

Screening for livmorhalskreft i endring

I løpet av de neste årene vil screeningprogrammet mot livmorhalskreft gjennomgå betydelige endringer. Forstadier til kreft har til nå vært diagnostisert ved hjelp av cervixcytologi (celleprøver tatt fra livmorhalsen). I fremtiden vil det fortsatt tas celleprøver fra livmorhalsen, men cellene vil plasseres og bevares i et væskebasert medium slik at det også kan gjøres test på tilstedeværelse av infeksjon med humant papillomvirus.

En over 70 år lang praksis er i ferd med å endre seg. Fra Papanicolaou i begynnelsen av 1940-årene utviklet Papanicolaous farge-metode for å vurdere celleutstryk fra livmorhalsen i lysmikroskop (1), har denne metoden vært anvendt til å påvise forstadier til livmorhalskreft. Nå står vi overfor et paradigmeskifte der screening med cervixcytologi blir komplettert med en molekylærbiologisk test for humant papillomvirus (HPV). Cervixcytologi er allikevel en mer spesifikk test (2) og vil fortsatt eksistere som triage ved HPV-positive prøver i diagnostikken av forstadier til livmorhalskreft.

Infeksjon med humant papillomvirus er en nødvendig årsaksfaktor for utvikling av livmorhalskreft. Viruset smitter hovedsakelig ved samleie (3). Hos de aller fleste går en slik infeksjon over av seg selv, men ca. 10 % utvikler en persisterende HPV-infeksjon, og av disse vil ca. 1 % få livmorhalskreft dersom ikke forstadiene blir fjernet. Det fins både høyrisiko og lavrisiko HPV-typer med tanke på senere kreftutvikling. De hyppigste lavrisikotypene er HPV-6 og HPV-11, mens de hyppigste høyrisikotypene er HPV-16 og HPV-18. De to sistnevnte er årsak til ca. 70 % av livmorhalskrefttilfellene (4). Ytterligere 11 høyrisikotyper er kjent, men mindre utbredt. HPV-vaksinen som ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet som et tilbud til 12 år gamle jenter i 2009 (Gardasil, SPMSD), beskytter mot HPV-6/11/16/18 (4). Som følge av vaksinasjon vil vi i fremtiden forvente en nedgang i forekomsten av HPV-infeksjon forårsaket av de typene som vaksinen beskytter mot, og en nedgang i forekomsten av forstadier til kreft og kreft i livmorhalsen.

HPV-test i primærscreening

Det norske screeningprogrammet Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er frivillig for kvinner i alderen 25–69 år, og kvinnene får påminnelse om å ta celleprøve hvert tredje år. Ved usikre funn eller lavgradige celleforandringer anbefales kvinnen å ta en ny celleprøve og en HPV-test i løpet av 6–12 måneder. HPV-test er altså allerede i bruk i sekundærscreening.

Helsemyndighetene anbefaler nå at HPV-testen tas i bruk som primærscreening i stedet for morfologisk undersøkelse av celleutstryk (5). Ved å påvise viruset som fører til celleforandringer kan man raskere fange opp de kvinnene som er i risikogruppen for å utvikle forstadier til livmorhals-

kreft. Mens en celleprøve kan strykes ut på et objektglass, må cellematerialet til en HPV-test overføres til en beholder med der-til egnet medium. Ved mange laboratorier er det nå innført væskebasert cytologi, hvilket innebærer at cellematerialet i en væskebeholder kan brukes både til en vanlig celleprøve og en HPV-test. På markedet er det

«Cervixcytologi blir komplettert med en molekylærbiologisk test for humant papillomvirus»

flere HPV-tester som er utviklet for å undersøke tilstedeværelse av humant papillomvirus i livmorhalsen. Noen av disse er RNA-tester, mens de fleste er DNA-tester. DNA-testene er som regel mer sensitive, men mindre spesifikke, enn RNA-tester og celleprøver for å kunne påvise forstadier til kreft (2).

HPV-testing i primærscreening vil i nær fremtid bli innført i flere europeiske land (6), og i Norge planlegges innføring med HPV-test som primærscreening for kvinner 34–69 år i fire fylker fra 2015, med mulighet for at flere fylker inkluderes fra 2016 (7). På grunn av hyppig forekomst av humant papillomvirus i yngre aldersgrupper, vil kvinner under 34 år foreløpig fortsette med vanlig celleprøvetaking som primærscreeningsmetode. Grunnen til dette er at yngre kvinner har høyere prevalens av humant papillomvirus enn litt eldre kvinner. Dette kan skyldes at yngre kvinner har økt seksuell aktivitet, med oftere bytte av seksualpartnere. Metoden med HPV-testing vil dermed finne for mange kvinner med HPV-infeksjon der infeksjonen vil gå over av seg selv uten å føre til persisterende celleforandringer.

Innføring av HPV-test i primærscreening vil gi en reduksjon i antall cervixcytologiske prøver som sendes til laboratoriet for analyse. Antallet er stipulert til ca. en firedel av dagens prøveantall innen år 2024, med ytterligere reduksjon når flere av de vaksi-

nerte kvinnene når screeningalder, ettersom de vaksinerte jentene sannsynligvis vil ha negativ HPV-test og det derfor ikke vil bli nødvendig med en cytologisk prøve (8).

Patologilaboratoriene

Denne reduksjonen i antall cervixcytologiske prøver vil føre til nedtrapping av screeningvirksomheten på patologilaboratoriene som analyserer prøvene. De minste cytologilaboratoriene vil ikke lenger ha tilstrekkelig prøvevolum for å opprettholde kompetansen på cervixcytologiske prøver. Dagens krav er at det må analyseres minst 15 000 prøver årlig ved et laboratorium for at bioingeniører og leger skal eksponeres for et stort nok spekter av morfologiske funn (8). Samtidig vil antall HPV-tester øke betydelig, hvilket vil medføre behov for styrket molekylærbiologisk kompetanse. Bioingeniører som i dag analyserer celleprøver må i fremtiden omskoleres til å kunne utføre HPV-tester.

I tilfeller med positiv HPV-test vil materialet også bli undersøkt cytologisk. Det er hensiktsmessig at HPV-testresultat og cytologibesvarer vurderes samlet og lagres i samme datasystem. Det er også en fordel at cytologisvaret kan sammenliknes med den histopatologiske diagnosen. Dette er en viktig kvalitetsindikator og benyttes i laboratoriet til undervisning og opplæring (9). Ved en sentralisering av den cervixcytologiske diagnostikken må det utvikles rutiner for samarbeid slik at resultatene kan sammenliknes selv om svarene befinner seg på to forskjellige laboratorier. Etter hvert vil semi-automatiserte screeningprosedyrer med digital innskanning av celleutstryk gjøre denne sammenlikningen lettere, samtidig som behovet for cytologiscreenere vil avta ytterligere (8).

Andre konsekvenser

Det er ikke bare patologilaboratoriene som vil bli påvirket av denne utviklingen. HPV-test i primærscreening er en mer sensitiv metode for påvisning av høygradige celleforandringer enn celleprøver, og man forventer at flere kvinner med persisterende HPV-infeksjon vil bli henvist til gynekolog for kolposkopi og biopsitaking ved innføring av den nye metoden (7). En eventuell økning i henvisninger til spesialist for diagnostikk og behandling vil kunne medføre behov for flere avtalespesialister i gynekologi. Denne økningen vil sannsynligvis bli

midlertidig inntil flere av de vaksinerte kvinnene når screeningalder.

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har sett en nedgang i oppmøtefrekvensen. Årsakene til dette kan være flere. Vanligvis bestiller kvinnen time hos sin fastlege for å få tatt den cytologiske prøven. Ved overgang til et HPV-basert screeningprogram kan et fremtidsperspektiv være å tilby hjemme-HPV-test der kvinnen selv tar en prøve fra livmorhalsen og sender den inn til analyse (10).

For kvinnene vil en overgang fra primær-screening med cytologi til HPV-test innebære at testresultatet sier hvorvidt man er smittet av et virus som regnes som en seksuelt overførbare infeksjon. Det er viktig å presisere at humant papillomvirus er utbredt i befolkningen, ca. 80 % av alle seksuelt aktive kvinner og menn vil i løpet av livet ha gjennomgått en eller flere HPV-infeksjoner (11). Informasjon til befolkningen om humant papillomvirus og kreft er en nødvendig forutsetning for å skape aksept for den nye screeningmetoden.

Sammen med vaksinasjonsprogrammet forventes det at innføring av en mer sensitiv screeningmetode vil føre til en ytterligere reduksjon i insidensen av livmorhalskreft (7).

Artikkelen er delvis basert på rapporten «Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier» av Gruppe Fremtid, en gruppe nedsatt av Helse-direktoratet med følgende medlemmer: Christina Vogt (leder), Maj Liv Eide, Bjørn Hagmar, Jannicke Berland, Hans Kristian Haugland, Elin Mortensen, Rolf Kirschner, Christine Monceyron Jonassen, Gry Baadstrand Skare og Trude Andreassen (sekretær).

Trude Andreassen
Christina Vogt
christina.vogt@ntnu.no

Trude Andreassen (f. 1966) er anestesisykepleier med mastergrad i sykepleievitenskap og er seniorrådgiver i Helsedirektoratet med fagområdene humant papillomvirus og cervix-screening. Hun sitter i styringsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Nå er hun prosjektleder for implementering av HPV-test i primærscreening i Kreftregisteret. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Christina Vogt (f.1945) er spesialist i patologi, overlege og faglig ansvarlig for cervixcytologisk diagnostikk ved Avdeling for patologi og medisinsk genetikk, St. Olavs hospital. Hun er professor ved Institutt for laboratoriemedisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 193–206.
2. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3033–42.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342–50.
4. Folkehelseinstituttet. Vaksine mot HPV. Publisert 12.3.2010. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6089&

MainContent_6263=6464:0:25,6091&List_6212=6218:0:25,6097:1:0:0:0:0. (3.4.2014).

5. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgssektoren. Endring av screeningteknologi i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. www.kvalitetogprioritering.no/saker/ending-av-screeningteknologi-i-masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft. (4.3.2014).
6. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249–57.
7. Helsedirektoratet. HPV-test i primærscreening mot livmorhalskreft. Publisert 7.11.2013. www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/screening/hpv-screening/styringsgruppe/Documents/Fremtidig%20organisering%20av%20cellepr%C3%B8ver%20i%20laboratorier.pdf (4.3.2014).
8. Helsedirektoratet. Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier. www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/screening/hpv-screening/styringsgruppe/Documents/Fremtidig%20organisering%20av%20cellepr%C3%B8ver%20i%20laboratorier.pdf. (3.4.2014).
9. Kreftregisteret. Kvalitetsmanual, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/ (3.4.2014).
10. Kreftregisteret. 800 kvinner tilbys hjemmetest mot HPV. Publisert 22.5.2013. <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/800-kvinner-tilbys-hjemmetest-mot-HPV> (3.4.2014).
11. Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a non-selected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 15–9.

Mottatt 18.2. 2014, første revisjon innsendt 5.3. 2014, godkjent 5.5. 2014. Redaktør: Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no