

Missar bakom ökning av cervixcancer

”DNA- OCH mRNA-METODER

– Nya studier visar att HPV-screening med mRNA-baserad teknik har likvärdig säkerhet på lång sikt som etablerade DNA-metoder och dessutom kan minska antalet kvinnor som behöver kontrolleras med kolposkopi. Det säger Thomas Iftner, professor i virologi vid universitetet i Tübingen, Tyskland. Men trots effektiv screening har det i Sverige under de senaste åren skett en oroande ökning av antalet fall av cervixcancer, något som framför allt har visat sig bero på att andelen missade cellförändringar har ökat inom den cytologiska diagnostiken.

Så gott som alla fall av livmoderhalscancer orsakas av vissa typer av humant papillomvirus, HPV. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer från år 2015 och det nya vårdprogram för cervixcancerprevention som fastställdes av RCC (Regionala Cancercentrum i samverkan) i januari 2017 ska numera primär screening med HPV-analyser för kvinnor äldre än 30 år ersätta primär cytologisk undersökning av cellproverna, och endast vid HPV-positivitet görs cytologi (se exempelvis Onkologi i Sverige nr 2, 2017, sid 44–50). Experterna är eniga om att detta kommer att förbättra screeningens effektivitet, och man räknar med att ytterligare mellan 50 och 100 fall av livmoderhalscancer i Sverige kommer att kunna förebyggas varje år.

Men trots välorganiserad screening har antalet fall av livmoderhalscancer ökat i vårt land under senare år. Antalet nyupptäckta fall var i genomsnitt cirka 460 mellan år 2000 och 2013, men åren 2014–2016 diagnostiserades varje år omkring 550 fall. I en artikel i Läkar-

”Varje år bedöms mer än 600 000 gynekologiska cellprover vara normala, och det är fortfarande mycket sällsynt att cancer påvisas hos en kvinna som i föregående screening fått besked om att cellprovet var normalt – det gäller bara 0,026 procent av proven.”

tidningen¹ i juni 2018 konstaterades att den kraftigaste ökningen skett hos kvinnor som haft ett normalt cellprov i föregående screening. Det fanns också stora regionala skillnader, vilket tyder på att kvaliteten på den cytologiska diagnostiken varierar mellan de olika laboratorierna.

OMGRANSKNING AVSLÖJADE MISSADE CELLFÖRÄNDRINGAR

I december 2018 hade 22 av de 27 laboratorierna eftergranskat cirka 1 500 cellprover, och resultaten bekräftade misstankarna om att laboratorier ofta-

re än tidigare hade missat cellförändringar. Joakim Dillner, professor vid Karolinska Universitetslaboratoriet och registerhållare för det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention, kommenterade i Läkartidningen² att kvalitetsarbetet måste skärpas och att denna typ av nationell omgranskning bör göras varje år. Alla landsting bör också snarast möjligt gå över till screeningprogram med primär HPV-testning som Socialstyrelsen rekommenderade redan år 2015.

Samtidigt betonades – trots rapporterna om fler missade cellförändringar

LIKVÄRDIGA"

"En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som är avgörande för cancerutvecklingen och som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv", säger Thomas Iftner.

– att den statistiska risken för sådana felbedömningar är liten. Varje år bedöms mer än 600 000 gynekologiska cellprover vara normala, och det är fortfarande mycket sällsynt att cancer påvisas hos en kvinna som i föregående screening fått besked om att cellprovet var normalt – det gäller bara 0,026 procent av proven. Under 2014 och 2015 var det ungefär 160 av cirka 550 cancerfall per år som uppstått hos kvinnor som hade deltagit i screeningen och fått beskedet att provsvaret var normalt vid den senaste kontrollen. De flesta cancerfall uppstår alltså hos kvinnor som inte testat sig regelbundet, och det bästa skyddet mot livmoderhalscancer är fortfarande att delta i cervixscreeningen.

TÄTARE KONTROLLER VID HPV-POSITIVITET?

Enligt en nyligen publicerad undersökning³ kan det dock finnas skäl att vissa kvinnor med positivt HPV-test men normalt cellprov följs upp tätare än vad som rekommenderas i det nuvarande screeningprogrammet. Forskarna studerade drygt 9 000 normala cellprover som tagits under år 2005 till 2007 hos kvinnor mellan 20 och 60 år som deltagit i det svenska screeningprogrammet. Under uppföljningstiden fram till 2014 utvecklade 96 av dessa högradiga cellförändringar, CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse) och, i ett fåtal fall, cervixcancer. Dessa patienters cellprover HPV-testades, och varje prov jämfördes med prover från fem åldersmatchade kontroller.

Resultaten visade att utveckling av högradiga cellförändringar hade starkt samband med förekomsten av HPV i det ursprungliga cellprovet från 2005–2007, som alltså var cytologiskt normalt. För kvinnor yngre än 30 år var HPV 16 och HPV 18, men inte andra typer av högrisk-HPV, starkt associerade med framtida risk för CIN2+. För kvinnor mellan 30 och 60 år innebar förekomsten av såväl HPV 16 och HPV 18 som andra högrisk-HPV ökad risk; de hade åtta gånger större risk att få CIN2+ än kvinnor som testats negativt för HPV.

Enligt forskarna talar resultaten för att kvinnor som har testats positivt för högrisk-HPV men har normalt cellprov bör kallas tillbaka för förnyat test snabb-

are än vad som för närvarande rekommenderas. (Nuvarande screeningintervall är tre år för kvinnor mellan 23 och 49 år och sju år för kvinnor mellan 50 och 64 år. För kvinnor mellan 23 och 29 år görs dock inte primär HPV-analys utan enbart cytologisk analys av cellprovet.)

DNA- ELLER mRNA-BASERAD TEKNIK?

Det finns cirka 150 olika kommersiella tester för att detektera HPV, och ett tiotal av dessa har av en internationell expertgrupp bedömts uppfylla kvalitetskraven för att kunna användas i primär cervixcancerscreening⁴. Ett av kraven är att de ska detektera det dussintal typer av HPV som man vet kan orsaka eller bidra till cancerutveckling (så kallade högrisk-HPV), däribland HPV 16 och HPV 18 som beräknas orsaka cirka 70 procent av alla fall av livmoderhalscancer. Totalt finns mer än hundra olika typer av HPV.

Men trots att de bästa testerna uppfyller de högt ställda kraven har studier påvisat bristande överensstämmelse dem emellan^{5,6}. Testresultaten överlappar alltså inte varandra helt utan metoderna har sina egna för- och nackdelar och lite olika profil, exempelvis när det gäller hur viruset detekteras och hur många typer av HPV-virus de påvisar. Detta får bland annat konsekvenser för testernas sensitivitet (känslighet) och specificitet (i detta fall att man helst bara vill upptäcka högrisk-HPV som kan bidra till canceruppkomst).

Två väletablerade tester som detekterar HPV-DNA är Hybrid Capture 2 (HC2) och Cobas 4800. De har i långtidsstudier visat sig ha hög tillförlitlighet och används ofta som referens-/jämförelsemetoder när kvaliteten på nyare tester ska utvärderas. Den vetenskapliga dokumentationen vad gäller resultat på lång sikt är mest omfattande för DNA-baserade tester, men nu har det kommit långtidsdata även för ett test som detekterar HPV-mRNA, Aptima.

En av dessa studier har letts av Thomas Ifner, professor i virologi vid universitetet i Tübingen, Tyskland, som i många år har bedrivit forskning om mRNA-baserade HPV-tester. OiS fick en intervju med honom i samband med konferensen "Hologic Nordic Mole-



”Enligt forskarna talar resultaten för att kvinnor som har testats positivt för högrisk-HPV men har normalt cellprov bör kallas tillbaka för förnyat test snabbare än vad som för närvarande rekommenderas.”



Thomas Iftner redogjorde för sina forskningsrön på seminariet "Hologic Nordic Molecular Symposium" i Stockholm den 8 november 2018.

cular Symposium" i Stockholm den 8 november 2018, där Thomas Iftner redogjorde för sin nyligen publicerade studie⁷ som jämförde mRNA-testet Aptima med DNA-testet HC2.

RESULTATEN LIKVÄRDIGA

I studien (GAST, German AHPV Screening Trial) ingick totalt 10 040 kvinnor som testades med HC2 och Aptima samt cytologi. Av de som testade positivt i något avseende följdes 411 kvinnor upp i sex år, och efter sex år (mediantid) screenade man dessutom 3 295 kvinnor som varit trippel-negativa. Risken för dessa att utveckla cancerogena förändringar, CIN3+, efter sex år var 2,2 per 1 000 kvinnor för de som screenats med HC2, jämfört med 3,1 per 1 000 kvinnor som testats med Aptima.

Relativ CIN3+-sensitivitet för Aptima jämfört med HC2 var 91,5 procent. Negativt prediktivt värde (det vill

säga den andel av de som testades som negativa som verkligen var negativa) var 99,8 procent för HC2 och 99,7 procent för Aptima. Forskarnas slutsats blev att de båda testerna är likvärdiga när det gäller longitudinell säkerhet över en sexårsperiod.

Thomas Iftner hänvisar också till en nyligen publicerad svensk studie⁸ som kommit fram till liknande resultat. I en kohort på 95 023 kvinnor i Sverige vars cervix-cellprover hade frysts ned mellan år 2007 och 2012 identifierades 1 204 cellprover med CIN3+-förändringar. Av dessa var det möjligt att testa 1 172 prover med både det mRNA-baserade testet Aptima och det DNA-baserade Cobas 4800.

För kvinnor 30 år och äldre var den longitudinella sensitiviteten för att detektera de CIN3+-förändringar som uppkom inom 5–7 år 76,3 procent för Aptima jämfört med 82,5 procent för Cobas 4800. Negativt prediktivt värde

var 99,97 procent respektive 99,98 procent. Forskarna konkluderar att HPV-mRNA-metoden inte är sämre än HPV-DNA-testning och att den för kvinnor över 30 år är säker att använda i cervixscreening med upp till 5–7 års intervall.

LÄGRE SENSITIVITET ETT PROBLEM?

I både den tyska och den svenska studien var sensitiviteten lägre hos det mRNA-baserade testet än för det DNA-baserade som det jämfördes med. Är inte det ett problem?

– Nej, inte i det här fallet, svarar Thomas Iftner. När det gäller HPV-analyser eftersträvar vi inte 100-procentig sensitivitet, eftersom det skulle innebära överdiagnostik. Att det DNA-baserade testet HC2 har så hög sensitivitet beror delvis på att det förutom högrisk-HPV-typer även detekterar mer än tjugo harmlösa HPV-typer. De allra flesta HPV-infektioner läker ut spontant, och vi vill bara påvisa de som

kan bli farliga och leda till cancerutveckling. Det är en helt annan situation än när man till exempel vill detektera aids-viruset HIV – då vill man ha 100-procentlig sensitivitet.

– Vi vill i första hand detektera ak-

svenska screeningverksamheten och betecknar Tyskland som ett u-land i detta avseende.

– I Tyskland är den oorganiserade screening som görs helt i händerna på privata gynekologer och cytologer, be-

"En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv."

tiviteten av högrisk-HPV i levande celler, inte bara närvaron av HPV-virus, fortsätter Thomas Iftner. En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv. E6 och E7 är de enda relevanta onkgenerna för HPV och är helt avgörande för cancerutvecklingen. Onkgenen E6 attackerar suppressorgenen p53 så att cellen inte kan genomgå normal programmerad celldöd, apoptos, och E7 stimulerar cellproliferation genom att påverka proteinet Rb (retinoblastom). Effekten blir att de infekterade cellerna förlorar sina bromsar för celldelning.

– Uttrycket av E6 och E7 ökar med tilltagande infektion och cellförändringar, och mRNA-testet detekterar därför bara de HPV-infektioner som är potentiellt farliga. Det är en orsak till att mRNA-testet i ett flertal studier^{9,10} har visat sig ha högre specificitet än de bästa DNA-testerna. I och med att det ger färre falskt positiva svar kan också antalet remitteringar för kolposkopi minska, vilket skulle innebära en besparing för sjukvården utan att säkerheten för kvinnorna äventyras, säger Thomas Iftner.

VIKTIGAST ATT KVINNOR DELTAR I SCREENINGEN

Oavsett vilken typ av HPV-test som används betonar Thomas Iftner att det allra viktigaste för att minska antalet fall av livmoderhalscancer är att fler kvinnor deltar i cervix-screeningen. Han uttrycker viss avund gentemot den allmänna och välfungerande

rättar Thomas Iftner. Det har bland annat lett till en överscreening av unga kvinnor och underscreening av äldre kvinnor. Verksamheten är lukrativ och omsätter varje år mer än 500 miljoner euro, vilket bidrar till att det är svårt att få till stånd förändringar.

– Vi har inte heller något befolkningsbaserat system för kallelse till screening, ingen tillförlitlig statistik för hur många kvinnor som testar sig, inga klara regler för hur screeningen ska gå till, inget komplett system för kvalitets-säkring, inget vaccinationsregister och inget nationellt cancerregister. Vi är ett antal läkare och forskare som länge har arbetat för förbättringar inom detta område, och möjligen kommer det år 2020 att starta viss organiserad screening, men vi ligger mycket långt efter er i Sverige, konstaterar Thomas Iftner.

REFERENSER:

1. Dillner J, Sparén P, Andrae B, Strander B. Livmoderhalscancer ökar hos kvinnor med normalt cellprov. Skillnader mellan laboratorier tyder på att ökningen orsakas av faktorer som kan åtgärdas. *Läkartidningen* 2018; 24(115): 1035–7
2. Trysell K. Laboratorier missar för många cellförändringar hos kvinnor. *Läkartidningen* 2018; 49–50(115): 2030–1

3. Fröberg M, Östensson E, Belkic', Ostrbenk A, Poljak M, Mints M et al. Impact of the human papillomavirus status on the development of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women negative for intraepithelial lesions or malignancy at the baseline: A 9-year Swedish nested case-control follow-up study. *Cancer*, online 10 december 2018, doi.org/10.1002/cncr.31788

4. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which highrisk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*, 2015; 21(9): 817–26

5. Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lynge E, Bonde J. Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening. *PLOS ONE* 2014; January 20; 9(1): e86835

6. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split sample study. *BMJ Cancer* 2016; 16:510

7. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Hermann A et al. The longitudinal clinical performance of the RNA-based AHPV Human Papillomavirus (HPV) Assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV Test in 2 consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol* 2018; Oct 24, doi: 10.1128/JCM.01177-18

8. Forslund O, Elfström KM, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer* 2018; August 19, doi: 10.1002/ijc.31819

9. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol* 2016; 76: Suppl 1: S40–S48

10. Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K. Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trail. *J Clin Virol* 2017; 87: 23–29

TEXT: ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON

