

Human papillomvirus-test vid primär screening för cellförändringar på livmoderhalsen

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-10-05
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Årligen tas cirka 800 000 cellprover i syfte att upptäcka förstadier till livmoderhalscancer (cervixcancer). Dessa prover tas i och utanför organiserade screeningprogram och benämns primärscreening. Därutöver tas ett stort antal prover på andra indikationer – exempelvis som led i utredning av påvisade cellförändringar. Vissa typer av humant papillomvirus (HPV), så kallade högrisk eller onkogen HPV, anses vara den bakomliggande orsaken till den vanligaste formen av cancer (skivepitelcancer) i livmoderhalsen. Ett test är framtaget för att mäta förekomst av HPV som kan användas som tillägg till cytologprovet eller ersätta detta som screeningmetod.

Patientnytta: HPV-testets egenskaper (sensitivitet och specificitet) har studerats i flera undersökningar. Den långa latenstiden från HPV-infektion tills dess att cancer eller förstadier till cancer uppstår, gör det besvärligt att utvärdera patientnyttan av HPV-testet. Det pågår flera utvärderingar av metoden i Sverige och andra länder men det kommer att dröja flera år innan resultat från dessa finns tillgängliga.

Kunskapsläge: Det finns idag ringa* vetenskaplig dokumentation som visar effekten av att införa HPV test som screeningmetod med avseende på minskad morbiditet och mortalitet. Det finns ringa* dokumentation om kostnadseffektivitet. Inte heller finns det något vetenskapligt underlag som visar hur screeningprogram med tillägg av HPV test skall genomföras på bästa sätt – vid vilka åldrar och med vilka intervall. Ytterligare utvärderingar med modellförsök liksom randomiserade kontrollerade studier med slutmål minskad cancerincidens och ökad överlevnad behövs innan metoden kan bli aktuell att införas i rutin.

Screening med HPV-test bör därför tills vidare endast ske inom ramen för vetenskapliga försök. Sådana bör också omfatta psykologiska och ekonomiska konsekvenser. Det är angeläget att personer som ingår i sådana försök informeras på ett adekvat sätt om bristen på kunskap om metodens nytta och om andra konsekvenser.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Idag upptäcks livmoderhalscancer och dess förstadier med hjälp av cytologisk analys av cellprov. Varje år diagnostiseras cirka 500 nya fall med invasiv livmoderhalscancer i Sverige varav mindre än hälften upptäcks inom organiserade screeningprogram så kallad primärscreening. Omkring 150 kvinnor avlider årligen med denna sjukdom som underliggande dödsorsak. Skivepitelcancer, som utgör cirka 80 procent av fallen, kan förebyggas genom att dess långvariga förstadier i form av cellförändringar kan påvisas och med en liten insats behandlas framgångsrikt. Risken är ringa för försämrade framtida fruktsamhet vid sådan tidig behandling. Behandling för invasiv cancer däremot innebär ett stympande kirurgiskt ingrepp, ibland i kombination med strålbehandling, sjukhusvård och längre sjukskrivning.

Cirka 30–40 procent av de närmare 1 miljon cellprover som tas årligen sker inom de organiserade screeningprogrammen [1]. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer bör cellprovstagning inom den organiserade screeningen ske mellan 23 och 60 års ålder, vart tredje år till 50 års ålder och därefter vart femte år.

Omkring 4 procent av alla prover uppvisar någon form av avvikelse [1]. Det innebär att cirka 40 000 kvinnor blir föremål för fortsatt utredning och eventuell behandling. Omkring 3 000 får diagnosen "carcinoma in situ" /svår dysplasi vilket är den mest uttalade formen av höggradig cellförändring. Cirka 25 000 av alla tagna cellprov uppvisar låggradiga förändringar med oviss innebörd. Det föreligger en stor variation över landet beträffande andelen avvikande cellprov delvis orsakade av olika nomenklatur vid de cytologiska laboratorierna. En stor andel av de resurskrävande och oroande utredningar som görs för att utesluta ett äkta förstadium till cancer, görs i onödan.

Vissa typer av humant papillomvirus (HPV), så kallade högrisk eller onkogen HPV, anses vara den bakomliggande orsaken till skivepitelcancer i livmoderhalsen. I studier har virus påvisats i vävnaderna flera år innan cancer utvecklats. Förekomst av högrisk HPV hos kvinnor över 30–35 år kan, även utan att cellförändringar kunnat påvisas cytologiskt, ändå tyda på att cellförändringar föreligger eller kommer att utvecklas. Det finns också vetenskapliga studier som visar att få av de kvinnor som har låggradiga cellförändringar utan onkogen HPV utvecklar cancer och därför inte borde behöva utredas [2]. Frågan har därför väckts huruvida screening med HPV-test skulle kunna förbättra resultaten i den organiserade screeningverksamheten för livmoderhalscancer.

HPV kan inte odlas utan virus påvisas i direkttest. I dagsläget är två varianter av den så kallade PCR-metoden (polymerase chain reaction) samt en så kallad hybrid capture (HC II) möjliga testmetoder vid screening för cellförändringar på livmoderhalsen. Den senare metoden finns kommersiellt tillgänglig. Sensitivitet och specificitet hos testerna visavi cytologisk diagnostik beror, förutom på testet i sig, också på i vilka åldersgrupper testen utförs.

Målgrupp

Genitalt HPV överförs sexuellt och förekommer hos mellan 3–20 procent av den kvinnliga befolkningen. Den är vanligast i 20–24 års ålder och minskar successivt fram till 45 års ålder. Infektionen är ofta övergående med en genomsnittlig varaktighet på 6–12 månader och innebär då ingen risk för cancerutveckling. Det är enbart de 10–20 procent av infektionerna med högrisk-HPV som blir mer långdragna (persisterande) som utgör en cancerrisk. Emellertid är specificiteten för framtida cancerutveckling låg när HPV-test utförs på kvinnor med övergående HPV infektioner, som kan förkomma hos upp till 20 procent i sexuellt aktiva unga (under 25 år) populationer. Problemet med falskt positiva testresultat minskar om HPV-test utförs först efter 30 års ålder. Därför tycks kvinnor över 30–35 år vara en lämplig målgrupp för HPV-test inom ramen för organiserad screening [2].

Relation till andra metoder

HPV-testet kan komma att fungera både som substitut och komplement till konventionella cytologiska metoder. HPV-testet har högre sensitivitet för upptäckt av höggradiga cellförändringar och cancer än konventionell cytologi. I studier från senare år, med varierande åldersgrupper, rapporteras en sensitivitet mellan 90 och 97 procent och specificitet på 86–95 procent för att diagnostisera höggradiga cellförändringar med enbart HPV-test, jämfört med 75–79 procent respektive 97–99 procent när enbart cytologisk metodik används [2]. Kombinationen cytologi/HPV-test kan öka specificiteten.

Patientnytta

Latenstiden från HPV-infektion till utveckling av höggradig dysplasi/cancer är lång (mer än 10 år). Det krävs därför en lång observationstid för att avgöra nyttan med HPV-test. Sådana observationsstudier saknas idag. Uppskattningar av patientnyttan kan därför endast göras med hjälp av modellberäkningar.

Med hjälp av en modell från Storbritannien har olika screeningstrategier för kvinnor i åldrarna 20–65 år analyserats. I modellen, som delvis är baserad på antaganden och uppskattningar, utgår man från en livstidsrisk för kvinnor att dö i cervixcancer på 10,9 per 1 000 kvinnor [2]. Vid screening med enbart cytologi vart femte år skulle 7,0 dödsfall per 1 000 kvinnor kunna undvikas (motsvarande 168 vunna levnadsår). Med screening vart tredje år skulle livstidsmortaliteten minska med 8,3 per 1 000 kvinnor (205 vunna levnadsår). Vid kombination av cytologi- och HPV-test vart tredje år och antaganden om gynnsamma förutsättningar skulle mortaliteten minska med 9,6 (233 vunna levnadsår), respektive 9,0 (219 vunna levnadsår) per 1 000 kvinnor med screening vart femte år. Vid screening vart tredje år leder ett tillägg av HPV-test till att man vinner 28 år per 1 000 kvinnor jämfört med screening med bara cytologiprov.

Komplikationer och biverkningar

HPV-testet i sig medför inga biverkningar eller risker för skada. Analysen kan göras på samma prov som det som idag tas för cytologisk analys. Däremot kommer testets höga sensitivitet för HPV att innebära att virusinfektioner av övergående natur påvisas, dvs man kommer att göra ett antal fynd som inte är av medicinskt värde men som skapar oro hos både patient och vårdgivare. Man kan också finna kvinnor med persisterande HPV-infektioner som saknar egentliga cellförändringar (dysplasi). HPV-infektionen kan exempelvis förebåda körtelcancer (adenocarcinom) som saknar väldefinierade förstadier. Det finns idag inga utvärderade strategier för att handlägga dessa fall, vilket måste vara ett villkor för att använda HPV-test som screening. Trots testets höga sensitivitet kan det inte uteslutas att enstaka fall med HPV, som senare kan leda till cancer, missas.

Kostnader och kostnadseffektivitet

En mycket grov uppskattning av de ekonomiska konsekvenserna av HPV-test tyder på måttliga kostnadsökningar. Det saknas dock vetenskapliga studier av kostnadseffektiviteten.

Kostnaden för ett HPV-test vid stora provvolymen är inte känd. Enstaka prov med PCR-metoden kostar 120 kronor, och HC II-metoden 270 kronor. Vid stora provvolymen torde kostnaderna kunna minska, speciellt om automation av metoden är möjlig som vid HC II. Om HPV-test till en styckkostnad av cirka 100 kronor skulle införas som ett komplement vid all organiserad screening skulle det innebära en total kostnad för själva HPV-testen i storleksordningen 30–40 miljoner kronor per år. Denna kostnad är inte liktydlig med merkostnaden för screeningsprogrammet. Den totala effekten på kostnaderna är svår att överblicka i dagsläget. Möjligheten att upptäcka och behandla höggradiga cellförändringar innan cancerutveckling skett, liksom att onödiga utredningar kan undvikas och att provtagning kan göras med längre intervall, ger lägre kostnader. Samtidigt leder ett ökat antal falskt positiva prover till ökade kostnader.

I modellanalysen från Storbritannien beräknades kostnaden för screening med enbart cytologprov vart femte år till 364 000 kronor per 1 000 kvinnor i åldrarna 20–65 år [2]. I beräkningarna togs hänsyn till att det till följd av screeningsprogrammet blir färre fall av avancerad cancer, vilket minskar kostnaden i sjukvården. Nettokostnaden per vunnet levnadsår beräknades till 2 170 kronor. Tillägg av HPV-test vart femte år beräknades ge en nettokostnad per vunnet levnadsår på 5 880 kronor. Screening med cytologi- och HPV-test vart tredje år beräknades kosta 12 600 kronor per vunnet levnadsår. En utbyggnad från screening vart femte år med enbart cytologitest till cytologi- och HPV-test vart tredje år beräknades innebära 65 vunna levnadsår per 1 000 kvinnor till en kostnad av 2 576 000 kronor eller cirka 40 000 kronor per vunnet levnadsår [2]. Det skall påpekas att denna beräkning är baseras på förhållanden i Storbritannien och på osäkra data. Kostnaderna för att ytterligare minska dödligheten i livmoderhalscancer i Sverige förmodas bli högre.

Sjukvårdens struktur och organisation

Virologiska laboratorier som kan utföra HPV-test finns idag i Umeå, Malmö och i Stockholm vid Huddinge sjukhus, Karolinska sjukhuset och Smittskyddsinstitutet. Motsvarande kompetens finns även på Avdelningen för patologi och cytologi i Uppsala. HC II-testet som är enklare att utföra, kommersiellt tillgängligt men dyrare, torde kunna göras av laboratorierna ovan men också av samtliga övriga cytologiska laboratorier i landet. Fördelen med de senare vore att HPV-analysen då skulle ske närmare provtagaren och på samma ställe som de cytologiska analyserna.

Etiska aspekter

De pågående organiserade screeningsprogrammen har ett varierande stort bortfall, dvs att kvinnor uteblir från screening trots upprepade kallelser. Det har tidigare bedömts att den viktigaste insatsen för att ytterligare minska morbiditet och mortalitet i livmoderhalscancer vore att öka deltagandet i screeningsprogrammet. Är det då etiskt acceptabelt att lägga resurser på att med HPV-test förbättra diagnostiken för dem som redan deltar i stället för att med olika medel, information, marknadsföring, tillgänglighet mm, söka öka deltagandet bland dem som uteblir?

Diagnostisering av HPV kan innebära negativa effekter eftersom:

- Virusinfektionen inte kan behandlas utan enbart dess eventuella följder
- Det påvisar en sexuellt överförd smitta, som kan väcka känslor av skam och skuld och där inte heller behandling av partnern är möjlig. Virusförekomst indikerar en framtida risk vars storlek för den enskilde inte helt kan bedömas idag.

Detta ska vägas mot möjliga positiva effekter som:

- Effekter av att tydligare informera om sambandet mellan sexualitet, HPV och livmoderhalscancer
- Möjligheten att påvisa virusinfektion som i sig ökar den relativa risken för cancer på livmoderhalsen 16,4 gånger.

Utbredning i Sverige

HPV-test används inte som rutin inom primär screening i Sverige. I Uppsala län har man vid Avdelningen för Patologi och Cytologi vid Akademiska sjukhuset sedan 10 år tillbaka utfört HPV-test på vävnadsprov taget i samband med utredning av cellförändringar. Om inga onkogen virus påvisas i normalt vävnadsprov friskförklaras patienten. I övrigt pågår ingen rutinemässig HPV-testning i landet.

Pågående forskning

Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (Arbets- och Referensgrupp för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll, HARG) genomför via enkäter en sammanställning och utvärdering av de nuvarande screeningprogrammen i landet.

I Sverige pågår sedan 1997 en multicenterstudie av HPV-test med 10 000 kvinnor mellan 32 och 38 år som kallas till primärscreening. Hälften randomiseras till HPV-analys som tillägg till cytologisk analys. Kvinnor med högrisk HPV följs årligen tills viruset försvunnit. Kolposkopi och vävnadsprov kontrolleras vid kvarstående infektion för att diagnostisera behandlingskrävande sjukdom. Målet är att besvara frågan om systematisk HPV-testning inom ramen för en organiserad screening är av värde för det cancerförebyggande arbetet eller ej. Studien möjliggör även storskalig analys av förekomsten av HPV-infektioner i befolkningen och deras associerade risk för utveckling av höggradiga cellförändringar. Studien beräknas vara klar inom de närmaste åren.

En studie med HPV-test i samband med uppföljning av låggradiga cellförändringar har påbörjats i Uppsala. Syftet är att klargöra om kvinnor som saknar högrisk HPV kan avstå från vidare utredning och stanna kvar i screeningprogrammet.

I Finland planeras en studie med HPV-test i organiserad screening i vilken 100 000 kvinnor beräknas ingå. Slutmål i studien är minskning av invasiv cancer. I Storbritannien pågår en studie av 12 000 kvinnor i primär screening. Slutmålet är att belysa om diagnostik av höggradiga cellförändringar förbättras och att

klarlägga prevalensen av persisterande HPV. I Nederländerna pågår en förberedande studie inkluderande 44 000 kvinnor av HPV-test i organiserad screening med minskning av höggradiga cellförändringar som slutpunkt.

Sakkunnig

Elisabeth Persson, Docent, Kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Diskussioner har förts med

Professor Joakim Dillner, Karolinska Institutet, Stockholm.

Professor Eva Rylander, Danderyds sjukhus, Stockholm.

Docent Erik Wilander, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Överläkare Bengt Andrae, Länssjukhuset Gävle-Sandviken, tillika ordförande i Arbets- och Referensgruppen för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll

Granskare

Björn Strander, överläkare, samordningsansvarig för Gynekologisk Cellprovskontroll, Västra Götalandsregionen, tillika sekreterare i HARG.

Referenser

1. Gynekologisk cellprovskontroll. Förslag till screeningprogram. SoS-rapport, 1998:15, Socialstyrelsen
2. Cuzik J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A et al. A systemic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess 1999; 3(14).

Andra aktuella publikationer

3. Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M, Hagmar B. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:221-6.
4. Clavel C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Loernzato M et al. Hybrid Capture II-based papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. Br J Cancer 1999; 80: 1306-11.
5. Cuzic J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I et al. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer 1999;81:554-8.
6. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ et al. Identifying Women With Cervical Neoplasia. Using Human Papillomavirus DNA Testing for Equivocal Papanicolaou Results. JAMA 1999; 281: 1605-10.
7. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999; 354: 20-5.
8. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Xavier Bosch F, Kummer JA, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-9.
9. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G et al Type-Specific Persistence of Human Papillomavirus DNA before the Development of Invasive Cervical Cancer. NEJM 1999; 341: 1633-38.
10. Att förebygga cervixcancer samt vaginal och vulvacancer. Riktlinjer för diagnos, behandling och kontroll av intraepitelial neoplasia och papillomvirusinfektioner i cervix, vagina och vulva. ARG-rapport 34:1997.