

Mötesanteckningar från Årsmöte, Nationellt Nätverk för HPV-baserad Screening.

Umeå den 15/5 2014.

Det 5:e Årsmötet för det Nationella Nätverket för HPV-baserad Screening hölls 2014 i Umeå. Värd var Laboratoriemedicin vid Norrlands Universitetssjukhus. Mötet lockade 75 deltagare från hela landet. Nätverket engagerar personer från hela landet som är aktivt engagerade i forskning, utveckling och klinisk användning av HPV för bättre cancerprevention.

Jens Boman, verksamhetschef vid Laboratoriemedicin vid Norrlands Universitetssjukhus, hälsade välkommen. Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi vid Karolinska Institutet, var moderator.

Pär Sparen, professor i epidemiologi vid Karolinska Institutet, presenterade dataanalysen från den nationella årsrapporten från det Nationella Kvalitetsregistret för Cervixcancerprevention (NKCx) för 2013. Ett stort antal kvalitetsparametrar följs upp av registret. Täckningsgrad för cervixcancerscreeningen (hur stor andel av befolkningen som deltar i screeningen enligt rekommendation) per landsting är det viktigaste kvalitetsmättet. För riket som helhet deltar 80% av kvinnorna. Femton landsting har täckningsgrader på minst lika med den Europeiska målsättningen om 85% täckningsgrad. Endast 2 landsting (Uppsala och Kronoberg) har täckningsgrader under 75%. Majoriteten av cellproverna i landet (69%) tas inom den organiserade screeningen. Andelen organiserade prov varierar mellan 51%-77% mellan olika landsting. Under 2013 har det totala antalet tagna prover sjunkit men det är samma täckningsgrad, vilket tyder på en minskad överprovtagning. Detta har troligen samband med att den opportunistiska testningen har minskat och att allt fler cellprover tas inom den organiserade screeningen. Deltagande efter kallelse mäts efter 3 mån respektive efter 1 år. Detta är det kvalitetsmått där en effekt fortast kan ses om man gör förbättringar, t.ex för ökad tillgänglighet. Vissa cytologiska diagnoser ökar kraftigt över tid, i synnerhet ASCUS och CIN 1. Ökningen verkar inte kunna förklaras av övergång till vätskebaserad cytologi, utan beror troligen på en ökad förekomst av HPV i befolkningen. Diagnoser som man rekommenderar ej längre skall användas ("Atypi i celler av oklart ursprung" samt "Nedsatt bedömlighet") minskar kraftigt. En viktig kvalitetsindikator som registret rapporterar är om cellprov med CIN2+ följs upp med vävnadsprov (någonstans i landet). Här finns betydande skillnader mellan olika landsting. Många landsting följer inte den nationella nomenklaturen för cytologiska diagnoser, vilket är ett stort problem. Till vilken grad man följer den nationella nomenklaturen är numera också ett kvalitetsmått.

Pär Sparen rapporterade också status avseende HPV vaccination i Sverige. Andelen vaccinerade flickor födda 93-98 är >80% inom vaccinationsprogrammet. I SVEVAC och Socialstyrelsens vaccinationsregister finns nu 2,2 miljoner vaccinationer registrerade. Analys av det tidigare icke-organiserade programmet visade att vaccinet i första hand togs av flickor vars föräldrar hade hög utbildningsnivå (15 gånger vanligare). Mammans utbildningsnivå hade större effekt än pappans.

Carina Eklund, forskningskoordinator vid Center för Cervixcancerprevention, Karolinska Universitetslaboratoriet, beskrev bakgrund och resultat från de internationella paneler för färdighetstestning som man årligen utfärdar. Initiativet kommer från Global HPV Labnet, ett globalt

nätverk för HPV-laboratorier med representation i hela världen. Det huvudsakliga syftet med nätverket är att underlätta införandet av validerade, standardiserade laboriemetoder, utveckla kvalitetssäkring och bevaka HPV spridning och utbredning globalt. Med externa paneler kvalitetssäkras man inte endast olika HPV-tester utan den färdiga produkt som laboriet levererar (dvs en kombination av testets prestanda och laboratoriets färdighet). Mer än 100 laborier i alla de sex olika WHO regionerna deltar, varav 53 laborier inom EU. De årliga rapporterna med resultaten finns på www.hpvcenter.se. En tydlig effekt av programmet är att de laborier som deltar har ökad sin kvalitet över tid.

Ulf Gyllensten, professor i genetik vid Uppsala Universitet, beskrev nya sekvenseringsteknologier och deras användning inom infektionsbiologi. Sci Life är en nationell infrastruktur som tillhandahåller storskalig sekvensering. Sci Life är ett gemensamt uppdrag för KI, KTH, SU och Uppsala Universitet. Exempel på användningsområden finns inom bakteriologi och virologi. På 2 dagar kan t ex helgenomssekvensering av okända multiresistenta bakterier ske för relativt låg kostnad (4000 SEK) och behandlande läkare kan på så sätt få ett snabbt svar. Vid sekvensering av cervixprov från 20 HIV-smittade kvinnor hittades dubbelt så många HPV-typer som vid konventionell diagnostisk (Linear Array). Flera varianter av HPV 58 kunde identifieras och 2 helt nya HPV typer hittades. Multipla infektioner i vaginalfloran kunde identifieras. Ökad kunskap om bakgrundsfloran kan få betydelse för vår kunskap om olika HPV infektioners betydelse.

Överläkare **Bengt Andre**, Gävle, beskrev behovet av screening efter 60 års ålder. Inom NKCx strategiska verksamhetsplan (ACCES) har man genomfört en Nationell Audit som visat att 30% av alla cancerfall drabbat kvinnor >65 års ålder. Screeningprogrammet har inte bjudit in kvinnor efter 60. Kan man kompensera för tidigare bristfällig screening genom att lägga till ett prov? 30 fall per år skulle kunna förbyggas på detta sätt. Screening bör inte stoppas förrän man har tagit ett normalt prov vid **minst** 60 års ålder. En nationell rekommendation om detta har tagits av Regionala CancerCentra i samverkan. Bengt planerar också ett uppsökande pilotprojekt riktat till de kvinnor >60 års ålder som inte haft ett normalt cellprov vid minst 60 års ålder.

Ola Forslund, mikrobiolog vid Klinisk mikrobiologi, Labmedicin Skåne beskrev Skånes organisation för sekundär screening med HPV som sker med PCR och typning med Luminex för 39 HPV-typer. Skåne utför sekundär screening både vid ASCUS, CIN1, körtelcellsatypi och atypi i celler av oklart ursprung. Man har också infört HPV-DNA test av äldre kvinnor (mellan 60-65) med normal cytologi innan de går ur programmet. Ett HPV test (Aptima) riktat mot E6/E7 mRNA som detekterar 14 HR typer har nyligen introducerats i Skåne. Aptima testet är CE märkt för sekundärscreening. Av 79 äldre kvinnor som testats positiva för HR-HPV DNA och också testats med Aptima så var endast 35% HPV mRNA positiva i Aptima. En liten andel av kvinnorna hade hittills följts upp avseende HPV persistens; tendens att kvinnor med persisterande HPV DNA hade högre andel HPV-mRNA positiva prov vid baslinjen jämfört med dem med utläkt HPV infektion. Fortsatt uppföljning med årligt HPV DNA test av HR-HPV DNA positiva äldre kvinnor (mellan 60-65) i screeningprogrammet kommer utföras.

Jiangrong Wang, doktorand vid Medicinsk Epidemiologi vid Karolinska Institutet har studerat risken för invasiv cervix cancer efter körtelcellsatypi 1969-2011 med hjälp av Nationella kvalitetsregistret. Cancerrisken var mycket hög, i vissa analyser till och med högre än för CIN2+. Det är uppenbart att det behövs nya nationella, evidensbaserade riktlinjer på hur körtelcellsatypier bör handläggas och Jiangrong analyserar för närvarande effekten av olika möjliga handläggningar.

Sonia Andersson, professor i gynekologi vid Karolinska Universitetssjukhuset beskrev sina studier om adenocarcinom i cervix. Adenomcarcinoma in situ (AIS) är en relativt ovanlig diagnos. 32 kvinnor med histologiskt konfirmerad AIS identifierades med hjälp av NKCx. Cytologi resultat fanns från 28 kvinnor och HPV resultat från 22 varav 95% var HR-HPV positiva. HPV 18/45 återfanns i 77% (n=17) följt av HPV 16 i 27% (n=6). Multipla infektioner var vanligare hos yngre kvinnor jämfört med äldre (>38). CIN2+ var relativt vanligt i direkt anslutning till AIS. Av 32 kvinnor med AIS hade 25 kvinnor också CIN2+ (79%).

Ellinor Östensson, doktorand inom hälsoekonomi vid Karolinska Institutet, har studerat kostnader för cervixcancer-screeningen från kvinnans perspektiv. En genomsnittlig kostnad för ett besök för deltagande i screeningprogrammet från ett samhällsperspektiv är 1510 kr. Till screeningbesöket reser 85% från hemmet och 12% från arbetet. 40% promenerar/cyklar, 30% åker buss och 30% med bil. En genomsnittlig transporttid till besöket samt väntetid för provtagning och själva provtagningen är 1 timma och 10 min. 53% tar ledigt från arbetet (2,5 tim), 12% sällskap tar sällskap av annan person, 3% ordnade barnvakt. Totalt kostar produktionsbortfallet 160 miljoner SEK /år. I en studie om kunskap om HPV vaccination så kände 70% inte till att man behöver fortsätta med screening efter vaccination.

Maria Persson, med dr och läkare vid Kvinnokliniken, Danderyds sjukhus beskrev långtidsrisk för utveckling av CIN2+ vid ASCUS och LSIL i relation till ålder, HPV-status och HPV-typ. 326 kvinnor med ASCUS eller LSIL som identifierats via NKCx inom organiserad screening i Stockholm följdes under en medel-uppföljningstid på 3,8 år. Kvinnor med ASCUS och LSIL reflex HPV-testades med Linear Array. 28,3 % utvecklade CIN2+ inom 7 år. Fler kvinnor med LSIL jämfört med ASCUS utvecklade CIN2+. HPV högrisk positiva kvinnor, oberoende av ASUCS eller LSIL cytologi, utvecklade CIN2+ i större utsträckning än HPV negativa kvinnor. Kvinnor med ASCUS LSIL som var HPV negativa hade mycket liten risk att utveckla förstadiet till cervixcancer varför dessa kvinnor skulle kunna återgå till det ordinarie screening programmet utan ytterligare uppföljning. HPV 16 och 18-positiva kvinnor hade högre risk jämfört med dem som bar på andra HPV typer varför intensifierad uppföljning av kvinnor med HPV16/18 kan övervägas.

Gudrun Broberg, barnmorska och doktorand vid Sahlgrenska Akademin, beskrev projektet "Rödrock" som är en randomiserad kontrollerad studie av metoder för att öka deltagande i organiserad cellprovtagning. Av nästan 400000 kvinnor bosatta i VG-regionen 30-62 år så hade 7% inget registrerat cellprov på mer än 6 år. Av dessa valdes slumpmässigt 3 grupper som antingen 1) blev uppringda per telefon, 2) fick HPV test med självprovtagning eller 3) utgjorde kontrollgrupp. Telefonkontakt ökade deltagandet hos kvinnor som inte deltagit i cellprovkontrollen. Ökat deltagande kunde också visas med erbjudandet om HPV-test med självprovtagning.

Lena Dillner, områdeschef vid Klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetslaboratoriet beskrev en metaanalys av HPV-test med självprovtagning samt bakgrund och budskap i 2014 års European Code Against Cancer (ECAC). Under 2014 kommer EUs riktlinjer om HPV testning att publiceras. Sammanfattningsvis rekommenderas HPV testning som förstahandsmetod i primär screening inom organiserade program. HPV bör ha startat från 35 års ålder men inte före 30. För kvinnor som ej kan nås med vanlig provtagning kan HPV-självprovtagning vara ett alternativ. Klinisk säkerhet för HPV-självprovtagning har dock ej varit tillräckligt känd varför en metaanalys av tillgänglig litteratur genomförts (Lancet Oncology 2014 Feb;15(2):172-83). Inklusionskriterier var att självprovtagning prov

skulle jämföras med prov taget av kliniker och att HPV test utförts på både självprovtaget och på klinikprovtaget prov. CIN2+ skulle verifierats med kolposkopi/biopsi. Vid litteraturgenomgång återfanns 36 publicerade artiklar (sammanlagt hade 154 556 kvinnor studerats) som motsvarade inklusionskriterierna. De flesta studierna var gjorda med HPV-testet Hybrid Capture 2. Studier där man använt PCR baserade HPV test hade bättre sensitivitet och då var självprovtagna och klinikprovtagna prov likvärdiga. En konklusion från metaanalysen är att självprovtagning för HPV test är acceptabelt inom organiserade program där man kan ha hög kvalitetskontroll och använder känsliga HPV tester.

Vid WHO/IARC bedrivs också arbetet med European Code Against Cancer (ECAC) som är evidensbaserade råd till Europas befolkning om hur man förebygger cancer. Senaste versionen av ECAC kom 2008 och under 2014 kommer en uppdatering av råden. Förutom råd om att inte röka, undvika övervikt, motionera, födointag, alkohol, sola lagom och undvika exponering för kända cancerframkallande ämnen finns också råd om att delta i allmänna hälsokontrollprogram (dvs screening)- och vaccinationsprogram. En särskild litteraturgrupp söker igenom alla publicerade vetenskapliga artiklar som sedan sammanställs och evidensgraderas för att resultera i evidensbaserade och lättbegripliga råd "Vad varje EU-medborgare bör veta om hur man förebygger cancer". När det gäller screening finns råd om att delta i organiserad colorektal-, bröst- och cervixcancerscreening.

Sven Törnberg, överläkare och verksamhetsutvecklare vid RCC Stockholm/Gotland beskrev Socialstyrelsens nya riktlinjer för screening. Tidigare fanns sk Allmänna råd som var en del av SoS författningssamling, men dessa är nu avskaffade. De nya riktlinjerna för evidensbaserad utvärdering av screening kommer att gälla både nya screeningprogram och byte av screeningmetod/test i befintliga program och riktlinjerna kommer att bli bindande för landstingen. Sven beskrev de olika bedömningskriterierna. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem med känt naturförlopp med en symtomfri fas som går att upptäcka. Det ska finnas en lämplig testmetod och åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt. Screeningprogrammet ska minska dödlighet eller sjuklighet i tillståndet. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population och åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepterade. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet och programmets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv och information om deltagande ska ha värderats. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt program ska ha klarlagts och resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats. Slutligen ska det finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter. Se www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram. För EU finns sedan förut riktlinjer för cancer screening (2008) som omfattar råd vad gäller organisation, val av screening test, kvalitetskontroll, kommunikation etc. Under 2014 kommer EU att publicera riktlinjer om HPV-baserad screening.

Bengt André beskrev hur screening för cervixcancer utvärderas i Sverige utifrån Socialstyrelsens process för bedömning av screeningprogram. Ett regeringsuppdrag från dec 2013 avseende cervixcancer ska genomföras i samråd med de sex regionala cancercentra (RCC), SKL samt företrädare för huvudmän, profession och cancerpatienter. Socialstyrelsen ska lämna en rapport senast 31/12 2014. En sakkunniggrupp ska bildas med ca 15 personer med representation av berörda professioner. Nomineringar ska ske från RCC och tillsättning pågår.

Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi vid Karolinska Institutet, sammanfattade det aktuella evidensläget och pågående implementering av HPV-baserad screening. Ett negativt HPV-test skyddar mot cervixcancer ungefär dubbelt så länge som ett normalt cytologiprov och det är därför möjligt att förlänga intervallen mellan varje screening, till cirka 5 år. Cytologisk analys av HPV-negativa prover ger inte mätbart ytterligare skydd. Med "primär HPV-baserad screening" avses i EU-riktlinjerna den process där man först utför HPV-test på alla prov och sedan utför cytologi bara på de HPV-positiva proven. För de kvinnor vars prov varit positivt för HPV men negativt i cytologi, har tidigare omprov efter minst 1 år rekommenderats, men nya data har visat att det inte behövs och att det räcker med att nytt test tas vid nästa ordinarie screening 3 år senare. Vid förra utfärdandet av EU-riktlinjer 2008 så fanns osäkerhet på 2 punkter, om HPV-baserad screening ger bättre skydd även mot invasiv cervixcancer och om den ökade känsligheten man ser med HPV-baserad screening skulle kunna vara överdiagnostik. I en aktuell sameuropeisk studie befanns HPV-baserad screening ge ett ca 40% bättre skydd mot invasiv cancer och en 13-årig uppföljning av en svensk randomiserad studie visade att ökad känslighet med HPV-baserad screening kunde tillförskivas tidigare upptäckt och inte "överdiagnostik". De fortfarande gällande riktlinjerna från 2008 anger att HPV-baserad screening bör införas endast inom väl kontrollerade pilot-implementeringsprojekt. Ett sådant påbörjades i region Stockholm/Gotland 2012 för kvinnor 56-60 års ålder och utvidgades 2014 till 30-60 års ålder: Hälften av alla inbjudningar är till HPV-test och hälften av inbjudningarna är till cytologi. Utvärdering hitintills har givit det från forskningsresultaten förväntade utfallet: med HPV-baserad screening hittas fler fall av CIN2+ och att det inte sker någon ökning av "onödiga" biopsier med benign histopatologi. HPV-testet har varit väl accepterat av inbjudna kvinnor och kostnaderna för programmet minskar, varför fortsatt användning av den HPV-baserade strategin verkar lovande.

Umeå 140515

Minnesanteckningar upptagna av Lena Dillner.