

Årsmøte (2011) i Norsk Forening for Klinisk Cytologi

SEMINAR OG ÅRSMØTE

Primær HPV screening

Overlege, prof. dr. med. Olav K. Vintermyr

**IMPLEMENTERINGSSTUDIE I 4 FYLKER:
HPV-TEST I PRIMÆRSKANNING
MOT LIVMORHALSKREFT**

Utvalgsmedlemmer:

Olav K. Vintermyr, Björn Hagmar, Mari Nygård, Ivar Sønbo Kristiansen, Ole-Erik Iversen, Bente Kristin Johansen, Jannicke Berland, Bjørn Hagen, Christine M. Jonassen, Kari Hilde Juvkam, Tore Gutteberg (frem til aug 2010), Sveinung W. Sørbye (fra sep 2010), Trude Andreassen

HPV: Humant papilloma virus



- HPV er et DNA virus som kan påvises ulike steder på kroppen
- mest hyppig fra livmorhalsen
- mest vanlig hos yngre kvinner
- overføres seksuelt

> **85 ulike er påvist** (> 120 typer delvis karakterisert) [JNCI \(2000\) 92:690-698](#).

- Ca 40 ulike typer gir infeksjon anogenitalt
 - Høyrisikotyper (**16, 18**, 31, 33, 39, 45, 52, 58, 69....)
 - Lavrisikotyper (6, 11.)

Viktige forutsetninger for HPV primærskanning mot livmorhalskreft:

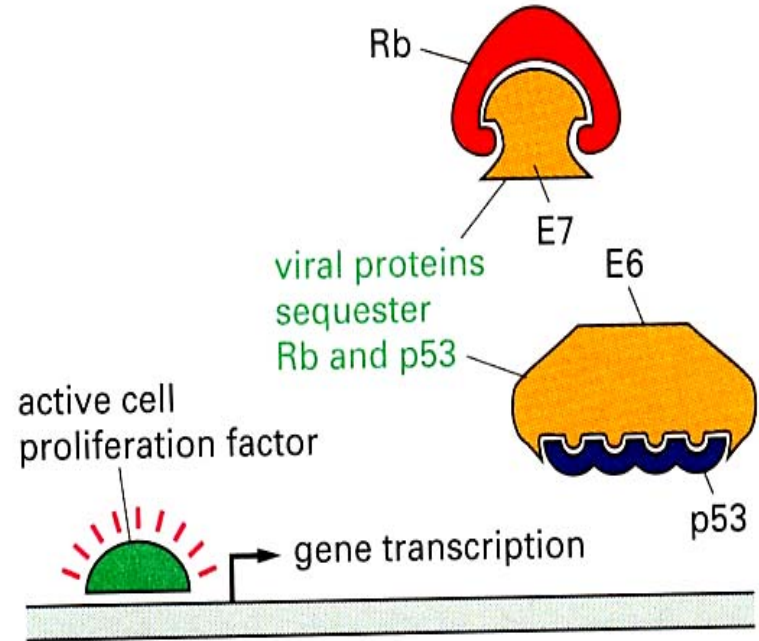
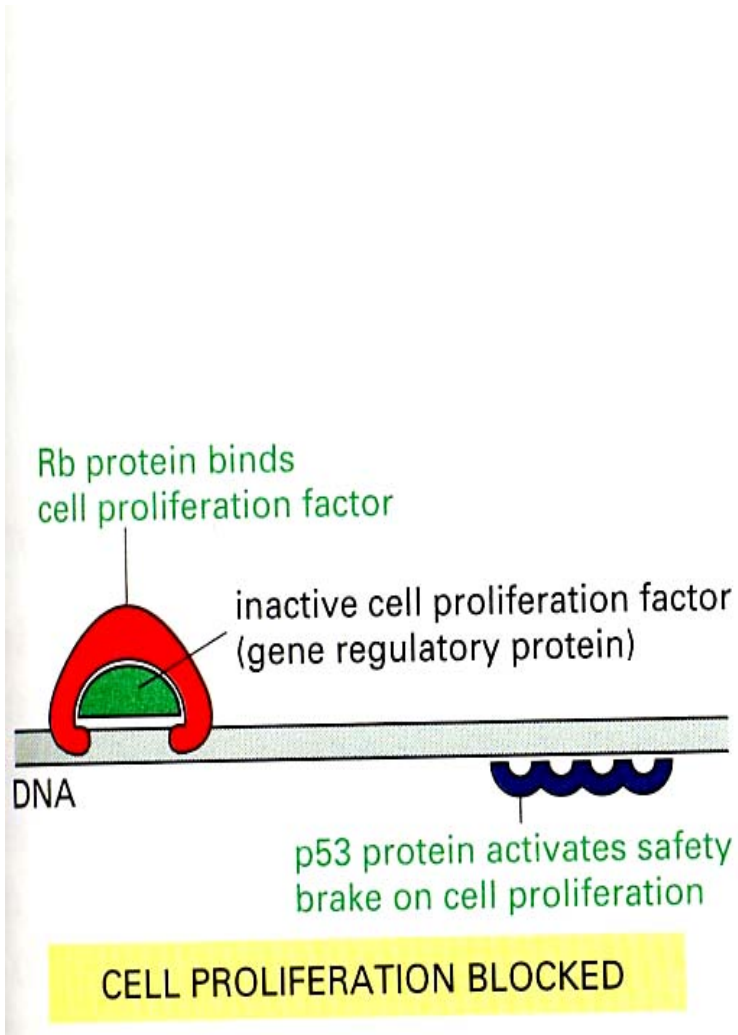
- HPV gir kreft i livmorhalsen?
- Høy nok andel av krefttilfeller skyldes HPV?
- skyldes alle typer kreft i livmorhalsen HPV?

- HPV gir kreft

- assosiasjonssammenheng d.v.s. at funn av hrHPV påvises hos de med livmorhalskreft
- HPV er det viruset som har den høyeste assosiasjon til utvikling av en bestemt krefttype hos mennesker
- assosiasjonen er så sterk at dette må også ansees å være årsak(en) til utvikling av livmorhalskreft (Walboomers et al., 1999, J Pathol, 189: 12-9, IARC, 2007, Vol.90, WHO press.

OBS: Langt de fleste som blir smittet med hrHPV får ikke kreft

Årsak til kreftutvikling ved hr HPV infeksjon?



CELL PROLIFERATION ACTIVATED BY DNA VIRUS

Hvor stor andel av livmorhalskreft skyldes hrHPV?

- man vil i dag mene > 99%

(Walboomers et al., 1999, J Pathol, 189: 12-9, IARC, 2007, Vol.90, WHO press)

OBS: VILLE IKKE HA VÆRT AKTUELT MED PRIMÆRSCREENING
MED HPV TEST DERSOM DETTE HADDE VÆRT 90%

Skyldes alle typer kreft i livmorhalsen infeksjon med hrHPV?

- Plateepitelkarsinomer
- Adenokarsinomer

} HPV +

- Andre karsinomer (1-2%)
 - neuroendokrine svulster
 - spyttkjertelliknende svulster
 - andre spesielle varianter av adenokarsinomer
- for en del av disse er assosiasjonen til HPV mer usikker og til dels er dette er lite undersøkt (sjeldne svulster)

Viktige forutsetninger for HPV primærscreening:

Screening er primært rettet inn mot påvisning av høygradige celleforandringer i plateepitelet (sml. krav til testmateriale i cytologi)

OBS: Adenokarsinomer hos unge kvinner øker

- viktig at ny screeningstrategi (HPV test) også påviser disse.
- trolig er HPV test langt mer sensitiv en cytologi for påvisning av dysplasi i sylinderepitelet i endocervix

Hvilke HPV-typer gir kreft i livmorhalsen?

- Dette er studert i mange store internasjonale studier og resultatene er prinsipielt svært sammenfallende mellom ulike land og også til dels kontinenter (eks. Munos et al, 2003, Smith et al., 2007, McCredie et al., 2008).
- De dominerende hr HPV typer er alle steder: hrHPV type **16** og **18**.
- Populasjonsbaserte undersøkelser av hrHPV typer knyttet til ulike forstadier av kreft og ved livmorhalskreft er lite undersøkt på systematisk vis i Norge.
- Dog liten grunn til å anta at prevalensen av ulike hr HPV typer ved celleforandringer og kreft er særlig forskjellig i Norge fra det som påvises i andre europeiske land.

HPV typer og plateepitelkreft i livmorhalsen

	Munos et al. 2003	Smith et al., 2007
HPV type 16	*83%	78%
HPV type 18		
HPV type 45		
HPV type 31	*89%	86%
HPV type 33		
HPV type 52	*9,5 % (rød + sort → 98,5%)	12% (rød + sort → 98%)
HPV type 58		
HPV type 35		
HPV type 59		
HPV type 51		
HPV type 56		
HPV type 39		

* HPV subtype påvist i singel eller multiple infeksjoner

Krav til HPV test i primærscreening:

- Må ha minst 12 hr HPV typer tilstede (Meijer et al., 2009)
 - essensielt prinsipp for å unngå seleksjon mot hrHPV typer som det ikke blir testet for. Pasientsikkerhet.
- HPV test må ha vært validert i primærscreening i fase 3 studier
- Test må ha best mulig dokumentert effekt i studier og ha nødvendige godkjenningsnivå(er) (CE-merking, evt. FDI-godkjenning)
- Automatisering med "high throughput". Kompatibel med væskebasert cytologi
- Validerbar test-sikkerhet
- Andre: pris, service etc.

**Hvorfor erstatte
cytologi med HPV test
i primærscreening?**

Erstatte cytologi med HPV test i primærskanning?

- For lav sensitivitet for CIN 2+ ved cytologi

→ sensitivitet for påvisning av CIN 2+ med cytologi: **70%** (50-80%)

→ sensitivitet for påvisning av CIN 2+ med HPV test: **> 90%** (90-98%)

- Det blir billigere og tryggere å risikostratifisere populasjonen basert på HPV-test resultat

- automatisering (high through put)

-subjektiv versus objektiv screening

- Postvaksinasjon area (HPV 16/18)

→ andelen med CIN 2+ blir betydelig redusert og derved mer krevende å screene med cytologi som har lav sensitivitet for påvisning av CIN2+ lesjoner

→ Kontroll av effekt av vaksinasjon

Hvor god er vår (dagens) screeningpraksis /
screeningalgoritme?

For å kunne si noe om ”bedre-nyttene” av HPV-test i primærscreening burde man også visst hvor god dagens screening (screeningalgoritme) faktisk er (”nullhypotesen”)

Hva er **klinisk sensitivitet** i Norge for påvisning av CIN 2+ i celleprøver med *positiv cytologi + sekundær HPV test + rutine oppfølgingsalgoritme*?

→ **Usikkert eller ikke sikkert vet** (vanskelig å vite noe om det man ikke har påvist; alternativt: resultater fra HPV primærscreening)

Hva er **kreftforebyggende effekt** i Norge med dagens screeningprogram (effekt av konisering CIN 2+)?

Usikkert → et teoretisk estimat 78 -80%?

(**Påvises** (Kreftregisteret 2008, tabell 4.2.5.): 258 krefttilfeller (2007), 204 i screeningalder (25-69år), 52 >70år, 2 kvinner <25? år; 76 cyt. prøve tatt 0,5-3år, 97 med cyt 0,5-4år og 138 med cyt 0,5-10år)

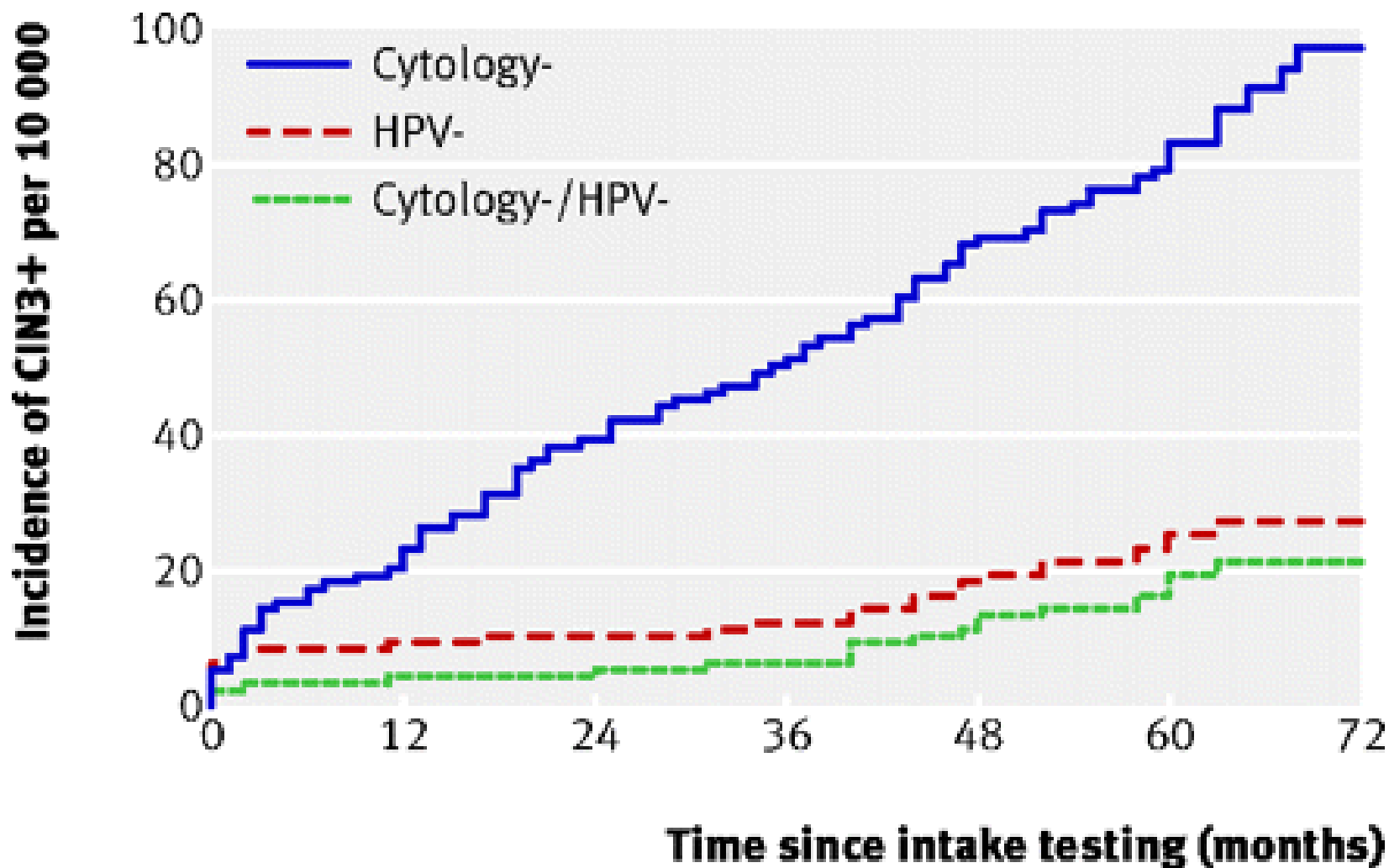
Primærscreening med HPV test i fase 3 studier

Europeiske studier

1. Sverige (Naucner et al, 2009),
2. Finland (Leinonen et al, 2009),
3. Nederland (Bulkman et al, 2007),
4. Italia (Ronco et al, 2010),
5. England (Kitchener et al, 2009).

Hovedfunn

1. Påviser flere tilfeller av CIN 2+ med HPV test i primærscreening
2. Finner færre tilfeller av CIN 2+ i neste screeningrunde
3. Det er ikke påvist flere tilfeller av kreft i den gruppen som har brukt HPV test i primærscreening



Resultatene i figur bygger på observasjoner fra 7 studier i 6 ulike land i Europa der HPV-test ble tatt i bruk i primærscreening (Dillner et al, 2008).

NOEN PRINSIPPER VED BRUK AV HPV TEST I PRIMÆRSCREENING

HPV testing i primærscreening

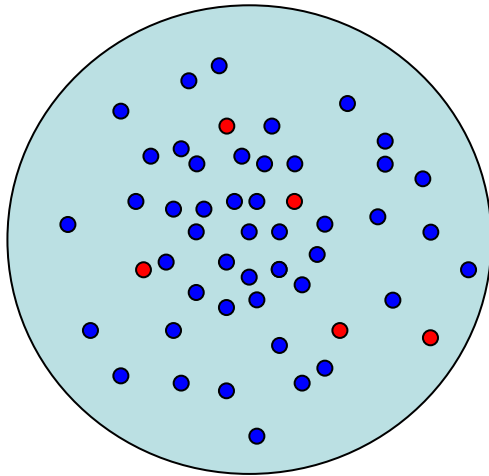
Risikostratifisering av pasienter

1. hr HPV positive kvinner (risikogruppen)
2. hr HPV negative kvinner (lavrisikogruppen)

→ essensielt med høyest mulig **sensitivitet** for å oppspore de kvinner som er hr HPV positive (d.v.s. de kvinner som har risiko for kreftutvikling)

HPV test i primærscreening

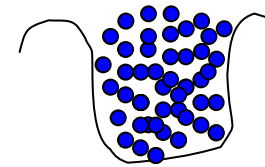
Scenario



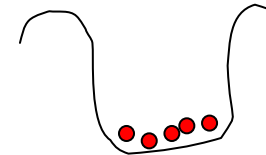
5/50 (10%)

- hrHPV negative
- hrHPV positive

hrHPV-test



HPV- kohort



HPV+ kohort



Oppfølging

HPV testing i primærscreening

En HPV test er ingen CIN 2+ test

- Sensitivitet og spesifisitet for en HPV-test skal således relateres til dens evne til å påvise kvinner som er smittet med et hr HPV virus.
- sensitivitet for slik påvisning 90-98%
- spesifisitet nær 100% (meget sjelden falske positive)

→ jo lavere prevalensen av CIN 2+ det blir i en befolkning (etter vaksine eller i undergrupper (eldre kvinner)), desto mer effektiv vil en HPV test være til stratifisere kvinner til risikogruppen (hrHPV positive) i forhold til primærscreening basert på cytologi.

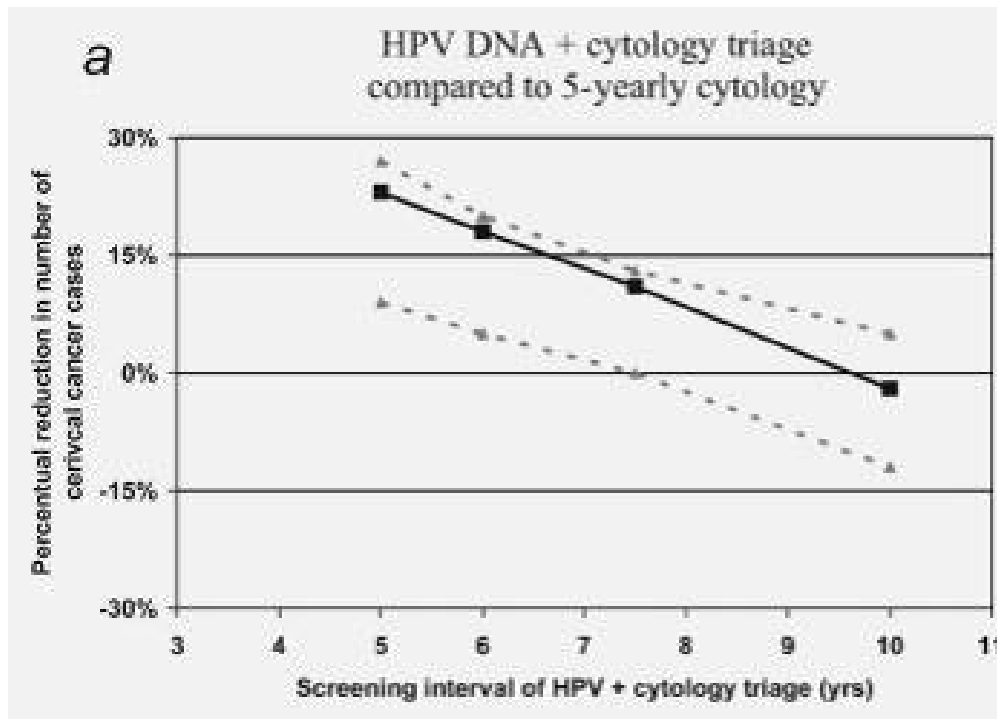
HPV testing i primærscreening

Applikasjonsverdi best når prevalensen av hrHPV positive i populasjonen er relativt lav ($< 8-10\%$)

- Dette gir færre kvinner som må følges opp / kontrollere i i den HPV positive kohorte
- Således best egnet for de litt eldre kvinner som har lavere prevalens av hr HPV eller i en vaksinert befolkning eller i en vaksinert kohorte av kvinner.
- Start for HPV test i primærscreening foreslås kvinner >34 år.
For kvinner yngre enn dette vil screening være cytologi som i dag.

HPV testing i primærscreening

De hr HPV negative kvinner kan følges opp med lengre screeningintervaller (enn etter ett normal cytologisk funn) uten at dette gir økt risiko for kreft



Matematisk simulering av helsegevinst i Nederland ved å gå fra et screeningprogram basert på cytologi med 5 års screenings-intervaller til å være basert på HPV DNA-test med oppfølging med cytologi i triage av HPV-positive prøver. (Berkhoff et al., 2010)

Prinsipper ved HPV testing i primærscreening

Oppfølging av HPV positive kvinner

Alle HPV positive kvinner får utført cytologi (reflekscytologi) og skal videre kontrolleres inntil negativ HPV test eller påvist CIN 2+.

For HPV positive kvinner uten høygradig cytologi eller mistanke om dette kan man tenkes seg ulike strategier for videre oppfølging vurderes:

- kun cytologi, cytologi og kolposkopi, HPV subtyping (16, 18), full subtyping, annen type risikostratifisering (P16, tap av L1 protein, 3q16 amplifikasjon), nye prinsipper

Primær HPV screening noen konklusjoner

1. Tryggere helsetilbud til HPV positive kvinner enn i dag.
2. Økt oppsporing av kvinner med alvorlige forstadier til kreft (CIN2+)
3. Redusert kontroll av friske (hrHPV negative) kvinner.
4. Reduserte kostnader ved innføring av HPV-test i primærscreening
(avhengig av: screeningalgoritme, automatisering, og grad av villscreening)
5. Innføring av HPV-test i primærscreening vil bli komplementær til en nær fremtid av HPV-vaksinerte kvinner i screeningalder.
6. Økt helsegevinst for eldre kvinner som går ut av screeningprogrammet.
7. Økte muligheter for selvundersøkelser ("*self-sampling*") av kvinner som ikke følger et ordinært screeningprogram.
8. HPV-test vil anbefales i primærscreening i ny europeisk kvalitetsmanualen for screening mot livmorhalskreft.

Primær HPV screening noen utfordringer

1. Økende grad av villscreening blant hrHPV negative kvinner
2. Flere kvinner må kontrolleres og informeres enn i dag om at de er smittet av et virus som har en risiko for utvikling av alvorlige celleforandringer
3. Belastning med å vite at man har et seksuelt smitteoverførbart virus (*"the burden of knowing"*).
4. Risiko ved at teknologiske og logistiske løsninger ikke vil forløpe som forventet / planlagt (implementeringsstudie først)
5. Mer effektive screeningplattformer (automatisering) gir nye utfordringer relatert til kompetanse i cytologi og sentraliserings"spøkelset"

Primær HPV screening: Hovedkonklusjon

CERVIXCYTOLOGI ER OG BLIR ET VIKTIG FAG

- ENDRINGER VIL KOMME MEN DET VIL TA TID
- TIDSASPEKTET I DETTE ER FORTSATT UAVKLART

