

Rapport från Nationell Hearing om HPV-screening 2016-10-25

Andreas Matussek, Funktionschef, Karolinska Universitetslaboratoriet, hälsade alla välkomna till mötet som hölls i Birkeaulan, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. 134 åhörare med bred geografisk och specialitetsmässig representation från Sverige och även från Finland deltog.

Joakim Dillner, avdelningen för patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om syftet med mötet som bland annat är att synliggöra den forskning och utvecklingsarbete inom området som pågår samt den infrastruktur för FoU som står till förfogande och kontinuerligt byggs upp: ett Nationellt Kvalitetsregister (www.nkcx.se) samt systematiskt sparade cellprover från cervix.

Bengt Andrae, RCC Uppsala-Örebro, informerade om det gällande nationella screeningprogrammet och om det nationella vårdprogram för cervixcancer-prevention som nu är ute på en andra remissrunda (se [cancercentrum.se/Våra uppdrag/Vårdprogram/Kommande vårdprogram/Vårdprogram remissrunda 2](http://cancercentrum.se/Våra-uppdrag/Vårdprogram/Kommande-vårdprogram/Vårdprogram-remissrunda-2)). Beslut ska tas 23 november i år. Det nya screeningprogrammet är utfärdat av Socialstyrelsen. En kombination av HPV-analyser och cytologiska analyser används, beroende på kvinnans ålder och resultatet från primäranalysen. Den största förändringen är att HPV-test införs som primärscreeningsmetod för kvinnor över 30 års ålder och fram till 64 års ålder. Vid positivt test görs cytologi. Vid första provet efter 40 år görs dubbeltest (både HPV och cytologi för alla) som säkerhet eventuell HPV-negativ cancer. Bengt belyste konsekvenserna av det nya screeningprogrammet: en ökad nationell samordning, förbättrade IT-system, utbildning av vårdpersonal samt kommunikation med patienterna. Det är viktigt med uppföljning av programmet för att vara säker på att det efterföljs och/eller att informationen inte misstolkats. Det nya programmet kan innebära att antalet kolposkopier kommer att öka. Barnmorskor är endast ansvariga för provtagningen, inte uppföljningen av kvinnorna. Studier har visat att utformningen av kallelsen har betydelse för deltagandet. Tillsvidare skiljer vi på CIN2 och CIN3 hos unga kvinnor (under 27 år), då uppföljningen är olika.

Joakim Dillner, avdelningen för patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, beskrev uppföljningen av kvinnor som är HPV-positiva men cytologi negativa. Ju längre man väntar med förnyat test, ju fler hinner läka ut spontant (minskad resursförbrukning). Hos hela 85% av dem som testats HPV-positiva har infektionen läkt ut efter 3 år. Det är en högre incidens av cancer hos HPV+/Cyt- efter 4 år men innan dess ingen skillnad. Man har valt olika tidsperioder att återkalla HPV+/Cyt- för nytt test i olika länder. I Sverige har vi valt den längsta perioden (3 år) som man kan vänta med bevarad säkerhet. Om förnyat testning inte sker inom 4 år kan det innebära patientrisker. Vi har ett välorganiserat program och god hörsamhet på kallelser varför 3 år borde vara säkert, men diskussion vore på sin plats om det behövs extra åtgärder för att säkerställa deltagande i denna riskgrupp

Kristina Elfgren, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, pratade om uppföljning av kvinnor med persisterande HPV infektion. Dessa kvinnor bör utredas inom 3 månader med provexcision (biopsi): om allt är normalt återförs kvinnan till screeningprogrammet. Kvinnor som är persisterande HPV+/Cyt- under 6 års tid utvecklar nästan alltid CIN2+.

Sedan följde en **diskussion om det nya vårdprogrammet**. Att döma av inkomna remissvar verkar man i stort sett nöjd. Bengt Andrae önskar ett nationellt kallelsekansli och en nationell telefonservice

som ska vara lättillgänglig och dit man kan vända sig då man har frågor. Kristina Elfgren önskar att en kolposkopikurs ska inrättas som en ST-kurs för gynekologer. Joakim Dillner framförde att det behövs mer diskussion om nivåstrukturer; vad passar att göra på nationell-, regional- och landstingsnivå? Ett exempel är att gynekologisk uppföljning vid HPV-persistens inte är helt enkelt – det är en ny situation som alla kanske inte helt vet hur man ska hantera och bör diskutera med patienten. Det framstår som lämpligt att detta hanteras av ett begränsat antal gynekologer med expertis inom området per landsting.

Inkomna diskussionsinlägg;

Bör hysterektomi utföras vid HPV-persistens hos äldre patienter? Kristina Elfgren svarade att detta inte är en bra behandling - det är inte ett okomplicerat ingrepp. En diagnostisk konisering genomförs idag vid HPV-persistens som varat i 6 år och detta är vad som förestavas i vårdprogrammet.

Antalet kolposkopier kommer att öka i och med det nya vårdprogrammet. Ska man utbilda barnmorskor att utföra kolposkopier för att täcka behovet? Kristina Elfgren förespråkade ST-kurs för gynekologer istället. Barnmorskorna har redan tagit över uppföljning efter konisering samt triage från gynekologerna. Bengt Andrae förespråkade speciella dysplasisköterskor som håller reda på uppföljningen och svarar på frågor från patienterna. Joakim Dillner informerade att uppskattningsvis 4000 fler kolposkopier kommer att behöva genomföras men att detta kommer att ske först om 3 år. Det finns risk för överbehandling och därför krävs kolposkopister med specialkunskap. NKCx gör också en systematisk genomgång av om det finns situationer där kolposkopier kanske inte behövs och där resurser kan frigöras. Patienter under 28 år med ASCUS eller LSIL kommer inte fortsättningsvis att genomgå kolposkopi. Därmed kommer antalet kolposkopier att minska med cirka 40 % i denna åldersgrupp. Kristina Elfgren påpekade även att kolposkopierna på sikt kommer att minska till följd av HPV-vaccineringen.

Leder det nya screeningprogrammet till ökade kostnader? Joakim Dillner svarade att man måste ha ett totalkostnadsperspektiv och påpekade att det vid Socialstyrelsens kostnadsmodellering användes det utpris till kund för HPV-analysen som används vid Karolinska Universitetssjukhuset idag. Kostnaden för programmet är väldigt beroende av kostnaden för själva screeningtestet (HPV) och om det förändras kommer kostnadseffektiviteten för programmet att förändras.

Sven Törnberg, Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland, beskrev det organiserade självprovtagningsprojekt som har som mål att testa olika metoder för att nå kvinnor som inte deltagit i screening under 10 år, trots årlig kallelse. I regionen finns endast 16 000 kvinnor (motsvarande mindre än 3% av den totala befolkningen i screeningåldrarna) denna grupp. Kvinnor blev antingen inbjudna till: självprovtagningskit (kit skickades hem), att själva beställa självprovtagningskit eller diskussion med samordningsbarnmorska. Erfarenheter från klamydiatestning och kolorektalscreening har använts. Alternativet att kontakta dem som inte kommer till screening per telefon har inte använts, då Sven ansåg detta vara etiskt problematiskt. Studien är inte slutförd ännu men preliminärt konstateras att 18,7 % tog prov om självprovtagningskit skickats ut, 10,6 % tog prov om man fått möjlighet att beställa ett självprovtagningskit samt 1,9 % kontaktade samordningsbarnmorska för diskussion. Konstaterades att av de hittills 35 HPV-positiva kvinnor som utretts hade 9 CIN3 och 1 invasiv cancer. Detta visar att HPV-positiva kvinnor som inte deltagit på >10 år är en högriskgrupp.

Sonia Andersson, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset sammanfattade den kliniska uppföljningen av de kvinnor som inte deltagit i screeningen på >10 år men som testats HPV-

positiva i självprovtaget prov. Det var 36 kvinnor mellan åldrarna 34-61 år. Två fall av cervixcancer upptäcktes.

Diskussion: Hur många deltog i kontrollgruppen? Ej klart än. Att 18,7 % responderade på utskickat självprovtagningsskit ansågs vara en väldigt hög siffra. De kvinnor som får kallelsen är oförberedda och det är därför viktigt att det finns någon man kan kontakta om man har frågor. Det är även viktigt att kontakt sker per telefon i de fall provet är HPV-positivt. Provtagningen man gör är vaginal och är samma som används vid självprovtagning vid klamydia-testning. Testkitet valdes dels utifrån att det var beprövat, men i synnerhet pga att det var möjligt att anskaffa det inom befintlig budget för screeningprogrammet (mkt kostnadseffektivt). Hur bra blir provet vid självtest jämfört med när en barnmorska tar det? Provet blir i princip lika bra men sensitiviteten har i en meta-analys visat sig vara mätbart sämre än om en barnmorska tar provet. Självprovtagning rekommenderas därför inte i första hand, endast för dem som inte deltagit vid sedvanlig provtagning.

Stefan Lönnberg från Finlands cancerregister beskrev NORDSCREEN (www.nordscreen.org) som är en plattform för enkel tillgång till standardiserade indikatorer på screeningprogrammets kvalitet. Stefan gav exempel på hur man fritt kan hämta ut data från plattformen och visualisera dem på olika sätt. Man kan t.ex. lätt se om det sker en negativ utveckling av en kvalitetsindikator som exempelvis minskad täckningsgrad och kan då sätta in åtgärder för att vända en negativ trend. Hemsidan väntas dra igång jan/feb 2017. Data kommer att inhämtas årligen. Målet är att så småningom även inkludera data från bröst- och colorektalcancer screeningen samt att utöka antalet medverkande länder.

Miriam Elfström, Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland och Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (på Karolinska Universitetssjukhuset), presenterade data från 2015 som sammanställts i NKCx årsrapport för 2016 (rapporten finns publicerad på www.nkcx.se). NKCx är certifierat som ett Nationellt kvalitetsregister på näst högsta nivån av SKL. Inmatning av data sker per automatik direkt från vårdens administrativa system, vilket väsentligt minskar arbetsbelastningen för vårdpersonal samt risken för att några data skulle gå förlorade. Antalet inrapporterade HPV-tester är nu 137300 HPV-tester/år. Miriam visade att täckningsgraden för cervixcancerscreeningen i Sverige var hela 82 % för alla screeningåldrar och i åldrarna 23-25 år deltog hela 92%! Ökningen i denna åldersgrupp började 2007 och accelererade 2012. En möjlig förklaring är att HPV-vaccinets introduktion 2006 och införandet av ett nationellt HPV-vaccinationsprogram 2012 ökat uppmärksamheten runt cervixcancer.

Hur ofta dataöverföring görs och behövs diskuterades. Nordscreen importerar data en gång per år, men anger att det är snabbare dataåtkomst. Vad gäller? Joakim Dillner berättade att data om Europeiska screeningprogram i dagsläget inhämtas via enkät och att detta sker sällan (högst vart 5:e år). Enkätdata är också mindre pålitliga än registerutdrag. Kontinuerligt inhämtade data (dynamiska data) är tillgängliga direkt, men är inte kvalitetsgranskade. Alternativet är att kvalitetsgranska data, exempelvis 1 gång om året och sedan släppa en fix databas med låsta data en gång per år (exakt samma data kan då användas för forskning och kvalitetsuppföljning av många olika aktörer), vilket NKCx gör och är det typiska sättet att arbeta för ett nationellt kvalitetsregister. Enskilda kliniker kan behöva realtids-aktuella data för diagnos eller uppföljning, vilket inte faller under regelverket för nationella kvalitetsregister utan inom regelverket för så kallad sammanhållen journalföring. Detta sköts av systemet Cytburken, dit en stor del av Sverige är anslutet.

Karin Christensson, chef kansliet för Nationella Kvalitetsregister vid SKL, talade om kvalitetsregistrens uppkomst och framtid. Kvalitetsregistren skulle kunna utnyttjas mer för förbättringar inom vården. I Norge har exempelvis kvalitetsindikatorer större inflytande på den kliniska verksamheten. Under 2012-2016 har en särskild satsning från staten och landstingen gjorts på kvalitetsregister (totalt 1 500 MSEK). Vad händer efter denna satsning? För 2017 kommer en neddragning från 320 MSEK till 230 MSEK göras vilket får till följd en 15% neddragning för de flesta registren. Fokus har hittills varit på datakvaliteten. Fortsättningsvis kommer fokus ligga på vilken nytta vården har av kvalitetsregistren. Vårdanalys har gjort en utvärdering av satsningen på kvalitetsregister och visat på en forskningsframgång. Kvalitetsregistren kan exempelvis användas i prekliniska studier, kostnadsanalyser, implementering och uppföljning. De allra flesta registren använder data inrapporterade av patienter. Vad gäller patientmedverkan tipsade Karin om möjligheten att via 1177 Vårdguidens e-tjänst Mina vårdkontakter skicka ut enkäter till patienterna. Användning av kvalitetsregistren för förbättringsarbete har inte varit så framgångsrikt. Vad gäller datainsamling eftersträvas en effektivisering där alla aktörer inte nödvändigtvis behöver ha samma system men att systemen använder sig av samma nationella standarder och där dataöverföring sker automatiskt till registren för att undvika dubbelregistrering. En modell kallad NPDi är framtaget för att lösa detta. Utdata från kvalitetsregistren presenteras i registrens årsrapporter och i "Vården i siffror". Dessa data är kvalitetsgranskade och utgör data från föregående år. För att utdata ska bli mer användbara för vårdens löpande förbättringsarbete krävs dock realtidsdata. En projektgrupp har nu tillsats vars uppdrag är att ta fram en målbild för registren på 5-8 års sikt.

Carina Eklund, Karolinska Institutet, redogjorde för erfarenheter från organiserad primär HPV screening i region Stockholm-Gotland. I januari 2012 infördes primär HPV test för hälften av kvinnorna i åldern 56-60 år. Randomisering i studien gjordes med sista siffran i personnumret. Uppföljning av histopatologi resultat för dessa kvinnor visar att samma antal CIN2+ detekteras med primär HPV som med primär cytologi. I juni 2014 utökades studien till hälften av kvinnorna från 30 års ålder och uppåt. Årligen screenas nu mer än 50 000 kvinnor per år med primär HPV test. Vi ser en minst lika god känslighet för CIN2+ redan innan kvinnor med HPV persistens remitteras, samt en tendens till ökad känslighet för SCC.

Ola Forslund, Klinisk mikrobiologi, Labmedicin Skåne, redogjorde för resultat från en studie där förekomsten av mRNA från 14 högrisk-HPV-typer hos kvinnor i 60-65 års åldern med normal cytologi undersökts. Syftet med studien är att undersöka om förekomsten av HPV mRNA kan användas för att förutsäga vilka HPV-positiva fall som leder till allvarigare cellförändringar. I studien ingick 277 kvinnor som var högrisk-HPV positiva vid studiestarten varav cirka 40% var HPV-mRNA positiva. Vid uppföljning efter i genomsnitt 14 månader hade cirka 60% persisterande högrisk HPV. Av dessa var en högre andel HPV-mRNA positiva jämfört med HPV-mRNA negativa, 85% jämfört med 39%. Det visade sig att HPV-mRNA testet hade dubbelt så högt positivt prediktivt värde för högggradig cellförändring i cytologi jämfört med HPV-DNA testet.

Pär Sparén, Karolinska Institutet, redogjorde för HPV-vaccinationsstatusen i Sverige. I dagsläget är täckningen cirka 80% bland kvinnor som omfattas av vaccinationsprogrammet. Bland dem som ingått i catch-up programmet är motsvarande siffra cirka 60%. Den 1 januari 2015 övergick man från 3 till 2 doser. På frågan om det 9-valenta vaccinet kommer att introduceras var svaret att upphandlingen av HPV-vaccinet kommer revideras under 2017 och det är därför ännu oklart vilket vaccin som kommer att användas framöver.

Nasrin Perskvist, Klinisk Cytologibiobank, Karolinska Universitetssjukhuset, beskrev det samarbetsnätverk som byggts ut inom klinisk cytologibiobankning över landet och som idag hanterar 70% av det totala antalet gynekologiska cellprover i landet. Data från biobanken har länkats med NKCx. Antalet biobankade cellprover per år ökar stadigt och i dagläget finns redan över 1 miljon cellprover. Dessa kan användas både inom forskningen och inom vården, exempelvis vid uppföljning och validering av screeningmetoderna som används.

Pär Sparén, Karolinska Institutet, presenterade en studie om risken för invasiv cervixcancer efter körtelcellsatypi i screening. Studien har rönt stor internationell uppmärksamhet. Man fann att risken för invasiv livmoderhalscancer, i synnerhet adenocarcinom, var mycket högre hos kvinnor som konstaterats ha körtelcellsatypi vid screening jämfört med dem med normal cytologi. En uppföljning av denna cellförändring är därför ytterst angelägen och kvinnor med körtelcellsatypi ska ses som en högriskgrupp för livmoderhalscancer. Intensifierad uppföljning med kolposkopi och biopsi är nödvändig för denna grupp. Diskussion: Hur förbättrar vi handläggningen av dessa kvinnor? Enligt Bengt Andrae ska en kolposkopi göras omedelbart efter konstaterad körtelcellsatypi som sedan upprepas efter ett år vid normalt prov. Sedan uppföljning år 2 och 3 med cellprov, både HPV och cytologi. Joakim Dillner framförde att handläggning av körtelcellsatypier kan vara lämpligt för nivåstrukturering – det är en ny situation och då det inte är så många kvinnor som det rör sig om skulle en specialist per landsting kunna handlägga alla körtelcellsatypier.

Joakim Dillner sammanfattade mötets viktigaste konklusioner samt tackade alla föreläsare och deltagare för visat intresse.