

# Innføring av HPV-test i primærscreening i fire

■ TRUDE ANDREASSEN • Prosjektleder HPV-test i primærscreening, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft og Kreftregisteret

## Livmorhalskreft

Livmorhalskreft er globalt den fjerde vanligste kreftformen hos kvinner etter bryst- og tarmkreft (Cancer research UK). På verdensbasis får årlig rundt 530 000 kvinner livmorhalskreft, og så mange som 270 000 kvinner dør (Arbyn et al, 2011). I Norge får om lag 300 kvinner livmorhalskreft hvert år der halvparten av disse er under 50 år. I 2012 døde 68 norske kvinner av livmorhalskreft (Skare og Lönnberg 2014).

## HPV

Humant papillomavirus (HPV) er et DNA-virus som ble satt i sammenheng med utvikling av livmorhalskreft av Harald Zur Hausen i 1976. Det er påvist over 150 typer av viruset hvorav 16 er såkalte høyrisikotyper (hr). Disse hrHPV-typer er HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (Munoz et al 2003). Infeksjon med hrHPV kan føre til livmorhalskreft. Det finnes over 130 HPV-typer som er ufarlige eller lavgradige. To av de lavgradige typene (HPV 6 og 11) kan føre til kondylomer (Munoz et al 2010).

HPV overføres via seksuell kontakt og så mange som 70 prosent av alle seksuelt aktive kvinner og menn blir smittet med en eller annen type HPV, en eller flere ganger i løpet av livet (Zandberg et al, 2013). De aller fleste HPV-infeksjoner går over av seg selv i løpet av 6 mnd til et par år uten at det fører til sykdom (Rodriguez et al 2010). HPV kan sees på som en asymptomatisk underlivsinfeksjon.

Livmorhalskreft utvikler seg via celleforandringer som enten kan være atypiske celleforandringer (ASCUS) eller lavgradige celleforandringer (LSIL), til forstadier som klassifiseres fra CIN I til CIN II+, til kreft. Det tar normalt fra 10–15 år fra man er smittet med viruset til kreft eventuelt oppstår (Holowaty 1999). Alle stadiene før kreft oppstår kan gå i spontan regress.

Hva som gjør at noen utvikler celleforandringer og forstadier og kreft vet man ikke. Derfor har man valgt å følge med på alle lette celleforandringer (ASCUS /LSIL), mens behandling tilbys alle kvinner som har CIN 2/3 for å stoppe kreftutvikling (Nygård et al, 2013).

## Forebyggende tiltak

Det finnes primærforebyggende tiltak mot HPV-smitte og sekundærforebyggende tiltak mot utvikling av livmorhalskreft. Det primærforebyggende tiltaket er HPV-vaksinasjon som ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009 som en frivillig vaksine til alle jenter på 12 år. Det sekundærforebyggende tiltaket ble innført i Norge i 1995 i form av et nasjonalt organisert screeningprogram der man leter etter HPV-infeksjoner, celleforandringer, forstadier og kreft.

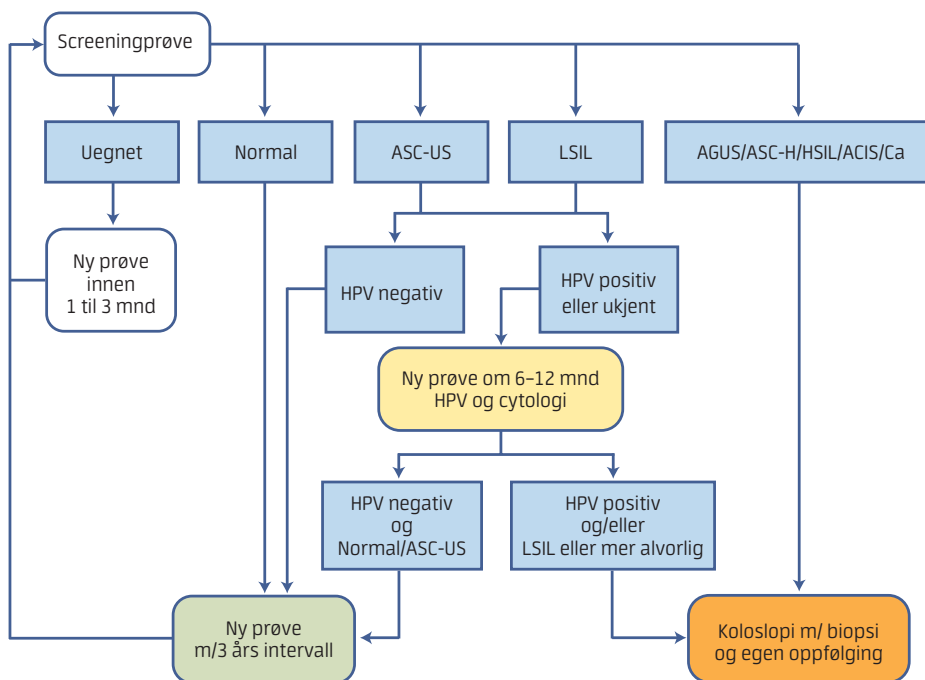
## Screening

På 1950-tallet kom teknikken med celleprøvetaking for påvisning av forstadier til kreft i livmorhalsen til Norge. I starten når denne teknikken ble tatt i bruk, var prøvetakingen usystematisk og initiert av den enkelte lege, eller av kvinnen selv. Antall tilfeller av livmorhalskreft ble redusert da celleprøve ble tatt i bruk, men reduksjonen stoppet opp rundt 1990-tallet, til tross for et økende antall celleprøver. Det ble derfor

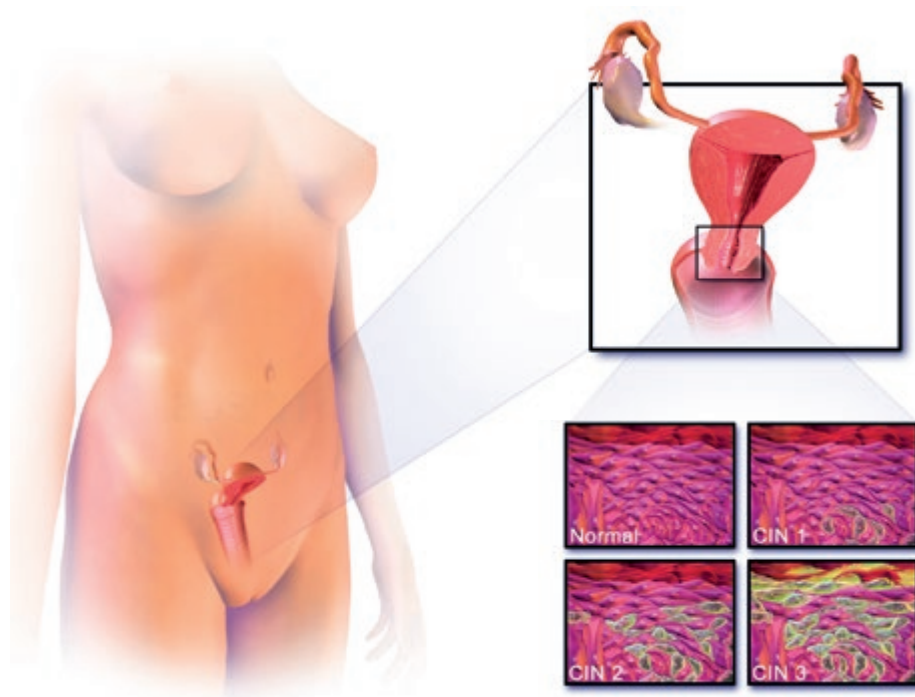
besluttet at screeningen skulle settes i system (Haldorsen 2008; Nygård 2002).

I 1995 startet Kreftregisteret opp et nasjonalt screeningprogram, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (heretter livmorhalsprogrammet). Kreftregisteret står for den daglige drift av livmorhalsprogrammet, og mottar rapportering fra alle landets patologiavdelinger for sentral registrering av data. Livmorhalsprogrammet er et samarbeid mellom Helsedirektoratet, landets patologi- og mikrobiologiavdelinger, landets prøvetakende leger, Folkehelseinstituttet og Kreftregisteret. Faglige anbefalinger for hvordan screening og oppfølging og utredning av unormale celleprøver skal gjennomføres, utarbeides av Kreftregisteret i samarbeid med en ekstern faggruppe, Rådgivningsgruppen, før beslutning fattes i en Styringsgruppe. Retningslinjer for behandling og oppfølging etter behandling inngår i Veileder i Gynekologisk onkologi. Rådgivningsgruppen og Styringsgruppen er opprettet for å ivareta livmorhalsprogrammets målsetting som er å redusere forekomst og dødelighet av

FIGUR 1: Flytskjema for dagens screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner 25–69 år.



# fylker fra 2015



Væskebaserte celleprøver tas fra livmorhalsen. Dette materialet kan både HPV-testes og/eller analyseres cytologisk. Forandringene er her illustrert som histologiske diagnoser stilt etter kolposkopi med biopsi. ILLUSTRASJON: WWW.QUICKIWIKI.COM

livmorhalskreft ved optimal ressursutnyttelse. Anbefalingene for hvordan screeningen skal gjennomføres, samles i en algoritme med tilhørende notater som har status som en nasjonal retningslinje, vedtatt av Helsedirektoratet.

En forutsetning for iverksettingen av livmorhalsprogrammet var etablering av et cytologiregister der samtlige celleprøver, som tas fra kvinners livmorhals, registreres. Den livmorhalskreftforebyggende effekten av livmorhalsprogrammet er evaluert gjentatte ganger ved hjelp av data fra Kreftregisteret. Evalueringene viser at livmorhalsprogrammet har en positiv effekt. Siden 70-tallet har insidensen av livmorhalskreft blitt redusert med 50 prosent mens dødeligheten har blitt redusert med 70 prosent. Man antar at uten et organisert screeningprogram ville vi hatt rundt tre ganger flere livmorhalskrefttilfeller pr. år, i Norge (Vaccarella et al 2014).

## Livmorhalsprogrammet

Livmorhalsprogrammet er rettet mot kvinner i alderen 25–69 år. Informasjon om

programmet sendes til alle kvinner det året de fyller 25 år. Livmorhalsprogrammet er et frivillig helsetjenestetilbud som det er opp til den enkelte kvinne om hun vil benytte seg av. Via programmet anbefales kvinner å gå til screening hvert tredje år. I livmorhalsprogrammet er prøvetakingen integrert i det offentlige helsetjenestetilbudet og kvinnen må selv bestille time hos sin fastlege for å få tatt en celleprøve fra livmorhalsen. Celleprøver som tas undersøkes i mikroskop for celleforandringer. Celleprøveanalysen kan avdekke celleforandringer som krever videre oppfølging, eller alvorlige celleforandringer som kan føre til livmorhalskreft. Kvinner som deltar i programmet tilbys effektiv behandling der alvorlige celleforandringer oppdages.

Årlig er 400 000 kvinner i målgruppen for livmorhalscreening i Norge. Kreftregisteret sender påminnelse til kvinner når det nærmer seg tid for ny screeningrunde. Deltakelsen til Masseundersøkelsen er på 78 prosent, målt etter fem år. Av kvinner som deltar i Livmorhalsprogrammet fanges det årlig opp 10 000 kvinner med celle-

forandringer som krever behandling eller videre oppfølging, og 3000 kvinner får årlig utført konisering (Skare et al, 2014).

## HPV-test, en ny analyse-metode benyttet i Livmorhalsprogrammet

I år 2005 ble HPV-test tatt i bruk i livmorhalsprogrammet som en tilleggs-test for hjelp til å finne de kvinnene som krever behandling eller videre oppfølging, og de kvinnene som trygt kan gå tilbake til screening hvert tredje år. Denne bruken av HPV-test kalles sekundærscreening, det vil si at HPV-test brukes som test nummer to etter at det er funnet celleforandringer (cytologi).

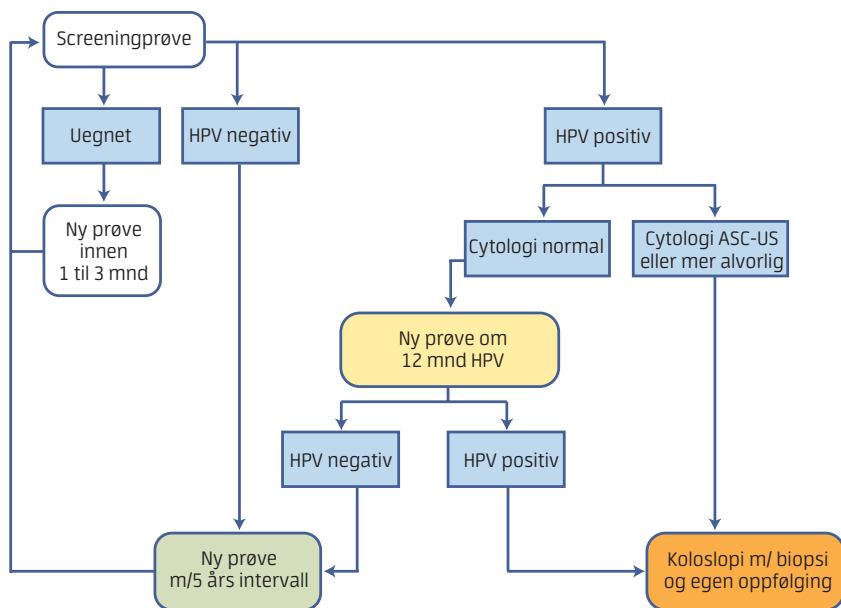
Det finnes i dag solid internasjonal kunnskap basert på randomiserte studier om at HPV-test bør benyttes i primærscreening mot livmorhalskreft, og at cytologi kun gjøres i de tilfeller der HPV-testen er positiv. Grunnen til dette er at en HPV-test er mer sensitiv for å oppdage forstadier sammenlignet med cytologi. Studier (Ronco et al, 2013) viser at et HPV-basert screeningprogram kan føre til opp mot 40 prosent bedre beskyttelse mot livmorhalskreft, sammenlignet med et cytologibasert program.

Helsedirektoratet har på bakgrunn av denne kunnskapen, sammen med en norsk arbeidsgruppes anbefalinger (Nygård et al, 2013) gitt Kreftregisteret i oppdrag å forberede en omlegging av dagens screeningprogram mot livmorhalskreft fra å være basert på cytologisk prøve til å være basert på HPV-test i primærscreening.

## HPV-test i primærscreening

Kreftregisteret forberedte i år 2014 innføring av HPV-test i primærscreening, med oppstart våren 2015. HPV-test i primærscreening skal innføres i et randomisert design i fire fylker (Hordaland, Rogaland, Nord og Sør-Trøndelag) til kvinner i alderen 34–69 år. Kvinner skal pseudo-randomiseres til de to ulike screeningmetodene (dagens metode og ny metode) basert på fødselsdato. Kvinner som er født på en partallsdag skal tilbys den nye testmetoden, HPV-test, og kommer da i HPV-armen. Kvinner som er født på en oddetallsdag skal tilbys dagens metode, cytologi, og kommer da i cytologi-armen. Implementeringen gjøres pseudo-randomisert for å muliggjøre evaluering på gitte indikatorer og endepunkter.

Alle kvinner i alderen 25–33 år vil få sine celleprøver analysert som i dag med cytologi. Grunnen til at kvinner i alderen 25–33 år anbefales å fortsette med dagens cytologibaserte program, er at forbigående HPV-infeksjon er svært vanlig i denne alderskorten. HPV-test benyttet i denne alders-



FIGUR 2: Flytdiagram for HPV-test i primærscreening.

gruppen vil derfor føre til en høy andel positive tester med liten klinisk signifikans. Den totale positivitetsraten er lavere blant kvinner i aldersgruppen 34–69 år og en høyere andel av infeksjonene vil være klinisk relevante persisterende infeksjoner.

Da HPV-test er en mer sensitiv metode enn cytologi kan kvinner som tilbys HPV-test, forlenge sitt screeningintervall til hvert fem år. De som analyseres med cytologi som primærttest-metode må fortsette med et screeningintervall på tre år (Nygård et al. 2013).

### Informasjonskampanjer

Før Kreftregisteret iverksetter den nye metoden er det viktig at kvinner som bor i de fire fylkene får informasjon om den kommende endringen. Kvinnene skal gis rett til å si «nei-takk» til å få sin celleprøve analysert med HPV-test, og kan da velge å få celleprøven analysert ved hjelp av dagens metode. For at kvinner skal kunne ta et reelt valg, må de ha mottatt informasjon som gjør at de forstår budskapet som formidles. Kreftregisteret har derfor iverksatt en omfattende informasjonskampanje og jobber med å utarbeide informasjon som både når fram til de aktuelle kvinnene, og som gjør at kvinner forstår hva de formidles.

Dersom kvinnen ikke ønsker å få sin celleprøve HPV-testet i primærscreening må hun signere et skjema som hun får tilsendt sammen med påminnelsen hun får fra Kreftregisteret to måneder før hun normalt skal ta en ny screeningprøve. Dersom kvinner kommer til sin fastlege uten dette

skjemaet samtidig som de ikke ønsker å komme i HPV-armen, må fastlegen skrive ut dette skjemaet fra Kreftregisterets hjemmeside. Skjemaet må følge kvinnens prøve til laboratoriet slik at hun ikke randomiseres i feil arm.

Kreftregisteret vil sende en informasjonspakke om den kommende implementeringen til alle fastleger og avtalespesialister i de fire fylkene i god tid før implementeringsstart. I denne pakken vil det foreligge informasjon til legen, informasjon som legen kan gi til kvinnen, en plakat som kan henges opp på legekontoret samt link til hvor skjema for de kvinner som ikke vil i HPV-armen kan skrives ut.

### Det forberedende året 2014

I 2014 har Kreftregisteret forberedt implementering av HPV-test i primærscreening. Det er i den forbindelse nedsatt to arbeidsgrupper. Prosjektets faglige innhold forankres i et Faglig Panel. Den andre arbeidsgruppen er en praksisforberedende gruppe som er nedsatt for å bistå alle forberedelsene som skal gjøre i laboratoriene og i Kreftregisteret i forkant av implementeringen. Faglig panel og praksisforberedende gruppe skal til sammen bestå av mikrobiolog, patolog, gynekolog, cytolog, leder for Livmorhalsprogrammet og prosjektleder.

Myndighetsforankring skjer i Helsedirektoratet ved at prosjektleder legger frem de ulike delene av prosjektet som har behov for myndighetsforankring i Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet.

Innføring av HPV-test i primærscreening

har som mål å redusere forekomsten av behandlingstrengende forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft.

### Hvorfor innføres HPV-test i primærscreening innen et randomisert design

Grunnen til at implementeringen skal innføres innen et randomisert design til halvparten av kvinnene i alderen 34–69 år i kun fire fylker er sammensatt. For det første ønsker man å muliggjøre evaluering av implementeringen. Dette er viktig for å forsikre seg om at eventuelle endringer i endepunkter og prosessindikatorer kan relateres til den nye screeningalgoritmen. En gradvis implementering vil også gi et grunnlag for kvalitetssikret innføring.

En individuell randomisering vil være den beste måten å kvalitetssikre implementeringen med grundig evaluering av effekten på helsetjenestens funksjoner. Grunnen til dette er at forekomsten av forstadier til livmorhalskreft varierer mellom ulike regioner i landet. En sammenligning av fylker vil derfor ikke gi den kunnskapen som randomisering innad i et fylke vil kunne gi. Uten randomisering vil en umuliggjøre evaluering hvis endringer skulle skje over tid.

Implementering av HPV-test i primærscreening vil kunne føre til at flere kvinner med celleforandringer detekteres, noe som igjen vil føre til en økning i antall kolposkopier og biopsier. Et randomisert design kan gi svar på om dette vil skje i det virkelige liv. En gradvis implementering vil også kunne avdekke utfordringer som kliniske randomiserte studier ikke har fanget opp (Nygård et al. 2013).

### Hvorfor innføres HPV-test i primærscreening i fire fylker:

Grunnen til at vi starter med primærscreening i fire fylker er at en overgang til HPV-test i primærscreening i hele landet vil medføre en betydelig omlegging av laboratorievirksomheten. Det vil være behov for betydelig nedtrapping av cytologivirksomheten i de 18 laboratoriene som i dag analyserer celleprøve og HPV-tester tatt som ledd i livmorhalsprogrammet. Antall cytologiske prøver vil ved en landsdekkende innføring reduseres fra 400 000 til rundt 100 000 mens antall HPV-tester vil økes fra 10 000 i dag til 200 000 (Vogt et al 2012).

HPV-test i primærscreening krever også at alle laboratorier har gått over til væskebasert cytologi, noe bare halvparten av la-

boratoriene har gjort i dag. En innføring krever omstilling, noe som tar tid, samtidig som omskolering er nødvendig for å opprettholde kompetanse og kvalitet i laboratoriene.

Implementeringen er en kommunikasjonsmessig utfordring både hva angår budskapet som skal formidles og måten dette skal gjøres på. Ved å implementere den nye metoden gradvis kan vi skaffe oss kunnskap om hvordan dette på best mulig måte kan kommuniseres til befolkningen.

I dag tas det celleprøver hvert tredje år. Den foreslåtte implementeringen øker intervalleret fra tre til fem år for alle kvinner over 34 år. Ved en samtidig implementering i hele landet ville dette medføre at hele screeningpopulasjonen rulles inn i det nye fem-års intervall i løpet av tre år.

Samlet sett vil en forsiktig implementering bidra til at man kan evaluere at HPV-test i primærskreining fungerer slik det skal, samtidig som infrastrukturen og informasjonsutleveringen kan kvalitetssikres.

### Evaluering

Implementeringen vil vare fra våren 2015 til 31.12.18. Trønderfylkene starter opp 01.02.15 mens Rogaland og Hordaland star-

ter opp 01.04.15. Det er laget egne evalueringsplaner. Fra og med 2016 skal det åpnes for at andre fylker kan ta del i implementeringen. Egne søknader skal utformes for dette formålet.

Før utgangen av 2018 skal det avgjøres om HPV-test i primærskreining skal innføres som nasjonalt screeningprogram for alle kvinner i Norge.

#### REFERANSE

1. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22(12): 2675–86.
2. Cancer Research UK, Cervical cancer incidence statistics, tilgjengelig fra: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/#By>.
3. Haldorsen T, Skare GB, Steen R, et al. Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128(6): 682–5.
4. Holowaty P, Miller A B, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix, *JNCI*, vol 91, No 3, February 3, 1999.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518–27.
6. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992–2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002; 9(2): 86–91.
7. Nygård M, Andreassen T, Berland J, et al. HPV-test i primærskreining livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av helsetjeneste. Oslo; Helsedirektoratet 2013.
8. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 325–39.
9. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 315–24.
10. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2013.
11. Skare G.B, Lönnberg S, Årsrapport 2012, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Oslo; Kreftregisteret, 2014.
12. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014 Aug 26; 111(5): 965–9. doi: 10.1038/bjc.2014.362. Epub 2014 Jul 3.
13. Vogt C, Eide M L, Hagmar B et al. Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier. En rapport utarbeidet av gruppe Fremtid. Oslo; Helsedirektoratet 2013.
14. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; 63(1): 57–81.

■ TRUDE.ANDREASSEN@KREFTREGISTERET.NO