

Støtter dansk HPV-praksis

Danskene har en fornuftig praksis når kvinner med lette celleforandringer blir undersøkt med en spesifikk HPV mRNA test i stedet for umiddelbar kolposkopi og biopsi.

Sveinung Sørbye, spesialist i patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

I mange land blir alle kvinner med lette celleforandringer (LSIL) henvist direkte til gynekolog for kolposkopi og biopsi. Når danskene bruker en spesifikk HPV mRNA test med fem genotyper kan antall biopsier reduseres dramatisk, mens kvinner med negativ test følges med ny celleprøve etter 12 måneder. Mange celleforandringer går tilbake av seg selv, og ved å la immunsystemet få tid til å ta hånd om celleforandringer forårsaket av mindre aggressive HPV-typer, vil også overbehandling reduseres.

Formål med screening

Hensikten med screening er å hindre utvikling av sykdom eller redusere sykkelighet og/eller dødelighet ved å gi tidlig behandling samtidig som man ikke uroer for mange friske personer. Det er viktig at man nøye vurderer hvor man setter grensene for å innkalle til fornyet prøve og videre utredning. Det er viktig at man ikke overser tilfeller med behov for videre utredning (falske negative), men et høyt antall tilbakekallinger (lav spesifisitet) vil gi mange kvinner unødige engstelse for at å ha en alvorlig sykdom, samtidig som helsevesenet blir unødvendig belastet. Det er ønskelig å redusere unødvendig invasiv utredning som kolposkopi og biopsi. I avveiningen ligger også overveielser med hensyn til den enkelte sykdoms alvorlighetsgrad og behovet for en rask diagnose.

Ikke uroe friske personer

"- Bjerregaard sier jo at det er bra at man finner færre av dem man leter etter som har forstadiet CIN2+, for da blir færre kvinner engstelige. Da må jeg minne om at vi screener 450.000 kvinner hvert år i Norge, og at gevinsten er at vi finner de 3000 som blir behandlet, sier han til Dagens Medisin."

Bjerregaard sier ikke at vi skal finne færre kvinner med høygradige celleforandringer (CIN2+), men at vi skal bruke en mer spesifikk HPV-test for å redusere antall falskt positive prøvesvar og dermed antall unødvendige biopsier.

Ulike situasjoner for screening

Det er viktig å skille mellom primærscreening og sekundærscreening. I Norge er det celleprøve som blir brukt i primærscreening. De fleste av de 3.000 kvinnene med CIN2+ blir funnet ved hjelp av celleprøve. Av 431.164 kvinner med celleprøve i 2007 ble det funnet totalt 3.547 kvinner med CIN2+. Av disse hadde 2.850 kvinner (80 %) høygradig cytologi (ASC-H / HSIL) og 338 kvinner (10 %) hadde usikker eller lavgradig cytologi (ASC-US / LSIL). Det er kvinner med ASC-US og LSIL som skal utredes med HPV-test.

Av kvinner med ASC-US / LSIL er det 10-12 % som har CIN2+. Spørsmålet er om vi skal bruke en HPV DNA test som er positiv hos 40 % eller en HPV mRNA test som er positiv hos 18 % for å finne de 10-12 % som har CIN2+. Vi vet at mRNA-testen til NorChip fem virustyper har lavere sensitivitet enn en HPV DNA test med 13-15 typer, men dersom vi kan halvere antall

unødvendige biopsier samtidig som vi finner like mange kvinner med CIN2+ ved å følge opp noen kvinner med ny celleprøve, vil dette være en fordel for kvinnene og for samfunnet.

HPV type 16 og 18 er viktigst

"Iversen mener at Bjerregaards uttalelse er ganske oppsiktsvekkende.

- I henhold til Bjerregaards resonnement måtte det jo da være enda bedre bare å lete etter to typer, HPV 16 og 18. På denne måten ville vi fått enda bedre spesifisitet enn med NorChips test. Da ville enda færre bli engstelige på grunn av flere falske negative prøver. Derimot hadde mange flere blitt syke av livmorhalskreft og ville ha dødd av sykdommen. Det er jo det vi unngår med screeningen, sier han. "

Det er ingen tvil om at HPV type 16 og 18 er de to viktigste HPV-typene. Det er nettopp disse to HPV-typene som er inkludert i HPV-vaksinen. Det er imidlertid usikkert om en HPV DNA test med to genotyper (16 og 18) er mer spesifikk enn en HPV mRNA test med fem genotyper (16, 18, 31, 33 og 45). En HPV DNA test er positiv også hos kvinner med en forbigående HPV-infeksjon. HPV mRNA testen til NorChip er først og fremst positiv hos kvinner med behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) og vil være negativ hos en kvinne med en forbigående HPV-infeksjon, selv om denne var forårsaket av HPV type 16 eller 18.

Liten risiko for kreft hos kvinner med lavgradige celleforandringer

Av de 16.000 kvinnene med ASC-US / LSIL i 2007 var det bare tre kvinner med kreft i påfølgende biopsi i 2007-2008. Det spiller liten rolle om du bruker en test som er 80 eller 90 % sensitiv for å finne tre kvinner med kreft, i hvert fall hvis du følger opp kvinner med negativ HPV-test med ny celleprøve etterpå. Det er imidlertid et større poeng at du kan redusere antall biopsier fra 4.000 til 2.000 samtidig som du finner like mange kvinner med CIN2+. Det viser seg også at de to HPV-testene har samme sensitivitet for kvinner med kreft (rundt 90 %).

"De to gynekologene legger mer vekt på anbefalingene fra Verdens helseorganisasjon (WHO) og internasjonal litteratur enn hva som er gjort noen steder i Danmark.

Danskene har god støtte i litteraturen for sine anbefalinger. WHO har ingen spesifikke anbefalinger når det gjelder krav til HPV-test i sekundærscreening.

- Land som for eksempel Nederland, USA og England har en helt annen og vitenskapelig tilnærming. Riktignok diskuteres RNA i Aptima-testen som påviser 14 HPV- typer, mens NorChips test er avskrevet som å ha altfor lav sensitivitet. At de i Danmark velger en svak test med behov for påplussing av ekstra celleprøver er dyrt, dårlig og "kvinnefiendtlig", mener Iversen.

Sykehusene i Danmark står fritt til å velge strategi. De kan velge mellom å bruke en uspesifikk HPV DNA test som medfører at mange kvinner unødvendig må henvises til kolposkopi/biopsi, eller en mer treffsikker HPV mRNA test som i større grad bare er positiv hos de som har behandlingskrevende celleforandringer. Forskjellen i antall cytologiske kontrollprøver etter 12 måneder ved bruk av HPV DNA test eller en HPV mRNA test er mindre enn man kanskje skulle tro fordi alle kvinner med negativ biopsi også må følges opp med celleprøve.

Internasjonal praksis for HPV-testing

I Nederland planlegger de å starte opp med HPV DNA test i primærscreening. Det har ingen ting med sekundærscreening å gjøre. I USA er det mange gynekologer som tar celleprøve og HPV-test av alle kvinner hvert år. En slik praksis er helt unødvendig. I England er det laboratorier som tilbyr både HPV DNA og HPV mRNA test. Et av de større laboratoriene anbefaler at alle kvinner med positiv HPV DNA test blir undersøkt med HPV mRNA (NorChip) for å finne ut hvilke av infeksjonene som er farlige.

HPV-test og celleprøve utfyller hverandre

I Norge brukes HPV-test sammen med celleprøve. Disse to prøvene utfyller hverandre, og i noen tilfeller vil HPV-svaret kunne korrigere en falsk negativ cytologisk prøve ved at en cytologisk prøve som ble vurdert som normal ved første gjennomgang blir vurdert på nytt og når svaret på HPV-test foreligger.

Tabell 17 i Kreftregisterets evalueringsrapport viser hva som skjer når en mer spesifikk test brukes. De sykehus som brukte mRNA-testen oppdaget 252 tilfeller av høygradige cytologiske forandringer blant 3.788 kvinner (6,7 %). De sykehus som brukte DNA-testen hc2 oppdaget 280 tilfeller blant 7.012 kvinner (4,0 %). Bruk av mRNA-test førte derfor til at sykehusene oppdaget 67 % flere høygradige cytologiske forandringer sammenlignet med bruk av hc2. Bruk av en spesifikk test gjør det derfor mulig å øke nøyaktigheten til cytologi, som jo er en subjektiv metode hvor man i noen tilfeller er avhengig av gjentatt vurdering for å finne områdene med høygradige forandringer.

n spesifikk test gir økt treffsikkerhet

Høy spesifisitet gjør at ressursene som brukes til gjentatt vurdering fokuseres på få prøver med høy risiko for høygradige forandringer (høy PPV). Lav spesifisitet betyr at tilgjengelige ressurser må fordeles på et stort antall prøver der sannsynligheten for høygradige forandringer er mindre i hver enkelt prøve, og det blir derfor mindre tid til en grundig vurdering. Dette gjelder både ved vurdering av cytologiske prøver og ved vurdering av biopsier.

Relaterte artikler

- 10.02.12 Tilfreds med dansk HPV-avklaring
- 10.02.12 Forbauset over danske uttalelser
- 10.02.12 Danskene har gode erfaringer med norsk HPV-test
- 09.02.12 NorChip-testen brukes som oppfølging
- 25.01.12 Imøtegår uttalelser fra gynekolog
- 25.01.12 HPV-saken. Hvem følger opp?

Sveinung Sørbye