsinom

- Atypiske/maligne celler opptrer enkeltvis, sjelden i aggregater
- Stor forskjell i cellestørrelse 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
- Tumordiathese sees ofte

Oppfølging: Kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Diagnosekategori ved funn av 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, fem 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 kjerne
- Liten variasjon i kjernestørrelse og form
- Lett hyperkromasi er ofte til stede
- Nukleoler er ofte tilstedeværende
- Mye cytoplasma, cellegrenser er ofte vanskelige å se

Oppfølging: Kolposkopi og histologisk undersøkelse.

M 81402 (ACIS)

Definisjon:

Adenokarsinoma in situ.

Kriterier:

- Atypiske celler opptrer i flak, rader og vifteform med mange og overlappende kjerner (palisadering av kjernene). Man kan se rosetter med perifert stilte kjerner. Bikubemønsteret er borte på grunn av økt kjerne/cytoplasma ratio og utvaskede cytoplasma-grenser
- Cellegrupper med løse kjerner stikkende ut er et karakteristisk trekk ("fjærstruktur")
- Forstørrede, avlange kjerner i flere lag (pseudostatifisering)
- 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 tumordiathese kan sees
- Eosinofili og basofili
- Atypiske plateepitelceller kan i tillegg være tilstede

Oppfølging: Kolposkopi og histologisk undersøkelse.

Diagnosekategori ved funn av andre maligne lesjoner:

M 80103 (karsinom UNS)

Definisjon:

En rekke forskjellige maligne svulster kan identifiseres i celleprøver fra livmorhalsen. 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 histologisk undersøkelse.

M 80006 (metastase UNS)

Definisjon:

Metastaser fra andre maligne svulster (inkludert endometrikarsinom).

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 - cytologi

M-koder	Diagnose tekst	Anbefalt oppfølging
09010	Materialet uegnet for diagnostikk. Årsak skal angis, f.eks. knust glass, ikke utfylt remisse, o.l. (eller Materialet uegnet for diagnostikk, pga. mer enn 50-75 % av epitelcellene er dekket av blod, betennesceller eller annen forurensing)	Ny celleprøve innen 6 måneder
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, betennesceller eller annen forurensing	Ny celleprøve om 3 år
69100	ASC-US – irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning	Ny celleprøve og HPV-test om 6-12 måneder
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
69701	LSIL – lavgradig skvamøs intraepitel lesjon	Ny celleprøve og HPV-test om 6-12 måneder
80752	HSIL – høygradig skvamøs intraepitel lesjon	Kolposkopi og biopsi
80703	Plateepitelkarsinom – en malign infiltrerende tumor bestående av plateepitel	Kolposkopi og biopsi
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	ACIS – adenokarsinoma in situ	Kolposkopi og biopsi
81403	Adenokarsinom UNS – en malign infiltrerende tumor bestående av endocervicale celler	Kolposkopi og biopsi
80103	Karsinom UNS (koden benyttes for alle andre invasive lesjoner i livmorhalsen, nærmere klassifisering gjøres eventuelt i tekstfeltet)	Kolposkopi og biopsi
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 og tid for anbefaling av ny prøve

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 celleprøve om 12 måneder	12
Kolposkopi og biopsi	H (eller X eller 1) (i eget felt)

HISTOLOGI

9.4 Histologi innledning

Norge har ikke konsensus på klassifikasjon for vevsprøver fra livmorhalsen. En modifisert dysplasi-terminologi er utbredt. SNOMED koding skal benyttes.

Det har tidligere vært benyttet over 150 morfologikoder for livmorhalsen, de fleste benigne. Rådgivningsgruppen har gitt anbefalinger om koding av topografi og morfologi, og har sett en nedgang i antall ulike koder, særlig for topografi (T-koder). Det brukes fortsatt mange M-koder. Disse legges inn i Masseundersøkelsens screeningdatabase, men konverteres til hovedgrupper når det gjøres datauttrekk til statistikk, årsrapport og lignende.

Samme T-kode brukt to eller flere ganger på samme biopsi-nummer/remisse bør unngås (duplikat). En kan enten bruke separat kode for biopsi og abratisjon eller kode samlet under en T-kode.

Livmorhalsen må kodes spesifikt i større resektat som omfatter livmorhalsen.

Anbefalte topografikoder

Kode	Tekst, anbefalte topografikoder	Kommentar
T 83000	Cervix uteri UNS	Benyttes for eksempel ved hysterektomi
T 83110	Portioslimhinnen	Benyttes ved biopsier fra cervix
T 83320	Endocervical slimhinne	Benyttes ved abrasio
T 83700	Cervixstump	Benyttes ved amputasjon
T83701	Cervixkonus	Benyttes ved koniseringer

Anbefalte hovedmorfologikoder

Kode	Tekst, anbefalte hoved M-koder (H)
00100	normal morfologi
01000	uvesentlig morfologisk avvik
09000	for sparsomt/uegnet materiale
09100	intet materiale mottatt
09150	materialet forsvunnet under fremføring
11600	stråleskade UNS
26000	ektopisk vev UNS
31050	descens
33400	cyste UNS
38000	ulcus UNS
40000	betennelse UNS
45020	granulasjonsvev UNS
49000	fibrose UNS
54000	nekrose UNS
58000	atrofi UNS
71000	hypertrofi
72060	enkel hyperplasi
72420	adenomatøs hyperplasi
72480	mikrograndulær hyperplasi
73000	metaplasi UNS
73205	irregulær epitelial metaplasi, usikker reaktiv/neoplastisk
74000	dysplasi UNS
74006	lett dysplasi i plateepitel/CIN1
74007	moderat dysplasi i plateepitel/CIN2
76500	endometriose UNS
76700	condyloma acuminatum
76800	polypp UNS
79500	decidual reaksjon UNS
80001	uklassifiserbar tumor, usikker benign/malign
80003	uklassifiserbar malign tumor
80006	metastase fra uklassifiserbar malign tumor
80009	malign uklassifiserbar tumor, usikker primærtumor/metastase
80102	uklassifiserbar grov dysplasi/karsinoma in situ
80103	uklassifiserbart karsinom
80413	småcellet karsinom UNS
80423	småcellet karsinom av "oat cell"-type
80513	verrukest karsinom UNS
80523	papillært plateepitelkarsinom
80520	plateepitel papillom
80702	grov dysplasi/karsinoma in situ i plateepitelet/CIN3
80703	plateepitelkarsinom UNS
80713	storcellet plateepitelkarsinom med forhorning UNS



80723	storcellet plateepitelkarsinom uten forhorning UNS
80733	småcellet plateepitelkarsinom
80763	plateepitelkarsinom med begynnende stromainfiltrasjon
80802	erythroplasia, Queyrat
81401	irregulært sylinderepitel, usikkert benignt/malignt
81402	grov dysplasi/karsinoma in situ i sylinderepitelet (ACIS)
81403	adenokarsinom
81483	minimal deviation adenokarsinom
82003	adenoid cystisk karsinom
82403	malign karsinoid tumor
82603	papillært adenokarsinom
82612	viløst adenokarsinoma in situ
82623	viløst adenokarsinom
83103	klarcellet adenokarsinom UNS
83233	adenokarsinom blandet type
83803	endometrioid adenokarsinom
83833	sekretorisk adenokarsinom
84413	serøst cystadenokarsinom UNS
84603	serøst papillært adenokarsinom UNS
84803	mucinøst adenokarsinom UNS
84903	signetcellekarsinom
85603	adenoskvamøst karsinom
85703	adenokarsinom med plateepiteldifferensiering
85743	"glassy cell carcinoma"
87203	malignt melanom UNS
88003	sarkom UNS
88903	leiomyosarkom UNS
89333	adenosarkom
88900	leiomyom UNS
88902	mitoserikt leiomyom, usikkert benignt/malignt
88963	myksoid leiomyosarkom
89103	embryonalt rbdomyosarkom
89303	endometriestromasarkom UNS
89333	adenosarkom
89500	adenofibrom
89803	karsinosarkom UNS
91003	choriokarsinom UNS
95903	malignt lymfom
99902	malignt in situ vev ikke påvist
99903	malignt tumorvev ikke påvist
99906	metastase ikke påvist

HPV-testing

9.5 HPV-innledning

HPV-testing ble innført i triage i juli 2005. Det benyttes/har vært benyttet 10 forskjellige HPV-tester i Norge. De laboratorier som typebestemmer HPV angir også dette.

Ifølge spesifikasjon utarbeidet ved Kreftregisteret har hver enkelt testtype et unikt nummer. Ved innføring av nye tester vil nye numre inkluderes.

HPV testtyper

Nummer	Test type
01*	HCII
02	HCIII
03*	PreTect HPV-Proofer
04*	Amplicor
05*	PCR-primer
06	Rt PCR
07	Ventana
08*	ISH og andre
09	PAP 13
10	PAPtype13 realtime
11*	Cobas

* Brukes pr. desember 2011

Testresultat

Kode	Tekst
0	Negativ
1	Positiv
9	Uegnet

Det kan foreløpig angis inntil fire HPV-genotyper.

9.6 Referanser

1: cytopathology.org

2: SNOMED, kodeverk for patologiavdelinger



10. Resultatregistrering, kvalitetssikring og oppfølging av programmets målsetting

10.1 Innledning

Resultatene fra prøvene fra livmorhalsen som er registrert i Kreftregisterets screeningdatabase, danner grunnlaget for utsendelse av brev til kvinnene bl.a. med påminnelse om å ta ny prøve, og for brev til laboratorier og leger som ikke har anbefalt, innkalt eller henvist kvinner til kontroll ifølge retningslinjene. Sist, men ikke minst, brukes opplysninger fra alle prøver som basis for tilbakemelding av resultatdata til institusjonene, for monitorering (overvåkning) av screeningvirksomheten og til evaluering og forskning. Når dataene brukes til evaluering og forskning, er personopplysningene anonymisert.

10.2 Registrering

Til sammen 18 patologilaboratorier analyserer celleprøver fra livmorhalsen, 19 patologiavdelinger diagnostiserer histologi og 12 laboratorier (både mikrobiologi- og patologiavdelinger) utfører HPV-testing.

Masseundersøkelsen har utarbeidet særskilte spesifikasjoner for overføring av resultater til Kreftregisteret.

Laboratoriene overfører resultatene til en CD i henhold til spesifikasjoner. CD'en sendes til Masseundersøkelsen som overfører resultatene til egne databaser.

I alt 43 gynekologiske avdelinger og privatpraktiserende gynekologer rapporterer utredning og behandling av premaligne lidelser i livmorhalsen på et eget meldeskjema ("CIN-skjema"). Skjemaet er under revisjon (2011).

10.3 Kvalitetssikring

Tilbakemeldig, monitorering, evaluering og forskning

Alle laboratorier og avdelinger som bidrar til registreringen, får årlige tilbakemeldinger fra Masseundersøkelsen. Tilbakemeldingene inneholder omtale av det enkelte laboratoriums resultater for cytologi- og histologidiagnostikk i tillegg til HPV-testing. De gynekologiske avdelingene mottar omtale av resultater fra CIN-registeret hvert år. I brevene angis et landsgjennomsnitt og avvik fra dette gjennomsnittet for hvert enkelt rapporteringspunkt per laboratorium/avdeling. Rådgivningsgruppen kommenterer resultatene fra hver institusjon før det sendes tilbakemelding. Masseundersøkelsen ber om kommentarer fra avdelingene dersom det foreligger avvik.

Fra 2009 utgir Masseundersøkelsen en Årsrapport som har til hensikt å overvåke screeningvirksomheten ved hjelp av indikatorer for å belyse ulike aspekter ved screeningaktiviteten. Formålet er å kunne identifisere avvik så tidlig som mulig for rask intervensjon.

Årsrapporten gjengir virksomheten ved fire hovedindikatorer; aktivitet, effektivitet, diagnostikk og behandling og laboratorieresultater.
kreftregisteret.no

Etter opprettelsen av Masseundersøkelsen i 1995, er det foretatt flere evalueringer av ulike sider ved screeningvirksomheten: Evaluering av hovedmålsettingen for programmet etter 10 års virksomhet (1), og en rapport fra Rådgivningsgruppen i 2008 med foreløpige erfaringer etter innføring av regulert HPV-testing i 2005 (2). I tillegg ble det i 2007 publisert en kvalitetsevaluering av kvinner diagnostisert med livmorhalskreft og med screeninghistorie bestående av cytologi med lavgradig dysplasi eller med prøver uegnet for diagnostikk (3). I 2008 presenterte Masseundersøkelsen en evaluering av muligheten for å endre screeningintervallet for kvinner over 50 år og for å senke øvre aldersgrense ved screening (4).

Det foreligger et doktorgradsarbeid ved Jan Nygård fra 2005 (5) som hadde som formål å evaluere introduksjon av et koordinert screeningprogram og å vurdere endringer i programmets retningslinjer basert på resultater fra evalueringen. En doktorgradsavhandling med studier av norske kvinner diagnostisert med premaligne og maligne tilstander i livmorhalsen, er under arbeid (6). I 2011 planlegges dessuten publisering av en utvidet evaluering av HPV-testing i perioden 2005–08.

10.4 Oppfølging av programmets målsetting

Rådgivningsgruppen skal sikre at Programmet drives i tråd med målsettingen, evaluere resultater og gi tilbakemelding til Masseundersøkelsen og til Helsedirektoratet (se mandat).

Dekningsgraden bør være over 80 %. Dersom målsettingen ikke oppnås, bør årsaken identifiseres og tiltak iverksettes. Det kan for eksempel være aktuelt med informasjonstiltak eller tilrettelegging for bestemte grupper kvinner.

Det tilstrebes færrest mulig unødige prøver. En grov indikator kan være det totale prøvevolumet. Dersom prøvevolumet overstiger 500 000 prøver, bør det vurderes om det skyldes en økning av prøver som ikke er i tråd med programmets retningslinjer, eller som ikke er indisert på annen måte.

I tråd med europeiske retningslinjer bør hver avdeling som vurderer cytologiske prøver, behandle minst 15 000 celleprøver årlig (7). Dersom enkeltavdelinger ikke oppfyller dette kravet, kan Rådgivningsgruppen foreslå tiltak.

For å oppnå et tilfredsstillende samsvar mellom diagnosene for cytologiske prøver og biopsier fra samme kvinne, bør cytologiske prøver og biopsier sendes til samme patologiavdeling. Kontakt med prøvetakende lege og tilgang til data fra Masseundersøkelsen er også vesentlig.

Den videre behandlingen bestemmes ut fra histologisk diagnose. Derfor er det viktig at den behandlende legen så vel som patologiavdelingen har tilgang til den enkelte kvinnes screeninghistorie, og kan følge gangen fra høygradige celleforandringer til diagnosen bekreftes på biopsi og evt. i konisat.



Ledelsen ved patologienhetene må tilse at svartiden fra laboratoriene til rekvirentene ikke overskrider tre uker.

Dersom leger (prøvetakere) ikke følger de anbefalte, faglige retningslinjene, vil laboratoriene i første omgang kunne gjøre vedkommende oppmerksom på dette og foreslå eventuelle tiltak. Masseundersøkelsen bør orienteres ved vesentlige avvik, eller i saker som har prinsipiell betydning. Sakene rapporteres videre til Rådgivningsgruppen for behandling, og vesentlige avvik som kommer i konflikt med helselovgivningen, må rapporteres til foretakets ledelser og/eller til tilsynsmyndighetene.

Rådgivningsgruppen skal med utgangspunkt i resultater fra Masseundersøkelsen, og med basis i evidensbasert praksis og publiserte undersøkelser, vurdere effektiviteten av screeningalgoritmene og -metodene regelmessig, og forstå revisjon av Kvalitetsmanualen med jevne intervaller.

Masseundersøkelsen rapporterer Rådgivningsgruppens virksomhet til Helsedirektoratet ved oversendelse av godkjente møtereferater og en godkjent årsrapport.

10.6 Referanser

1. Haldorsen T., Skare G.B., Steen R., et al. [Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening.] Tidsskr. Nor Lægeforen. 2008;128:682-5.
2. Are Dalen et al. HPV-testing som sekundærscreening i Norge. Evaluering av prøveperiode 01.07.2005-31.03.2007. Rapport fra Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Krefregisteret, 2008.
krefregisteret.no
3. Anna M. Bofin et al. Papanicolaou Smear History in Women With Low-Grade Cytology Before Cervical Cancer Diagnosis. Cancer Cytopathology, Volume 111, Issue 4, pages 210–216, 25. August 2007
4. Tor Molden og Bente Kristin Johansen et al.: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. En vurdering av konsekvensene av å senke øvre aldersgrense og av å endre screeningintervall for kvinner eldre enn 50 år. Krefregisteret, Oslo, 2008.
krefregisteret.no
5. Jan F. Nygård. Effectiveness of Cervical Cancer Screening. An epidemiological study based on register data from a population-based co-ordinated cervical cancer screening programme. Faculty of Medicine, University of Oslo, 2005.
6. Elise Jernberg. Protokoll: Studier av norske kvinner diagnostisert med premaligne og maligne tilstander i livmorhalsen. Krefregisteret 8.3.2010.
7. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Chapter 4.7.2.3. International Agency for Research on Cancer. European Communities 2008



Ordliste

AGUS	Irregulært sylinderepitel/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans ("Atypical glandular cells of undetermined significance").
AIS	Adenocarcinoma in situ.
Algoritme	En skjematisk beskrivelse av en fremgangsmåte.
ASC-H	Irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til HSIL ("Atypical squamous cell, cannot exclude HSIL").
ASC-US	Irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning ("Atypical squamous cells of undetermined significance").
CIN	Cervikal Intraepitelial Neoplasi.
CITO	Snart, raskt – brukes for å indikere at noe haster.
Dysplasi	Celleforandringer. Forandringer i cellen som innebærer økt celledeling samtidig med en ufullstendig modning av de nye cellene.
Ektocervix	Den delen av livmorhalskanalen som er dekket av plateepitel.
Endocervix	Den delen av livmorhalskanalen som er dekket av sylinderepitel.
Falskt negativ test	Negativ test hos et individ med sykdom.
Falskt positiv test	Positiv test hos et individ uten sykdom.
HIV	Humant immunsviktivirus.
HPV	Humant papillomavirus.
HPV DNA-tester	Tester som påviser tilstedeværelsen av genetisk materiale (DNA) fra HPV. Testene påviser både latent og aktiv (produktiv og transformerende) infeksjon.
HPV mRNA-tester	Tester som påviser spesifikt mRNA transkripter fra HPV-onkogene (E6/E7). Sterkt uttrykk av disse genene er spesielt assosiert med aktiv transformerende infeksjon.
hrHPV	Høyrisiko HPV.

HSIL	Plateepitelceller med høygradig lesjon ("High grade squamous intraepithelial lesion").
IARC	International Agency for Research on Cancer.
Insidens	Forekomst.
IUD	Intrauterin device, spiral.
Karsinom	Ny vekst av epitelceller med tendens til å infiltrere omliggende vev og gi opphav til metastaser.
Kohort	En bestemt gruppe personer, som følges fra et definert starttidspunkt og fremover i tid.
Kolposkopi	Undersøkelse av slimhinner i vagina og portio med bruk av kolposkop for å finne områder med unormalt epitel.
Ir-HPV	Lavrisiko HPV.
PAP-test	Papanicolaous test. Celleprøve fra livmorhalsen.
Sensitivitet	Uttrykker hvor godt testen er egnet til å identifisere de syke, eller hvor stor andel av de syke som blir oppdaget.
SNOMED	Systematic Nomenclature of MEDical terms. Kodeverk for norske patologiavdelinger (2. utgave 1999).
Spesifisitet	Uttrykker testens evne til å identifisere de friske, angitt som andelen friske som kommer ut med et normalt resultat.
Triage	En prosess hvor man bestemmer/prioriterer behandlingen etter hvor alvorlig tilstanden er. Triage kommer fra fransk og betyr sortere.
VBC	Væskebasert cytologi.
Villscreening/ opportunistisk screening	Uorganisert bruk av tester for å oppdage sykdom tidlig.
WHO	Verdens helseorganisasjon.



Cancer Registry of Norway

Institute of Population-based Cancer Research

Postal address:
Postboks 5313 Majorstuen
0304 Oslo

Office address:
Fr. Nansens vei 19, Oslo

Telephone: +47 22 45 13 00
Telefax: +47 22 45 13 70

E-mail: kreftregisteret@kreftregisteret.no
Internet: www.kreftregisteret.no

ISBN: 978-90343-79-5

