

HPV-test i forebygging av livmorhalskreft

Nylig er det blitt foreslått å endre kravene til HPV-tester. Dersom endringene blir innført, vil det medføre at en HPV-test som flere sykehus i Norge har gode erfaringer med, blir ekskludert.

HPV-test brukes sammen med cytologisk prøve til oppfølging av kvinner med usikre (ASC-US) og lavgradige celleforandringer (LSIL), såkalt sekundærscreening. Disse kvinnene utgjør rundt 4 % av screeningpopulasjonen.

Det er betydelig uenighet i fagmiljøet om hvilke egenskaper som er viktig for en HPV-test i sekundærscreening. Det er også uenighet om hvorvidt kvinner med gjentatte celleforandringer skal følges opp ved negativ HPV-test. Forskjellen mellom primærscreening og sekundærscreening er at i primærscreening skal testnegative kvinner ikke følges opp, mens i sekundærscreening skal testnegative kvinner følges opp med primærtesten. I primærscreening er derfor høy *sensitivitet* overfor potensielle kreftfremkallende lesjoner viktig. Det er det enighet om i fagmiljøene. Når det gjelder sekundærscreening, hersker det imidlertid uenighet. Helsedepartementet foreslår samme krav til en HPV-test i sekundærscreening som til en HPV-test i primærscreening (1), og argumenterer med at høy *sensitivitet* gjør at kvinner med gjentatte celleforandringer ikke trenger oppfølging.

Andre deler av fagmiljøet (2, 3) mener at en konfirmasjonstest i sekundærscreening må ha høy *spesifisitet* for å redusere antall unødvendige biopsier. Argumentet er at ved høy spesifisitet kan man lettere skille mellom kvinner som umiddelbart må henvises til kolposkopi og biopsi pga. høy risiko for alvorlige celleforandringer og kvinner som kan følges med ny cytologisk prøve (primærtesten) 6–12 måneder senere pga. lav risiko for alvorlige celleforandringer.

Etter vår mening vil bruk av HPV-test med lav spesifisitet i sekundærscreening føre til at mange kvinner henvises til kolposkopi og biopsi uten at det foreligger behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+) (tab 1) (4). Vi mener lavere *sensitivitet* ikke vil innebære noen risiko så lenge alle kvinner med gjentatte celleforandringer og negativ HPV-test blir kontrollert med ny celleprøve etter 6–12 måneder. Siden kvinnen er funnet på grunn av unormal cytologisk prøve, bør hun følges opp så lenge hun har celleforandringer. Det er også uenighet om antall HPV-typer det er nødvendig å undersøke for når HPV-test brukes i tillegg til celleprøve.

I et høringsnotat sendt fra Helsedepartementet foreslås det at en HPV-test skal teste for minst 12 ulike HPV-typer (1). Dette kravet innebærer at HPV-mRNA-testen, som flere norske sykehus har gode erfa-

ringer med, ikke kan brukes. Etter vår mening innebærer det at man ekskluderer en test som kan føre til at kvinnene får tidligere diagnose og behandling, som har en bedre positiv prediktiv verdi enn HPV-DNA-testene og som gir like sikker diagnose som bruk av andre tester.

HPV-mRNA-test

Ved Universitetssykehuset Nord-Norge bruker vi en HPV-mRNA-test i sekundærscreening. Testen er CE-merket og klinisk validert (5–7). De fleste HPV-DNA-tester gir utelukkende svar på om 13–15 ulike HPV-typer er til stede eller ikke, mens HPV-mRNA-testen påviser HPV-infeksjoner med uttrykk av E6/E7-mRNA (onkogen aktivitet) fra HPV-typene 16,

«Dersom retningslinjene tilpasses mRNA-testen, vil de fleste kvinner med høygradige celleforandringer og kreft dermed kunne få diagnose og behandling 6–12 måneder tidligere enn med dagens praksis»

18, 31, 33 og 45. Siden høygradig dysplasi (CIN2+) og HPV-indusert kreft skyldes uttrykk av virale E6/E7-onkoproteiner, vil en test for E6/E7-mRNA være mer spesifikk for celleforandringer enn en HPV-test som påviser ren tilstedeværelse av virus.

Kreftregisteret har nylig gjennomført en evaluering av forsøksperioden med HPV-test i sekundærscreening (8). Hovedkonklusjonen er at triage med HPV-test bidrar til at flere kvinner får avklart diagnosen tidligere enn ved bruk av celleprøve alene, men at antall biopsier øker med 50 % fordi mange HPV-tester har lavere *spesifisitet* enn celleprøve. Når det gjelder de ulike HPV-testene, konkluderer Kreftregisteret med at HPV-mRNA-testen har for lav *sensitivitet*. Kreftregisteret har imidlertid gjennomført analysene uten å ta hensyn til at testplanen for bruk av HPV-mRNA-test forutsetter at alle kvinner med gjentatte celleforandringer

skal følges opp med ny celleprøve etter 6–12 måneder, slik praksis er ved sykehus som bruker HPV-mRNA-test og slik det anbefales i de danske retningslinjene (9).

Oppfølging av lavgradige celleforandringer

HPV-infeksjoner er vanlig hos unge kvinner, men det er bare en liten andel som utvikler høygradig dysplasi (CIN2+). DNA-tester er dårlig egnet til å skille friske og syke (lav *spesifisitet*), fordi 80 % av kvinnene med lavgradige cytologiske celleforandringer (LSIL) vil ha positiv test (10–13). En måte å øke *spesifisiteten* på er å ta ny cytologisk prøve etter 6–12 måneder og HPV-teste denne, siden mange HPV-infeksjoner forsvinner av seg selv i løpet av denne tiden. Dagens retningslinjer er tilpasset DNA-tester, og kvinnene venter derfor 6–12 måneder før HPV-test utføres.

Vi har nylig sammenliknet cytologisk prøve alene med bruk av mRNA-test kombinert med cytologisk prøve i slike oppfølgende prøver. Resultatene viser at kombinasjonen av mRNA-test og cytologisk prøve er både mer *sensitiv* og mer *spesifikk* enn cytologisk prøve alene ved oppfølging av denne gruppen (14). På grunn av den høye spesifisiteten kan HPV-mRNA-test dessuten utføres umiddelbart på celleprøvens restmateriale ved første funn av celleforandringer, slik de også gjør i Danmark (9). Bruker man HPV-mRNA-test, er det altså ikke nødvendig å vente 6–12 måneder fra kvinnen får påvist celleforandringer til HPV-test utføres. Dersom retningslinjene tilpasses mRNA-testen, vil de fleste kvinner med høygradige celleforandringer og kreft dermed kunne få diagnose og behandling 6–12 måneder tidligere enn med dagens praksis.

Lav risiko og bedre spesifisitet

Vi har undersøkt hvordan det har gått med HPV-mRNA-positive og HPV-mRNA-negative kvinner sammenholdt med cytologisk prøve og biopsi i henhold til den testplanen (HPV-test i kombinasjon med cytologisk prøve) som har vært benyttet for mRNA-testen siden 2005. Totalt 1 798 kvinner med mRNA-test i 2006–08 ble fulgt ut 2009. Sammen med cytologisk prøve var sensitiviteten for CIN2+ 95 %. Kvinner som returnerte til screening hadde en risiko for CIN2+ på kun 0,8 % (15) (tab 2). Dette er tilsvarende som ved bruk av DNA-test (16) og viser at testplanen ved bruk av mRNA-testen gir en trygg og sikker oppfølging av kvinner i sekundærscreening.

I rutinediagnostikken ved Universitets-

Tabell 1 Bruk av firefeltstabeller for beregning av testegenskaper (4)

	Labtest positiv	Labtest negativ
Med en gitt sykdom	Sant positive (SP)	Falskt negative (FN)
Uten en gitt sykdom	Falskt positive (FP)	Sant negative (SN)
Sensitivitet: $SP/(SP + FN)$ Spesifisitet: $SN/(SN + FP)$ Positiv prediktiv verdi: $SP/(SP + FP)$ Negativ prediktiv verdi: $SN/(SN + FN)$		

Tabell 2 Bruk av HPV-mRNA-test i kombinasjon med celleprøve ved oppfølging av kvinner med usikre og lavgradige cytologiske celleforandringer (ASC-US/LSIL)

	HPV-mRNA-positiv eller unormal celleprøve	HPV-mRNA-negativ og normal celleprøve	Totalt
CIN2+	221	11	232
< CIN2	218	1 348	1 566
I alt	439	1 359	1 798
Sensitivitet: $221/(221 + 11) = 95,3\%$ Spesifisitet: $1\,348/(1\,348 + 218) = 86,1\%$ Positiv prediktiv verdi: $221/(221 + 218) = 50,3\%$ Negativ prediktiv verdi: $1\,348/(1\,348 + 11) = 99,2\%$ Andel kvinner med positiv test: $439/1\,798 = 24,4\%$ Andel kvinner med CIN2+: $232/1\,798 = 12,9\%$			

sykehuset Nord-Norge erfarte vi at kvinner med negativ biopsi etter positiv mRNA-test ofte hadde vedvarende cytologiske forandringer og positiv mRNA-test ved senere oppfølging, og at det i mange tilfeller ble påvist CIN2+ i senere biopsi. Derfor gjorde vi et nytt datauttrekk med flere pasienter og lengre oppfølgingstid, der positiv prediktiv verdi ble beregnet på grunnlag av kvinner som hadde tatt biopsi.

Av kvinner med positiv mRNA-test var positiv prediktiv verdi for CIN2+ 70,0 %. For kvinner med positiv HPV-16 ved mRNA-test var positiv prediktiv verdi hele 80,4 %, og for kvinner med positiv mRNA-test og samtidig cytologiske høygradige celleforandringer (HSIL) var positiv prediktiv verdi 94,2 % (17). Til sammenlikning viser tall fra Kreftregisteret at positiv prediktiv verdi for CIN2+ i cervixkonus er 88,1 % hos kvinner som er henvist til behandling etter påvist CIN2+ i biopsi (18).

Rasjonalisering av screeningprogrammet

Vår evaluering av mRNA-testen i sekundærscreening viser resultater som er vesentlig bedre enn det som rapporteres for DNA-tester (5–7, 16). Sammen med cytologisk prøve har mRNA-testen like lav risiko som ved bruk av DNA-tester (høy sensitivitet), høyere spesifisitet og høyere positiv prediktiv verdi (ved bruk sammen med cytologisk prøve). Dette muliggjør ytterligere forenklinger av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Færre falskt positive prøvesvar medfører færre henvisninger til kolposkopi og biopsi. En rasjonalisering av screeningprogrammet vil redusere overbehandling og unødige

oppfølging av den enkelte kvinne samt gi reduserte kostnader for helsevesenet.

Sveinung Wergeland Sørbye

sveinung.sorbye@unn.no

Silje Fismen

Avdeling for klinisk patologi
Universitetssykehuset Nord-Norge

Tore Jarl Gutteberg

Universitetet i Tromsø
og
Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Universitetssykehuset Nord-Norge

Elin Mortensen

Universitetet i Tromsø
og
Avdeling for klinisk patologi
Universitetssykehuset Nord-Norge

Sveinung Wergeland Sørbye (f. 1971) er overlege ved Avdeling for klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Silje Fismen (f. 1975) er overlege ved Avdeling for klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Tore Jarl Gutteberg (f. 1945) er professor ved Universitetet i Tromsø og overlege ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Elin Mortensen (f. 1959) er professor ved Universitetet i Tromsø og overlege ved Avdeling for klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Høringsnotat fra Helsedepartementet juni 2011, www.regjeringen.no/upload/HOD/SHA/Notat2.pdf (19.1.2012).
- Høringsuttalelser HPV, juni 2011, www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/hoeringer/hoeringsdok/2011/hoering--hpv--test-i-sekundarscreening-f/hoeringsuttalelser.html?id=642541 (19.1.2012).
- Oppsummering av høringsuttalelser HPV, juni 2011, www.legeforening.no/asset/52963/1/52963_1.pdf (19.1.2012).
- Ullevål universitetssykehus. Hvor informativ er testen? http://immunologi.kunder.ravn.no/Hvor_informativ_er_testen.html (19.1.2012).
- Molden T, Kraus I, Karlsens F et al. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 367–72.
- Lie AK, Risberg B, Borge B et al. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 908–15.
- Tropé A, Sjøborg K, Eskild A et al. Performance of human papillomavirus DNA and mRNA-testing strategies for women with and without cervical neoplasia. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2458–64.
- Haldorsen T, Skare BD, Bjørge T. Sekundærskreening med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. *Kreftregisteret*, desember 2011. www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Rapport_Sekundaerscreening_med_HPV_tester_i_Masseundersokelsen_081211.pdf (19.1.2012).
- Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskreft. København: Sundhedsstyrelsen, 2012. www.sst.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreenLivmoderhalskrftAnbef.pdf (19.1.2012).
- The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393–1400.
- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F et al. 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; 13: 648–59.
- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F. Immediate colposcopy referral in women with low-grade abnormal results on cervical cytology detects more CIN2 or worse lesions than cytological surveillance in primary care, but might lead to overtreatment. *Evid Based Med* 2010; 15: 13–4.
- Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ et al. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 158–66.
- Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg T et al. Triage of women with low-grade cervical lesions – HPV-mRNA-testing versus repeat cytology. *PLoS One* 2011; 6: e24083.
- Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ et al. HPV mRNA-test in women with minor cervical lesions: experience of the University Hospital of North Norway. *J Virol Methods* 2010; 169: 219–22.
- Vintermyr OK, Skar R, Iversen OE et al. Nytte av HPV-test ved cytologi fra livmorhalsen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 171–3.
- Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg T et al. Triage of women with minor cervical lesions: data suggesting a «test and treat» approach for HPV E6/E7 mRNA-testing. *PLoS One* 2010; 5: e12724.
- Kreftregisteret. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft – årsrapport 2008. Oslo: Kreftregisteret, 2008.

Mottatt 13.9. 2011, første revisjon innsendt 27.9. 2011, godkjent 19.1. 2012. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.