

Screeningen för cervixcancer kan bli mer effektiv

Många liv kan räddas om också riskpatienter inkluderas



SONIA ANDERSSON, docent, lektor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna, Stockholm
sonia.andersson@ki.se

Cervixcancer är en av de vanligaste tumörtyperna hos kvinnan, och den kan med dagens kunskap förebyggas. Det finns två olika former av cervixcancer: skivepitelcancer och adenokarcinom (körtelcellscancer).

Incidensen av skivepitelcancer har minskat dramatiskt i de länder där populationsbaserad vaginalcytologisk screening har införts. När det gäller adenokarcinom i cervix har däremot inte någon minskad frekvens observerats utan snarare en ökad, främst hos yngre kvinnor.

I Sverige drabbas årligen ca 450 kvinnor, till övervägande del unga, av denna cancer-typ, och 150 dör av sjukdomen.

Det nationella programmet för screening för livmoderhalscancer har pågått sedan 1960-talet och var framgångsrikt under 1970- och 1980-talen, men det ser nu ut att ha nått sin begränsning.

Över 700 000 cellprov tas varje år inom screeningprogrammet omkring 40 000 bedöms som avvikande (ej godartat cellfynd).

Brister i dagens screeningmetod

Den screeningmetod som huvudsakligen används i Sverige i dag kallas Pap smear. Sensitiviteten för att identifiera en riskpatient med den metoden är mindre än 70 procent [1], och specificiteten av det cytologiska fyndet är god endast vid höggradiga förändringar.

Låg specificitet vid lindriga cellförändringar gör att kvinnor kallas till en helt onödigt uppföljning av förändringar som inte har med utveckling till cancer att göra, och bristande sensitivitet gör

att kvinnor med ett äkta cancerförstadium inte kommer till behandling.

Cellprovskontrollens kostnadseffektivitet skulle förbättras med ökat prediktivt värde av en lågradig diagnos, dvs om man bättre kunde särskilja CIN 1 från reaktiva förändringar. Den gynekologiska cellprovskontrollen har svårt att identifiera de få kvinnor som löper risk för att utveckla livmoderhalscancer. Adenokarcinom är svårt att upptäcka med cytologprovet i tidigt skede, och det är således inget tryggt besked för patienten att ett cellprov är normalt.

Dessa omständigheter bidrar således till att cancer utvecklas hos deltagande i screeningen.

Alternativ teknik ökar träffsäkerheten

Alternativa tekniker för cellprovstagningen har utvecklats för att förbättra fixering och preparation av det cytologiska provet. Detta innebär att provtagaren slamar upp sitt material i en fixeringslösning (vätskebaserad cytologi/liquid based cytology, LBC) i stället för att först stryka ut det på ett objektglas, där torkning riskerar att snabbt ändra cellens utseende.

På laboratoriet överför man cellerna till objektglas [2]. Det är endast en mindre del av cellsuspensionen som går åt till preparation.

Tekniken gör det möjligt att öka diagnostikens specificitet genom kompletterande analyser på det resterande materialet, tex påvisande av högrisktyper av humant papillomvirus (HR-HPV) och andra kompletterande undersökningar, utan att kvinnan kallas för ny provtagning (reflextestning). Om de förändrade cellerna inte innehåller något avvikande kan den då onödiga uppföljningen och oron undvikas.

HPV-högrisktyper bakom cervixcancer

Cervixcancer orsakas så gott som alltid av en persisterande infektion med vissa HR-HPV (dvs 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68). Virusets skadar cellens



Foto: Linda Ståmmard, UC/Science Photo Library

Att primärscreena för humant papillomvirus kan vara ett tänkbart alternativ till den cellprovskontroll som görs i dag.

genetiska stabilitet och är närvarande under hela karcinogenesen.

Prevalensen av HPV i åldersgruppen 16–25 år är i Sverige 20–30 procent, och fynd av HPV-DNA i denna åldersgrupp kan inte särskilt väl identifiera kvinnor med CIN (låg specificitet) [3]. Hos kvinnor över 30 år sjunker emellertid prevalensen av infektioner ner mot 7–15 procent samtidigt som frekvensen dysplasier ökar. Ett negativt HPV-test kan i

Sammanfattat

Hälsokontroller med cellprovtagning har minskat förekomsten av livmoderhalscancer. Fortfarande drabbas dock många kvinnor.

Genom att öka precisionen i diagnostiken – som komplement till vaginalcytologisk screening – borde riskgruppen för livmoderhalscancer bättre kunna identifieras.

Att kartlägga tidiga förändringar kan öka chansen att i tidigt skede finna kvinnor med risk för livmoderhalscancer.

Kvinnor med lindriga cellförändringar skulle därmed inte behöva genomgå utredning och behandling, och inte heller kallas till upprepade kontroller med täta intervall som i dag.

denna åldersgrupp få ett relativt högt prediktivt värde.

HPV-test för uppföljning av behandling
En svensk studie visade att det fanns HPV 16 och 18 i normala cytologiska prov 14 år innan diagnosen adenokarcinom ställdes, vilket talar sitt tydliga språk. HPV-testet har väsentligt högre träffsäkerhet för att upptäcka adenokarcinom [4].

HPV-test är betydelsefullt när resultatet av en genomgången behandling ska följas upp. En infektion med HR-HPV som kan påvisas vid första kontrollen efter (behandlingen) konisering talar för att förändringen inte kunnat avlägsnas radikalt, oavsett vad den histologiska radikalitetsbedömningen påvisat. Just dessa kvinnor löper stor risk att recidivera under den närmaste 10-årsperioden.

Fördelar med reflexscreening

Hur ser då den framtida utvecklingen ut, inte minst i relation till en begynnande vaccinationsverksamhet? I dag är detektion av HPV ett led i screeningen, och det är inte kontroversiellt längre.

När den cytologiska provtagningen sker med vätskebaserad cytologi ger detta särskilda möjligheter att kombinera information från cytologiska och virologiska undersökningar. HPV-testet kan då utföras på samma prov som innehållit de lindrigt förändrade cellerna, dvs reflexscreening [5].

Utfallet av HPV-analysen kan utgöra ett värdefullt komplement till den cytologiska undersökningen, och proceduren blir på detta sätt mer inriktad på att öka utlåtandets prediktiva värde. Genom att båda undersökningarna görs på samma material undgår man både den ökning av provtagningsfel och de ökade kostnader som följer med upprepad provtagning.

I Stockholm är reflexscreening på vätskebaserad cytologi introducerad sedan januari 2010. Detta innebär att alla cytologiska prov görs med vätskebase-

rad cytologi, och bara lindriga cellförändringar analyseras med HPV-test. Endast kvinnor som är positiva för HR-HPV kallas för utredning med kolposkopi och riktade biopsier.

Primärscreening för HPV och vaccin

Primärscreening för HPV – där ett positivt HPV-test skulle kunna följas upp med ett nytt HPV-test inom 6 månader och enbart persisterande infektioner gå vidare till cytologisk utredning – är således ett tänkbart alternativ till dagens cellprovskontroll.

Cytologi fungerar sämre hos äldre kvinnor, och screening med cytologi hos kvinnor över 60 års ålder har ingen bevisad effekt. En stor andel av cervixcancerarna uppträder i denna åldersgrupp, där således ingen screening erbjuds. I dessa fall borde testning för HPV kunna erbjudas.

Socialstyrelsen förordade redan hösten 2008 införande av HPV-vaccination av flickor mellan 10 och 12 års ålder. Vaccination mot HPV är ett nytt effektivt verktyg, som kommer att utgöra första steget i den kedja av åtgärder som ingår i prevention av livmoderhalscancer.

För första gången ges därmed möjlighet till effektiv primärprevention av livmoderhalscancer, men vaccinet kommer inte att skydda mot alla virustyper. Desto viktigare är det att fånga upp kvinnor som löper risk för utveckling av cervixcancer genom att finna tidiga markörer för snabb och inriktad prevention.

Screeningen måste utvecklas

Screeningprogrammet måste kontinuerligt utvecklas. Sensitiviteten och specificiteten ska vara hög, och programmet ska vara enkelt att standardisera, kostnadseffektivt och accepterat av populationen.

Riskgruppen för utveckling av cervixcancer ska bättre kunna identifieras genom ökad specificitet i den molekylärvirologiska diagnostiken, som komplement till vaginalcytologisk screening.

Kvinnor med lindriga cellförändringar skulle inte behöva genomgå utredning och behandling och inte heller behöva kallas till upprepad provtagning med täta intervall, vilket kan antas minska cellprovskontrollens skyddande effekt.

Det är viktigt att kunna erbjuda en alternativ analys till de kvinnor som inte deltar i screeningen, eftersom de är den största riskgruppen för utveckling av livmoderhalscancer. Att kunna ge ett bättre skydd mot cervixcancer högre upp i åldrarna med olika alternativa provtagningsmetoder är önskvärt.

Ekonomiska utvärderingar av vilka metoder som är mest kliniskt effektiva och kostnadseffektiva för olika patientgrupper måste ligga till grund för ett politiskt beslut. Genom att inkludera dessa riskpatienter i screeningen kan värden rädda många liv.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Scott DR, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Cuzick J, et al. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer*. 2002;96(1):14-20
2. Negri G, Menia E, Egarter-Vigl E, Vittadello F, Mian C. ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears. *Cancer*. 2003;99(6):342-5.
3. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, van den Brule AJ, Hansson BG, Meijer CJ, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol*. 2002;66(4):535-41.
4. Dahlström LA, Ylitalo N, Sundström K, Palmgren J, Ploner A, Eloranta S, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2010;127(8):1923-30.
5. Fröberg M, Johansson B, Hjerpe A, Andersson S. The possible introduction of HPV genotyping as a »reflex« test in cases of minor cytological abnormalities in the Swedish gynaecological screening program. *Br J Cancer*. 2008;99(4):563-8.