

Retningslinje for kvalitetsstandarter for HPV i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft

Formål

Denne retningslinje for kvalitetsstandarter beskriver analysemetoder, kvalitetskriterier og ønskelige valideringsniveauer for analyser og metoder benyttet i et HPV baseret screeningsprogram for livmoderhalskræft.

Kvalitetsstandarter for HPV-analyser

Til HPV-screening anbefales:

- At kun CE-IVD mærkede analyser baseret på detektion af høj-risiko HPV-genotyper benyttes.
- At valgte analyse er valideret for det prøvetagningsmedie der benyttes. Der er for nuværende to internationalt anerkendte metoder til validering af HPV-test til livmoderhalskræft-screening; Den internationale valideringsmetode for HPV-test til brug i screening¹, samt VALGENT validering².
- At der i analysen er inkluderet, en prøvespecifik (intern) kontrol for humant materiale med henblik på validering af prøvens egnethed til molekylær analyse.
 - For validerede HPV-screening analyser uden intern kontrol, kan udbydende afdeling/Region dog vælge at foretage en individuel vurdering af producent tilvejebragte data der validerer, at et givent assay design med proces kontrol men ikke intern prøvespecifik kontrol ikke har en inferior kvalitetsstandard.
- At prøver der findes negative for intern kontrol, gen-analyseres én gang. Såfremt prøven stadig er insufficient, besvares denne som uegnet til vurdering, med henvisning til at få foretaget ny prøve.
- At udførende afdelinger monitorerer HPV positivitetsraten blandt undersøgte prøver som løbende undersøgelse af kvaliteten.
- At udførende afdelinger monitorerer antallet af prøver med manglende positiv intern kontrol eller lign., som løbende undersøgelse af kvaliteten.

Revision og godkendelse

Retningslinjen er udarbejdet af fagudvalg for kvalitetsstandarter under NSLS bestående af:

Preben Sandahl, bioanalytiker og kvalitetskonsulent, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital, Region Nordjylland.

Dorthe Ørnskov, Molekylærbiolog, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Susanne Nielsen, Fagspecialist cytologi, Patologiafdelingen Næstved, Sjællands Universitetshospital, Region Sjælland.

Rikke Holst Andersen, Afdelingsbioanalytiker, Patologi, Randers Regionshospital, Region Midtjylland.

Marianne Waldstrøm, Ledende overlæge, MPM, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Jesper Bonde, Molekylærbiolog, seniorforsker, ph.d., Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden.

Retningslinjen er godkendt af NSLS den 20.03.2020

Retningslinjen er gældende fra 01.01.2021

Referencer

1. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;**124**: 516-20.
2. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, Pawlita M, Geraets D, Heard I, Gheit T, Tommasino M, Poljak M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;**76 Suppl 1**: S14-S21

Retningslinje for kvalitetsstandarter for cervix cytologiske prøver i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft

Kvalitetsstandarter for cytologi-analyser

Kvalitetsstandarter for cervix cytologi fastholdes jf. Sundhedsstyrelsens retningslinjer for livmoderhalskræftscreening 2012¹. Det anbefales at kvalitetsstandarter for cytologi-analyser revideres når beslutning om endeligt metodevalg i dansk livmoderhalskræftscreening er foretaget.

Det præciseres, at kvalitetsstandarter for cervix cytologi gælder for alle screeningsprøver, også i de tilfælde hvor kvinden initialt undersøges for HPV og hvor cervix cytologi anvendes som triage af HPV positive prøver.

Revision og godkendelse

Retningslinjen er udarbejdet af fagudvalg for kvalitetsstandarter under NSLS bestående af:

Preben Sandahl, bioanalytiker og kvalitetskonsulent, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital, Region Nordjylland.

Dorthe Ørnkov, Molekylærbiolog, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Susanne Nielsen, Fagspecialist cytologi, Patologiafdelingen Næstved, Sjællands Universitetshospital, Region Sjælland.

Rikke Holst Andersen, Afdelingsbioanalytiker, Patologi, Randers Regionshospital, Region Midtjylland.

Marianne Waldstrøm, Ledende overlæge, MPM, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Jesper Bonde, Molekylærbiolog, seniorforsker, ph.d., Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden.

Retningslinjen er godkendt af NSLS den 18.05.2020

Retningslinjen er gældende fra 01.01.2021

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger, version 1, Sundhedsstyrelsen, 2012

Retningslinje for kvalitetsstandarder for p16/Ki67 (CINtec® PLUS Cytology)

Formål

Denne retningslinje beskriver kvalitetsstandarder for egnethed, mikroskopi og bedømmelse af p16/Ki67 dobbeltfarvning, som triage markør sammen med cytologi ved påvist HPV DNA. Metoden anvendes i Region Midtjylland og Region Syddanmark i forbindelse med differentieret implementering af HPV screening.

Egnet dobbeltfarvning:

Dobbeltfarvningen er egnet til bedømmelse, når nedenstående kriterier er opfyldt:

- Celleantallet skal opfylde minimumskravet ifølge Bethesda 2014 (≥ 5000 pladeepitelceller)
- Det er ikke et krav, at der skal være endocervikale cylinderepitelceller til stede.
- Der skal identificeres celler, som er farvet *kun* p16¹ og *kun* Ki67. Dette anvendes, som intern positiv kontrol af farvningen.

Definition af positiv dobbeltfarvning:

- Identifikation af en eller flere positive dobbeltfarvede celle(r) uanset morfologisk karakteristika eller antallet af pladeepitelceller
- Positiv p16/Ki67 dobbeltfarvet celle er defineret ved samtidig påvisning af brun cytoplasma farvning (p16) og rød kernefarvning (Ki67) i samme celle.

Definition af negativ dobbeltfarvning:

- Celleantallet skal opfylde minimumskravet ifølge Bethesda 2014 (≥ 5000 pladeepitelceller)
- Der identificeres ingen dobbeltfarvet celle.

Definition of inkonklusiv dobbeltfarvning:

- Mindre end 5000 pladeepitelceller identificeres
- Kriteriet for den interne positive kontrol er ikke opfyldt
- Prøven bedømmes som inkonklusiv, hvis der er for meget uspecifik baggrundsfarvning.
- Hvis prøven er bedømt inkonklusiv, gentages farvningen 1 gang.

Mikroskopi/bedømmelse

- Dobbeltfarvningen bedømmes af en cytobioanalytiker.
- Ved tilstedeværelse en eller flere positive celler genbedømmes dobbeltfarvningen efterfølgende af en patolog/erfaren cytobioanalytiker.
- Hvis dobbeltfarvningen er vanskelig at bedømme, genbedømmes farvningen efterfølgende af en patolog/erfaren bioanalytiker.

Oplæring i bedømmelse af dobbeltfarvningen

- Den enkelte patologiske afdeling skal sikre, at cytobioanalytikere og patologer får den nødvendige teoretiske viden og praktisk træning i at bedømme dobbeltfarvningen².
- Det skal endvidere sikres, at de nødvendige kompetence er til stede for udførelse af den immun-cytokemiske farvning og at der løbende udføres kvalitetssikring- både af farvningen og af bedømmelser².

Revision og godkendelse

Retningslinjen er udarbejdet af faglige repræsentanter fra Region Midtjylland og Region Syddanmark og efterfølgende sendt til orientering i fagudvalg for kvalitetsstandarder under NSLS

Rikke Holst Andersen, Afdelingsbioanalytiker, Patologi, Randers Regionshospital, Region Midtjylland.

Marianne Waldstrøm, Ledende overlæge, MPM, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Retningslinjen er gældende fra 01.01.2021

Dato for godkendelse i NSLS: 03.02.2021

¹ Hvis der kun er *superficiale og intermediære pladeepitelceller* i prøven, kan man ikke forvente at der er p16 positive celler.

² "Implementation of p16/Ki67 dual stain cytology in a Danish routine screening laboratory: Importance of adequate training and experience" *Cancer Med.* 2020 Nov;9(21):8235-8242.