

Ny test for HPV – hva er perspektivet i forhold til livmorhalskreft?

– Kan HPV-test hvert femte år forebygge flere tilfeller av livmorhalskreft enn celleprøve hvert tredje år?



Av Sveinung Wergeland Sørbye,
overlege, Klinisk patologi,
Universitetssykehuset Nord-Norge

Livmorhalskreft skyldes humant papillomavirus (HPV) og utvikles over mange år gjennom en serie av forstadier. HPV-smitte, celleforandringer og kreft kan forebygges ved hjelp av HPV-vaksine. Livmorhalskreft kan også forebygges ved hjelp av screening med HPV-test og/eller celleprøve for å oppdage forstadier som kan behandles før utvikling av invasiv kreftsykdom.

Screening i Norge

Livmorhalsprogrammet har siden 1995 anbefalt screening med celleprøver hvert tredje år for kvinner i aldersgruppen 25-69 år. Fra 1. januar 2019 anbefales det i Norge en gradvis innføring av HPV-test i primærscreening hvert femte år i stedet for celleprøve hvert tredje år for kvinner i aldersgruppen 34-69 år.

Økt sensitivitet for CIN3

Internasjonale studier viser at HPV-test har 23-27 % høyere sensitivitet for grove forstadier til livmorhalskreft (CIN3) sammenlignet celleprøve. Det vil si at flere kvinner med CIN3 blir oppdaget i første screeningrunde ved hjelp av HPV-test enn ved hjelp av celleprøve. Når flere kvinner med CIN3 får behand-

ling med konisering i første screeningrunde, vil færre kvinner utvikle livmorhalskreft før neste screeningrunde.

Lavere risiko for kreft

En europeisk metaanalyse viser at risiko for kreft over 6,5 år etter negativ HPV-test er 60-70 % lavere enn risiko for kreft over 6,5 år etter en normal celleprøve. Det er derfor forventet at HPV-test hvert femte år vil forebygge like mange tilfeller av kreft som celleprøve hvert tredje år. Det gjør at vi kan øke screeningintervallet for kvinner i aldersgruppen 34-69 år med 67 % fra celleprøve hvert tredje år til HPV-test hvert femte år uten at antall tilfeller av livmorhalskreft vil øke.

Pilotprosjekt med HPV-test i primærscreening

Allerede i 2015 ble det startet opp en pilot i prøvefylkene Rogaland, Hordaland, Sør-Trøndelag og Nord-Trøndelag der celleprøve hvert tredje år ble sammenlignet med HPV-test hvert femte år for kvinner i aldersgruppen 34-69 år. Norge var dermed blant de første landene i Europa som innførte primær HPV-screening. Erfaringene med HPV i primærscreening



eningen var som forventet. Screening med HPV-test førte til en økning i antall kvinner som måtte henvises til gynekolog for kolposkopi og biopsi sammenlignet med kvinner som fikk celleprøve, men også en økning i antall kvinner som fikk påvist behandlingskrevende celleforandringer (CIN3).

50/50 randomisering i piloten

I pilotprosjektet ble kvinner 34-69 år randomisert til celleprøve hvert tredje år eller HPV-test hvert femte år. Kvinner født på oddetalls fødselsdag fikk celleprøve hvert tredje år som tidligere, mens kvinner født på partalls fødselsdag fikk HPV-test hvert femte år. Etter tre års implementering av kvinner opphørte randomiseringen slik at kvinner som hadde fått celleprøve for tre år siden, fikk HPV-test ved neste oppmøte til screening. Randomisering var nødvendig for å vise at HPV-test i primærscreening var trygt og effektivt ved implementering i livmorhalsprogrammet i Norge. Samtidig vil ikke en evaluering etter tre år nødvendigvis kunne si så mye om risiko for kreft i løpet av fem år.

50/50 randomisering ved nasjonal implementering

Det er ønskelig med 50/50 randomisering fra 1. januar 2019 når HPV-test i primærscreening skal innføres gradvis over hele landet. Før det første vil en 50/50 randomisering fordele forventet biopsiøkning over fem år i stedet for at den største økningen kommer i løpet av de tre første årene.

For det andre vil overgang fra tre års screening til fem års screening føre til ujevnt antall prøver pr år. Deresom et fem års screeningintervall skulle gjennomføres i løpet av de tre første årene, ville det blitt 100 %

screening i år en, to og tre og null screening i år fire og fem. Ved 50/50 randomisering i 2 1/2 år før full implementering av HPV-test for alle kvinner i aldersgruppen 34-69 år vil antall prøver pr år bli bedre fordelt over hele fem-årsperioden.

Endret algoritme for oppfølging av HPV-positive

Kvinner med negativ HPV-test i primærscreening trenger ingen celleprøve og kan vente i fem år før ny HPV-test. Dersom HPV-test er positiv, vil det samme prøvematerialet vurderes i mikroskop. I piloten ble alle kvinner med positiv HPV-test og unormal celleprøve (ASC-US+) anbefalt utredning hos gynekolog med kolposkopi og biopsi. Dette førte til en tredobling av antall biopsier i HPV-armen sammenlignet med cytologiarmen, samtidig som antall CIN3+ bare økte med 50 %. Det vil si at den største økningen i antall biopsier var hos kvinner med negativ biopsi (normal / CIN1).

For å redusere antall negative biopsier er det laget et nytt flytskjema for oppfølging av kvinner med positiv HPV-test. Det er bare kvinner med lavgradige celleforandringer (ASC-US / LSIL) og positiv HPV-test for HPV type 16/18 som skal utredes med kolposkopi og biopsi umiddelbart. Kvinner med lavgradige celleforandringer og mindre onkogene HPV-typer enn 16/18 skal følges opp med ny HPV-test om 12 måneder. Det samme gjelder kvinner med normal celleprøve og positiv HPV-test for HPV type 16/18, mens kvinner med normal celleprøve og andre HPV-typer skal vente i 24 måneder før ny HPV-test. Kvinner med gjentatt positiv HPV-test skal utredes med kolposkopi og biopsi uavhengig av cytologi.





Ved en mer konservativ oppfølging av HPV-positive kvinner vil biopsikningen ved HPV-test i primærscreening utsettes i 12-24 måneder. Økningen i antall negative biopsier vil også reduseres fordi 50 % av kvinner med positiv HPV-test har negativ HPV-test etter 12 måneder, og 70 % vil ha negativ HPV-test etter 24 måneder.

Celleprøve hos kvinner 25-33 år

HPV-test i primærscreening gjelder i første omgang bare kvinner 34-69 år. Unge kvinner har ofte forbigående HPV-infeksjoner og forbigående celleforandringer slik at HPV-test hos unge kvinner i mange tilfeller vil starte unødvendig oppfølging og risiko for overbehandling. Tall fra piloten viser at 6,5 % av kvinner i alderen 34-69 år har positiv HPV-test. Hos yngre kvinner viser internasjonale studier at omtrent 30 % av kvinner under 30 år vil ha positiv HPV-test. Det vil være utfordrende for helsevesenet dersom 30 % av kvinner under 30 år må følges opp. Derfor vil celleprøve hvert tredje år fremdeles være anbefalingen hos kvinner 25-33 år.

HPV smitter ved seksuell kontakt

HPV smitter seksuelt. Smitterisiko er omtrent 10 % for hver ny partner. Når det i Norge er vanlig å ha 7-8 partnere i løpet av livet, vil 70-80 % av alle kvinner og menn bli smittet av HPV en eller flere ganger i løpet av livet. Hos omtrent 90 % vil en HPV-infeksjon forsvinne uten symptomer i løpet av 6-24 måneder. En forbigående HPV-infeksjon er ikke farlig, men en persisterende infeksjon over mange år gir økt risiko for høygradige celleforandringer og kreft.

Vanlig infeksjon – sjelden komplikasjon

HPV-infeksjoner forekommer hyppig. Livmorhalskreft er relativt sjeldent. Det tar vanligvis minst 10-15 år fra

HPV-smitte til utvikling av kreft. Noen kvinner har celleforandringer i 20-30 år før påvisning av invasiv kreftsykdom. En studie fra Belgia viser at det gjennomsnittlig tar 9,4 år fra HPV-smitte til påvisning av CIN3. Når livstidsrisiko for livmorhalskreft er 1 % før 75 års alder, vil de aller fleste kvinner med positiv HPV-test aldri utvikle livmorhalskreft. Noen kvinner som tidligere bare har hatt normale celleprøver, vil få positiv HPV-test selv om de har vært gift med samme mann i 20 år. En positiv HPV-test sier ingen ting om når kvinnen ble smittet eller hvem som smittet henne. Selv om sannsynligheten for at en positiv HPV-test betyr nysmitte er større hos kvinner med tidligere negative HPV-tester, kan HPV i teorien ligge latent i basallaget av slimhinnen i mange år for deretter å reaktiveres. En HPV-test er dermed ingen utroskapestest.

Kan HPV-test i primærscreening hvert femte år forebygge flere tilfeller av livmorhalskreft enn celleprøve hvert tredje år?

I utgangspunktet vil screening med HPV-test hvert femte år forebygge like mange tilfeller av livmorhalskreft som celleprøve hvert tredje år. Hovedgevinsten vil derfor være færre kontroller i løpet av livet. Dersom en kvinne skal ta celleprøve hvert tredje år fra hun er 25-69 år, må hun ta 15 celleprøver i løpet av livet. HPV-test hvert femte år for kvinner 34-69 år betyr 8 HPV-tester i tillegg til celleprøve da hun var 25 år, 28 år og 31 år, totalt 11 livmorhalsprøver.

Oppmøte til screening

I praksis er det vanskelig å få kvinner til å møte regelmessig til screening hvert tredje år. Det kan være lettere å få kvinner til å møte til HPV-test i løpet av en fem års periode enn til celleprøve i løpet av en tre års periode. Dekningsgrad av screeningprogrammet



i Norge over 3,5 år er 69 % mens dekningsgraden over 5 år er 74 %. Når HPV-test hvert femte år kan forebygge like mange tilfeller av livmorhalskreft som celleprøve hvert tredje år, vil bedre dekningsgrad i løpet av fem år gjøre at antall tilfeller av livmorhalskreft kan reduseres med 7 % fra 300 tilfeller pr år til 280 tilfeller pr år.

Prøvetaking hjemme i stedet for gynekologisk undersøkelse

HPV-testing vil gjøre det mulig å nå en del kvinner som i dag ikke møter til lege for å ta prøve. Studier med selvprøvetaking viser at omtrent 30 % av kvinner som ellers ikke møter til screening, velger å ta prøve til HPV-test hjemme dersom prøveutstyr sendes til dem i posten. Hvis kvinner som ikke har møtt til celleprøve de siste årene, får tilbud om å ta prøven selv hjemme og sende den i post til laboratorier for HPV-testing, kan dette føre til ytterligere økning i screeningdeltakelse over 5 år fra 74 % til 83 %. Dette kan gi en total reduksjon i antall tilfeller av livmorhalskreft på 17 % fra 300 tilfeller pr år til 250 tilfeller pr år dersom alle kvinner med positiv HPV-test blir fulgt opp etter retningslinjene.

Effekt av HPV-vaksine

Modelleringsstudier viser at en HPV-vaksine som dekker HPV type 16 og 18, som er årsak til 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft med 80 % vaksinedekning, kan halvere risiko for livmorhalskreft i vaksinerte årskull. I Norge ble HPV-vaksinen inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter i 7. klasse i 2009. Jenter som var 12 år gamle da de fikk HPV-vaksine i 2009, vil bli 25 år i 2022 og 35 år i 2032. På sikt kan antall tilfeller av livmorhalskreft reduseres med 50 % fra 300 tilfeller pr år til 150 tilfeller pr år.

Nivalent HPV-vaksine

I Norge ble gutter i 7. klasse inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2018. I Danmark og Sverige har den bivalente og firevalente HPV-vaksinen blitt erstattet av en nivalent HPV-vaksine. Med bruk av den nivalente HPV-vaksinen og 80 % vaksinedekning hos begge kjønn kan HPV-typer som inngår i vaksinen, utryddes i vaksinerte årskull. Forekomst av livmorhalskreft kan dermed reduseres med 90 % fra 300 tilfeller pr år til 30 tilfeller pr år. Med så lav forekomst av kreft vil det være unødvendig å opprettholde et screeningprogram. ■

KONKLUSJON

HPV er årsak til celleforandringer og kreft. HPV-test er mer sensitiv enn celleprøve og gjør at screeningintervallet kan økes fra tre år til fem år uten at antall tilfeller av livmorhalskreft øker. I Norge vil HPV-test hvert femte år gradvis erstatte celleprøver som screeningmetode for kvinner 34-69 år, mens kvinner 25-33 år skal ta celleprøve hvert tredje år, som tidligere. På sikt kan HPV-vaksine gjøre screening unødvendig.

Interessekonflikter: Sveinung Sørbye er medlem av Nordisk patologipanel som mottar støtte fra MSD.