Karolinska Institutet

Sonia Andersson
Professor, överläkare

KVINNOKLINIKEN
Karolinska Universitetssjukhuset,
Karolinska Institutet

Karolinska Institutet

Vad jag planerar att diskutera med er idag:

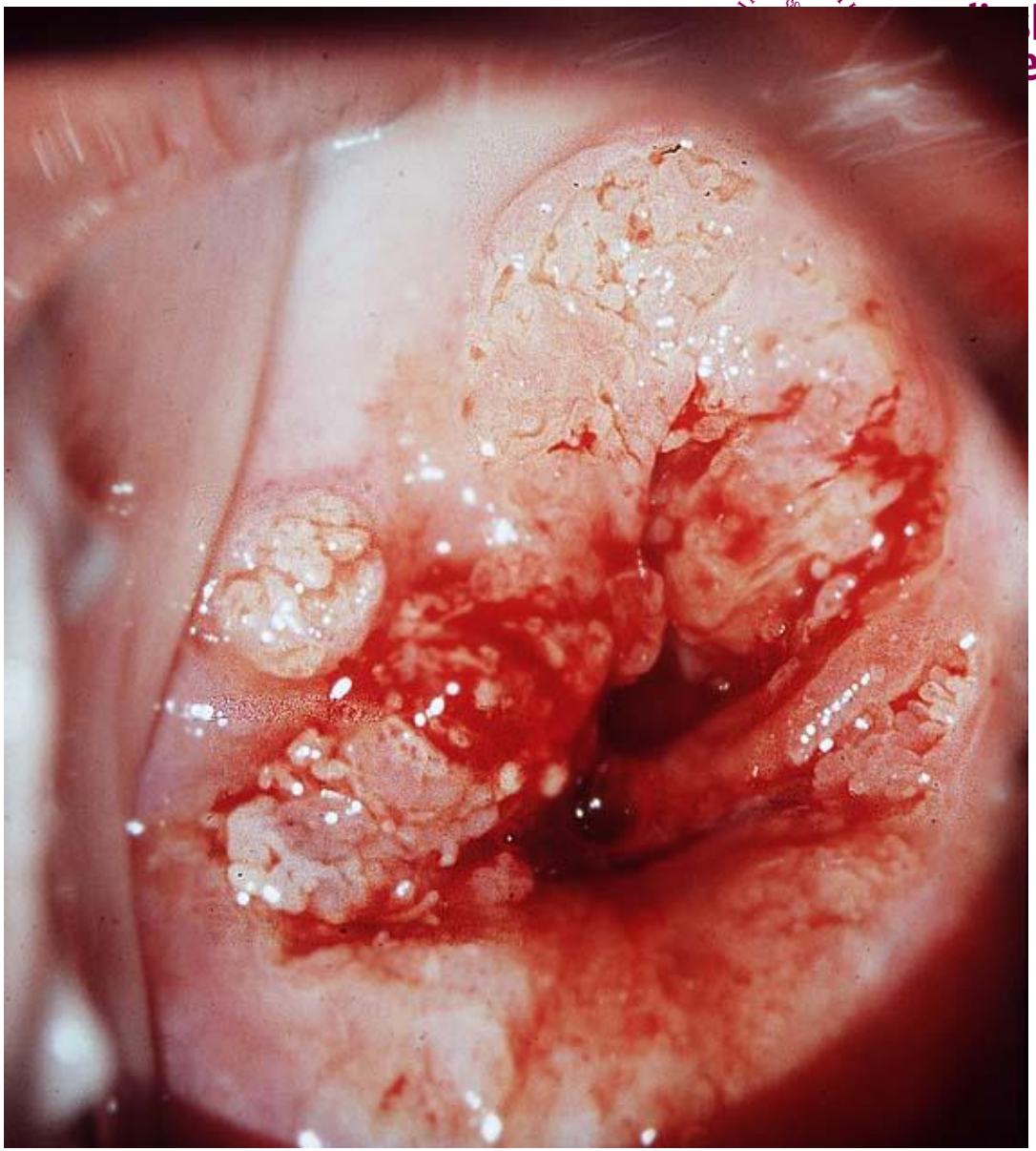
- Epidemiologi av cervixcancer
- Vilken roll spelar HPV i utvecklingen av preinvasiva förändringar och cancer?
- HPV-testing finns det någon användning?
- Framtiden

Pia, 31 år 2 grav 2 para, senaste partus 2013.

Hade cellförändringar för 10 år sedan, går på årliga kontroller hos sin gynekolog, sista kontroll för 1 år sedan. Cytologi ua.

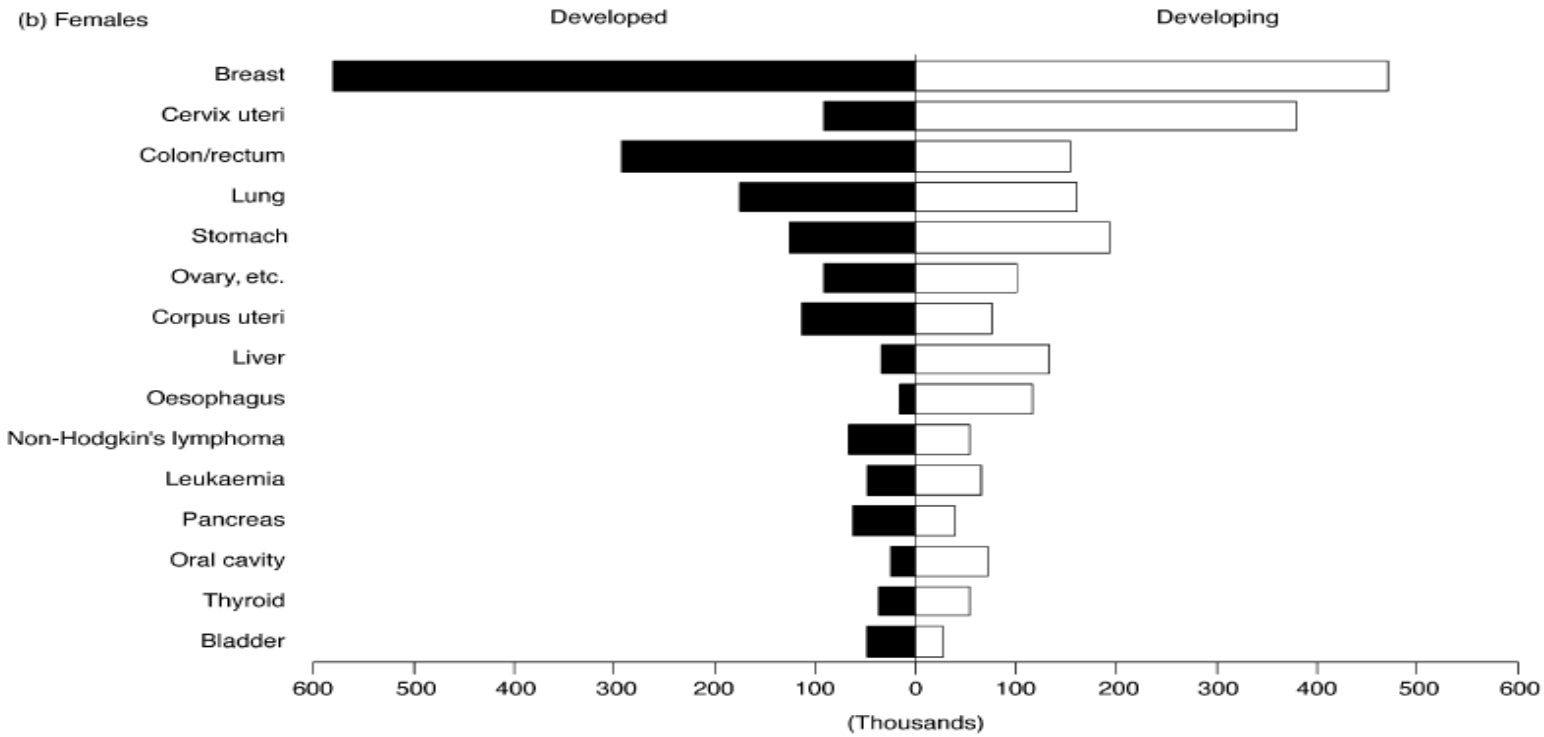
Söker i juli 2014 pga illaluktande blodtillblandade flytningar.

Bilden och PAD visade invasiv cervix cancer lågdifferentierad, stad 1B1

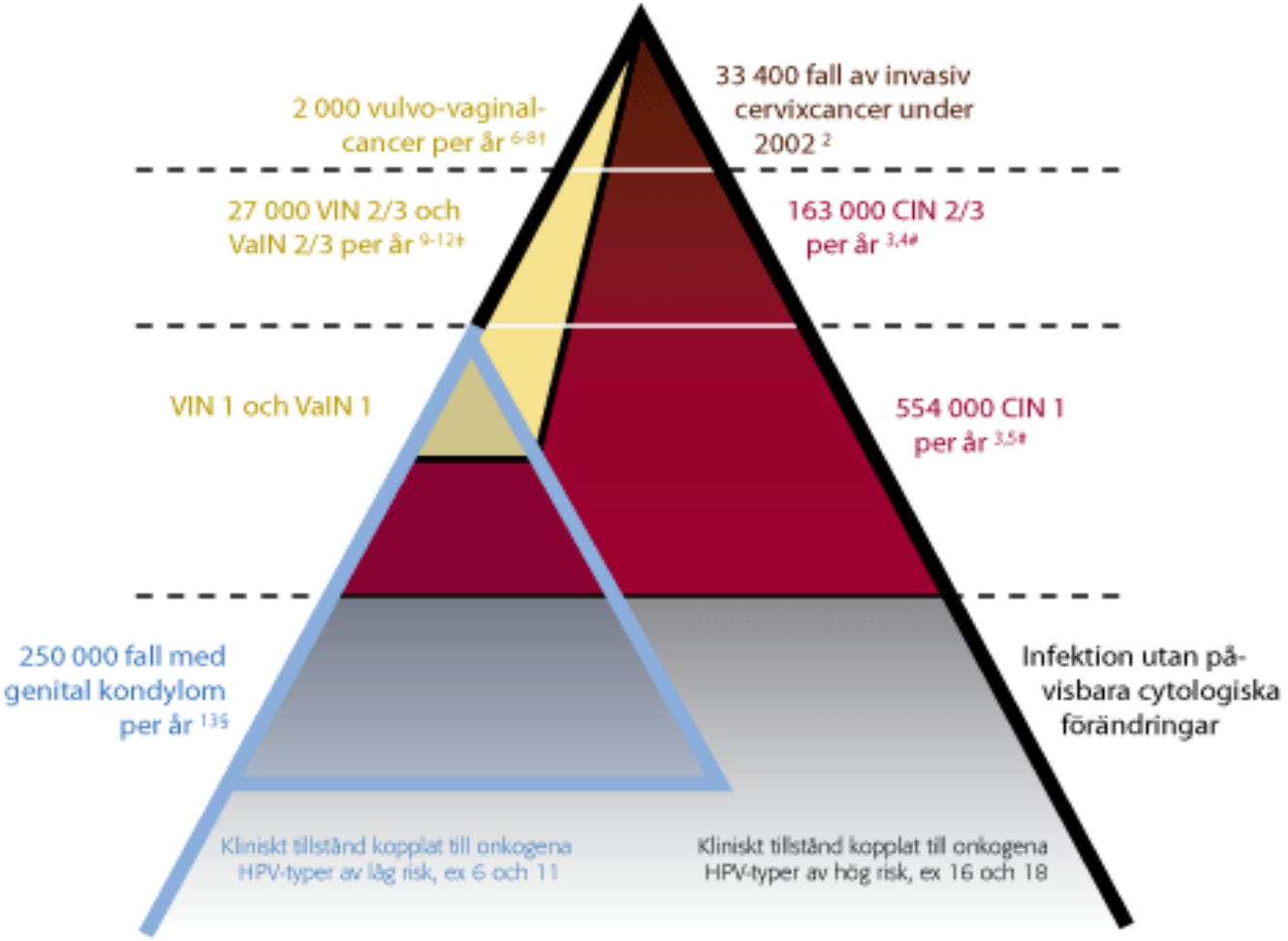


- Cervical Cancer is a major cause for morbidity and mortality world wide.

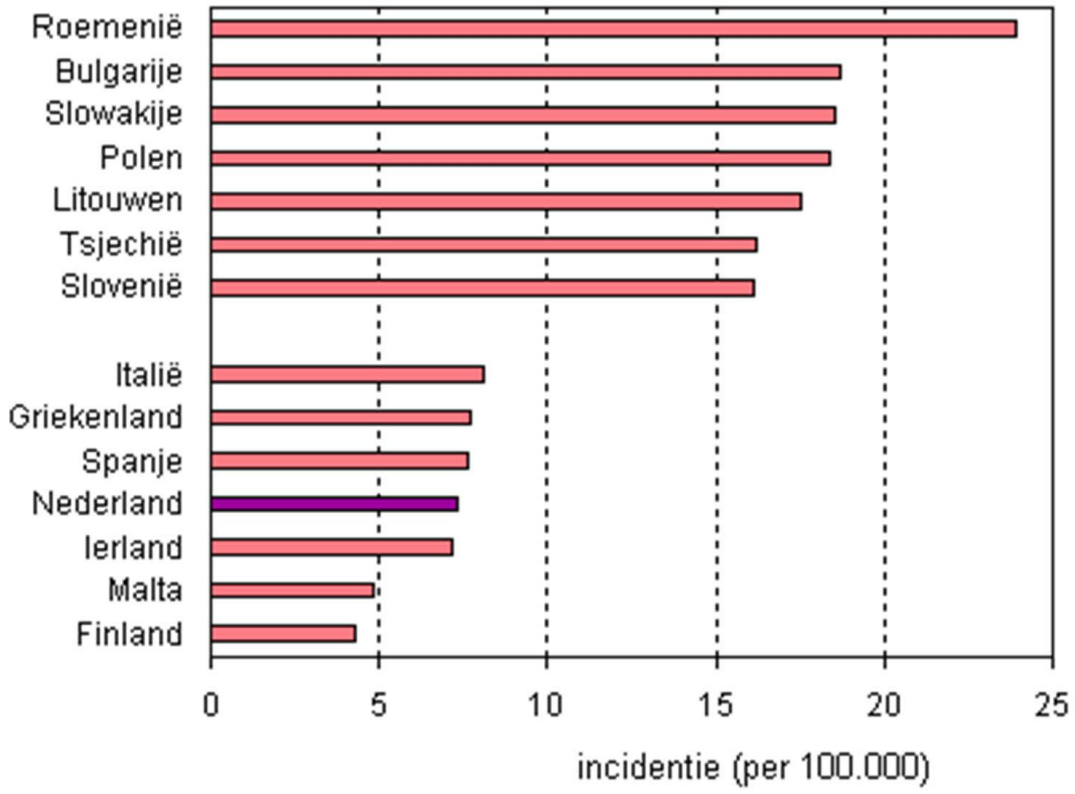
- Each year approximately 540 000 women are diagnosed and about ***275,000*** die from it.



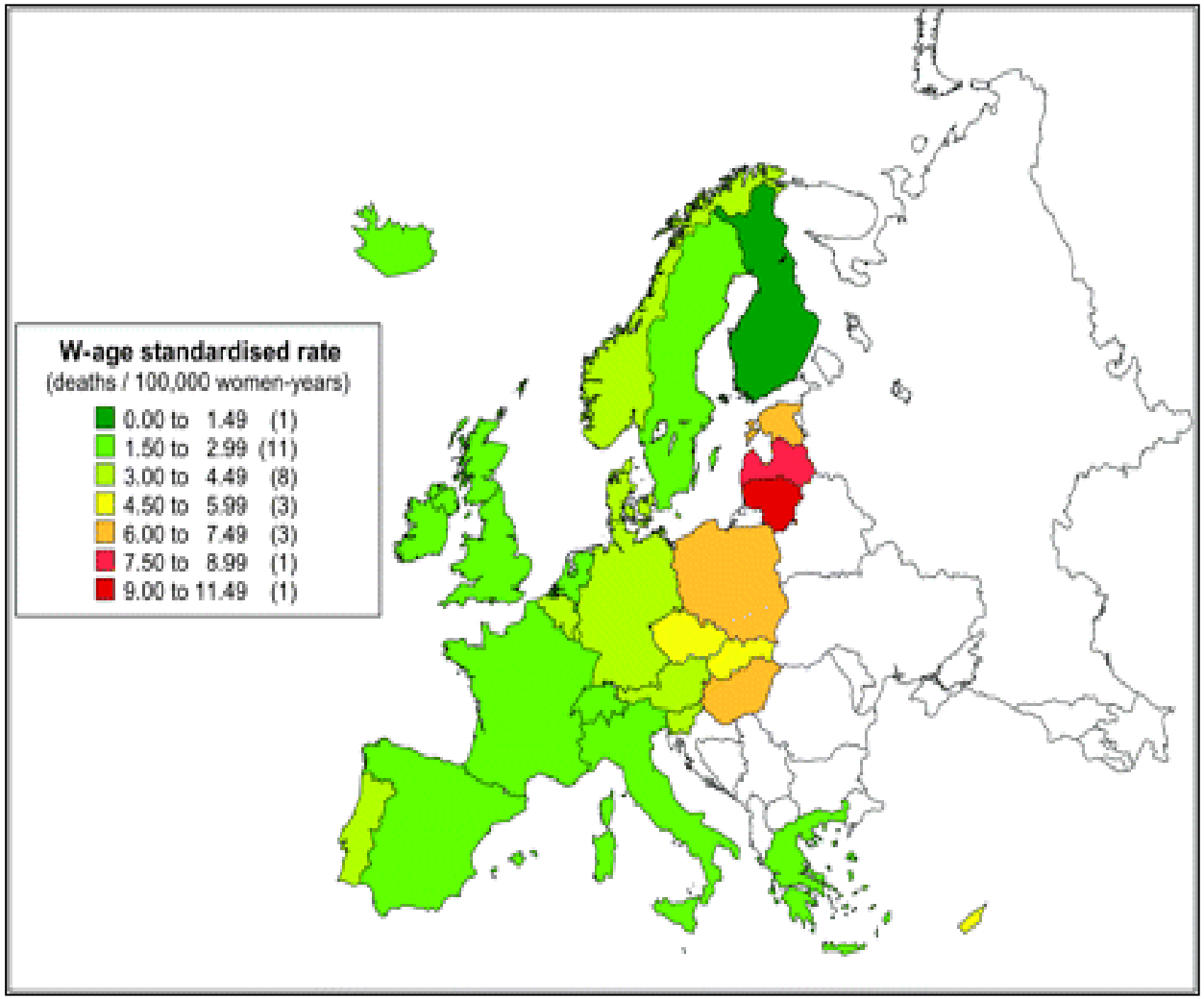
Varje dag dör 40 europeiska kvinnor i cervixcancer



Incidence of cervical cancer in Europe

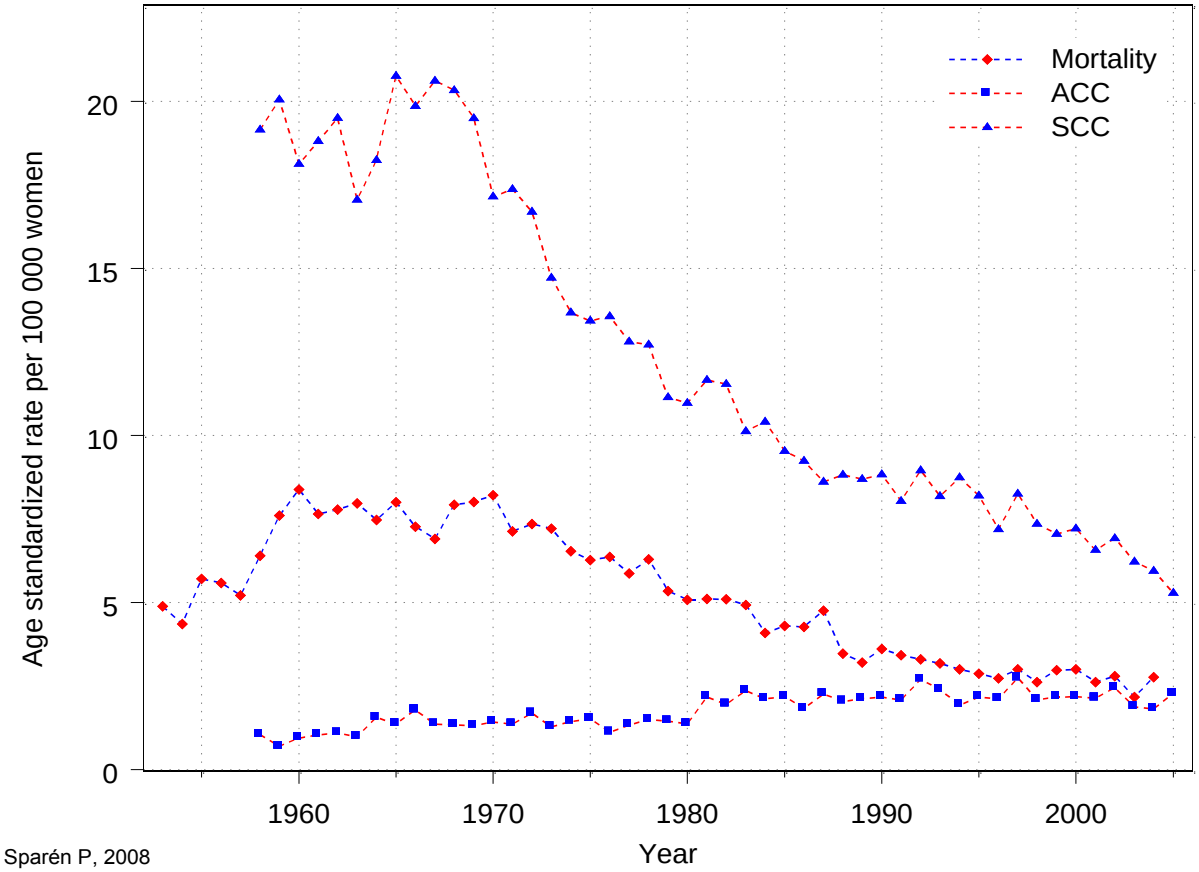


Mortality from cervical cancer in the European Union (Arbyn et al., 2007)

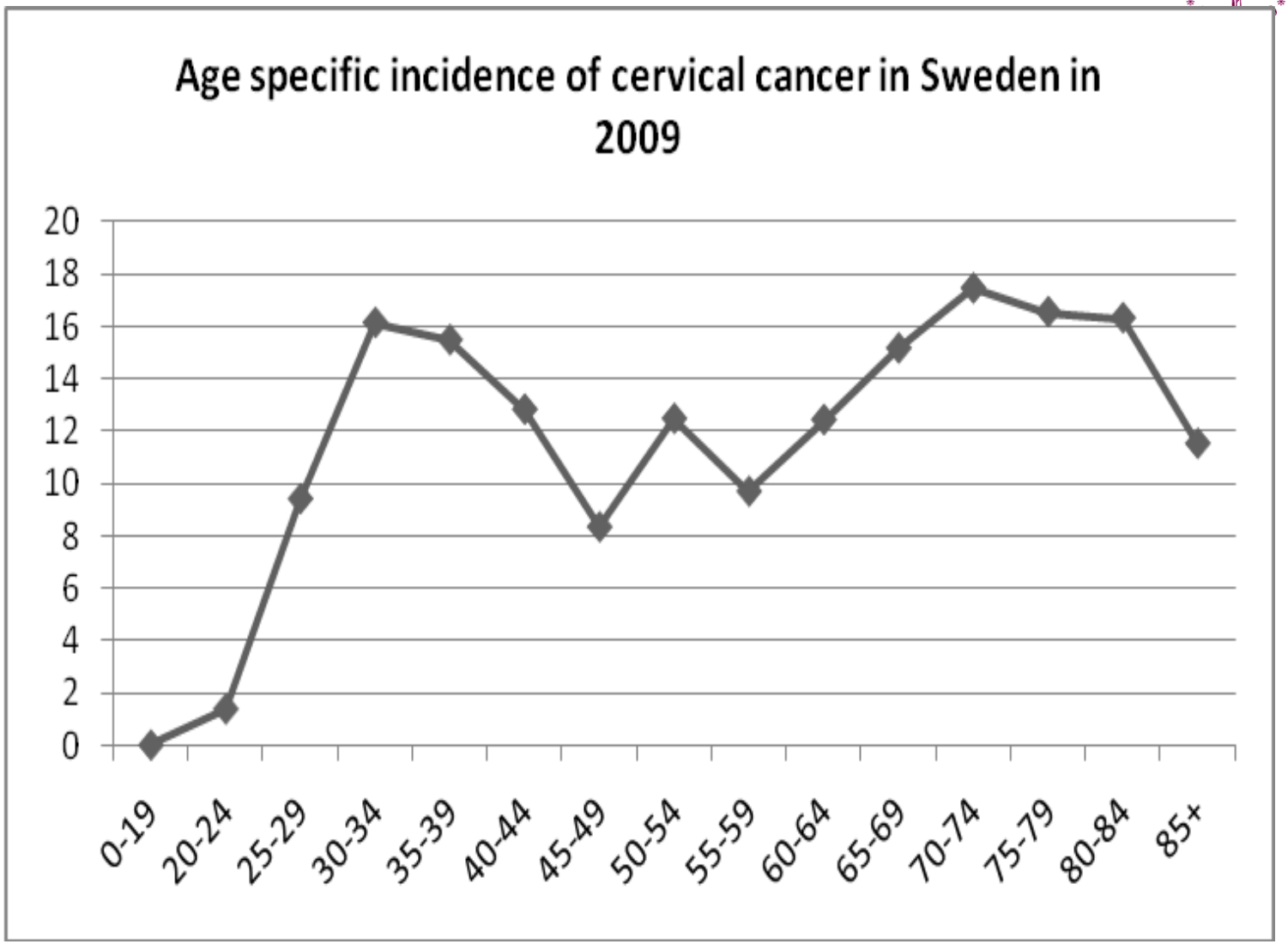


Incidence and mortality of cervical cancer in Sweden following introduction of population-based cytology screening

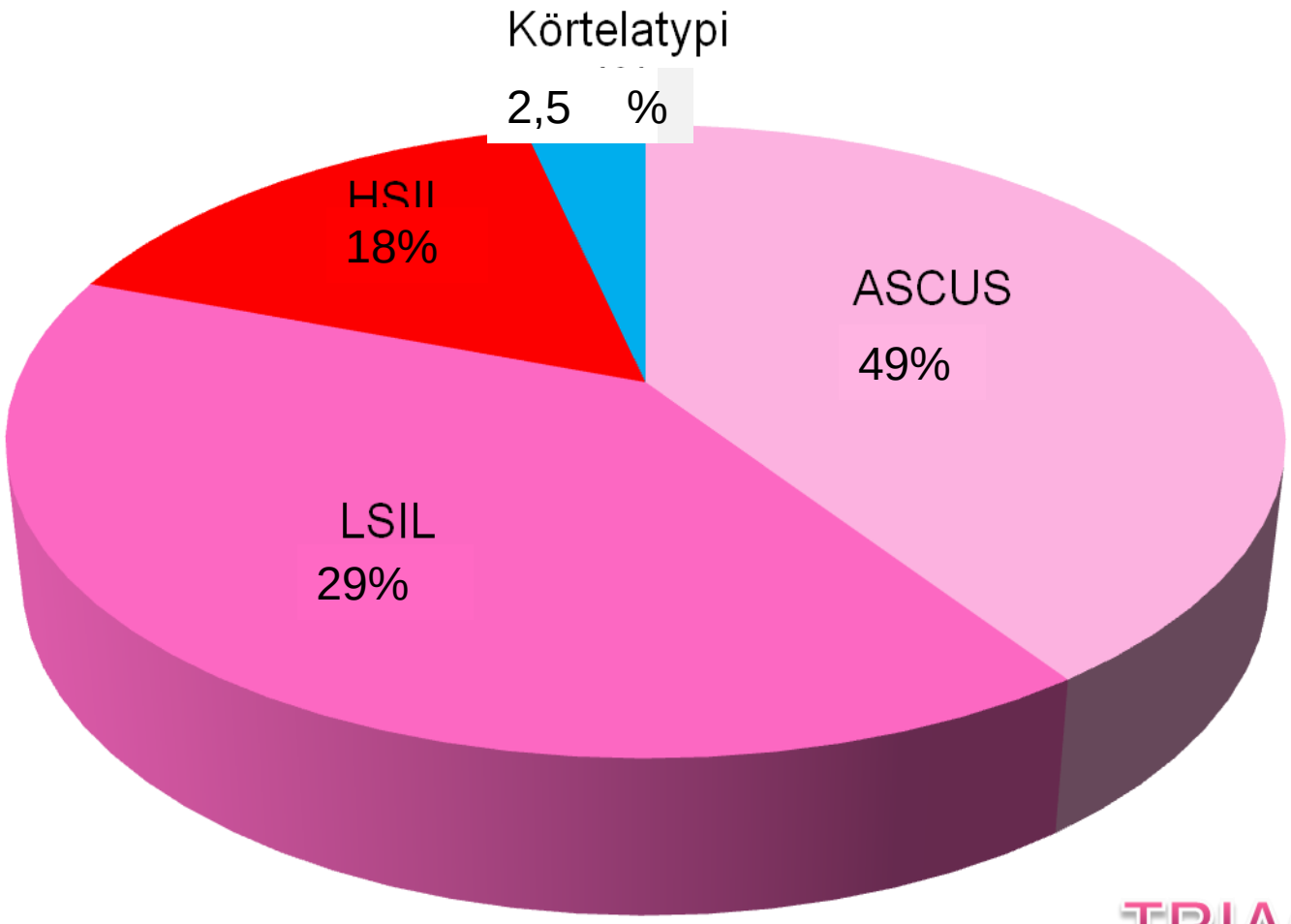
Incidence of invasive cancer of the cervix uteri in Sweden 1958-2005
and mortality from invasive cervical cancer in Sweden 1952-2004



Sparén P, 2008

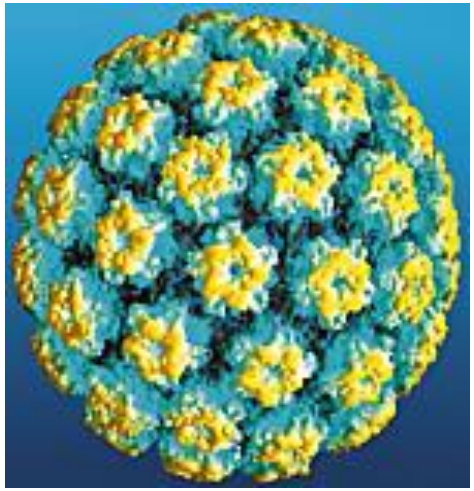

Age specific incidence of cervical cancer in Sweden in 2009
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0-19
20-24
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65-69
70-74
75-79
80-84
85+

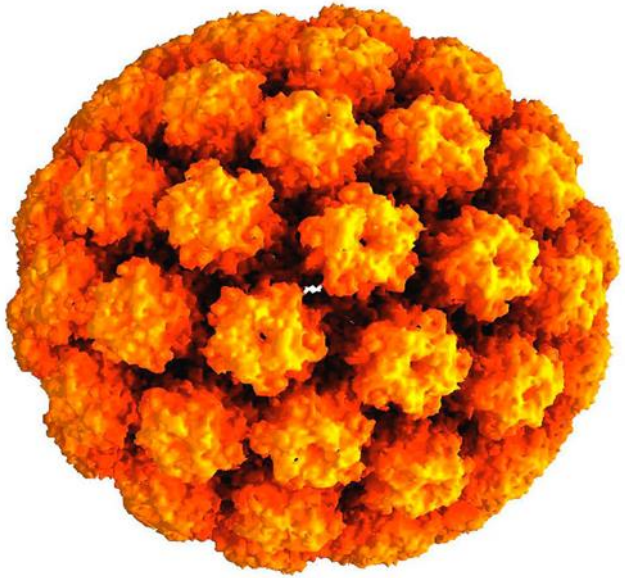
8% av alla cellprov visar en avvikelse 2012 (54 000 prover) Baserat på data från NKCx årsrapport 2013



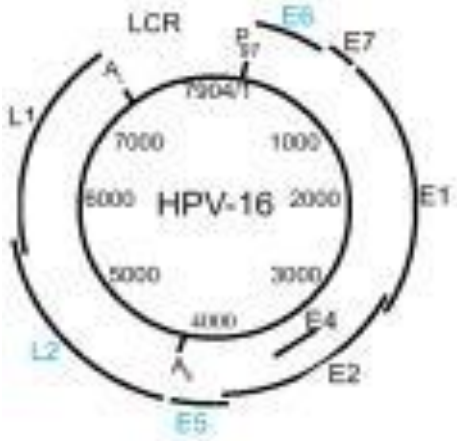
TRIAGE

Pathogenesis of cervical cancer is known today





Humana Papillomavirus (HPV)



HPV är små virus med circulärt ds DNA~ 7900bp

Viruset har 6 tidiga proteiner **E1,E2,E4-7**

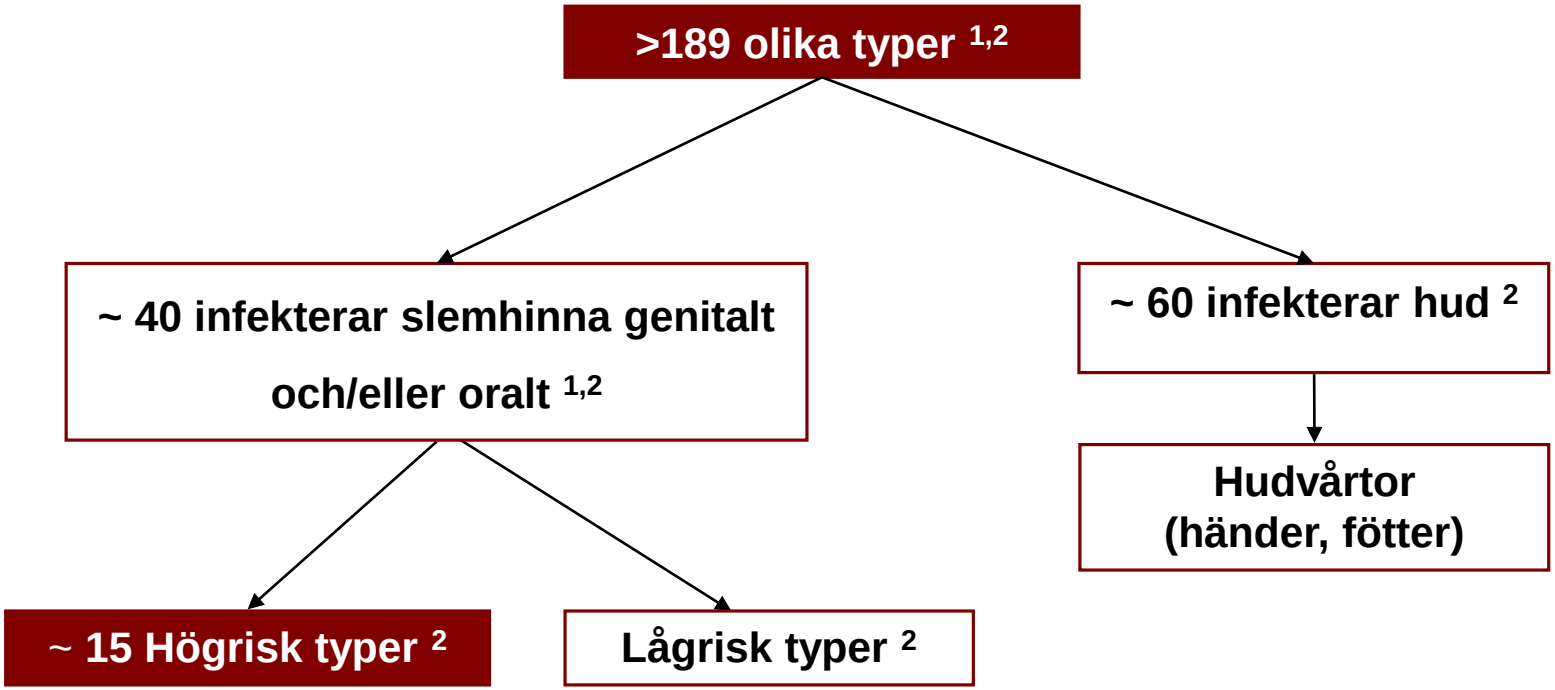
E6 och E7 har stor betydelse tumörutveckling

Viruset har 2 höljeproteiner **L1 (360st)** och L2 (20st)

L1 kan själv bilda Virus-Lika Partiklar (VLPs)

VLPs används idag som vaccin

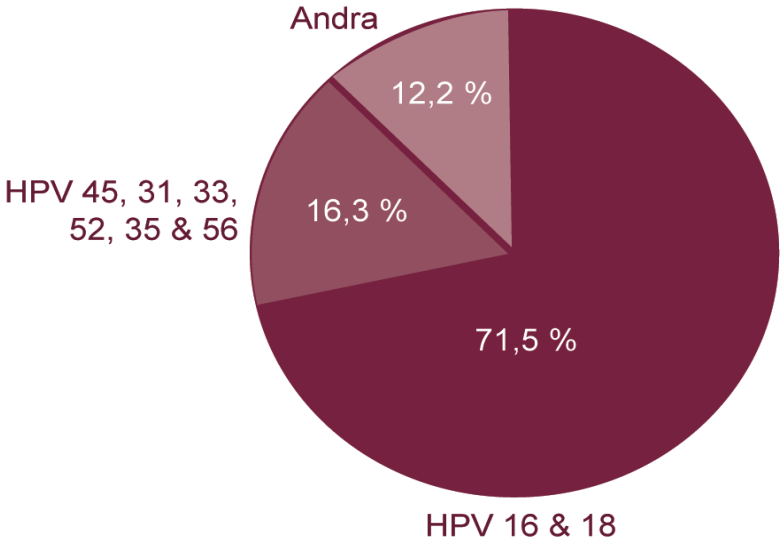
Humant papillomvirus - HPV



1. Steben M. et al. Gynecol Oncol 2007;107:2-5
2. CDC The Pink Book, Course Textbook -12th Edition (April 2011). http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html

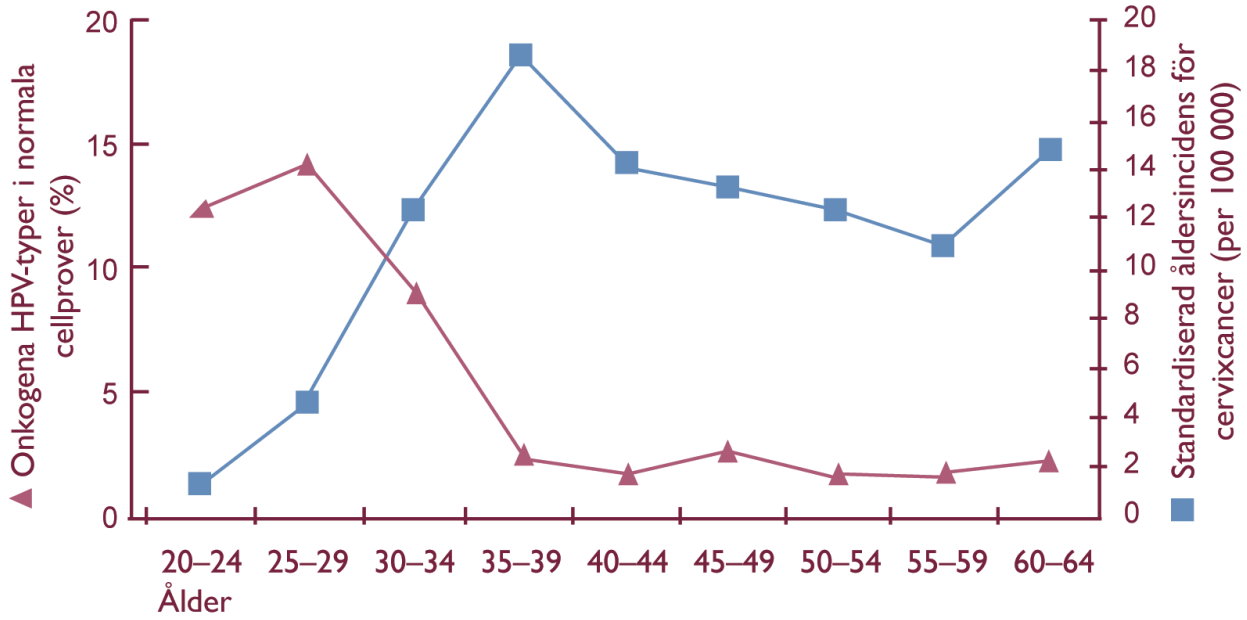
Karolinska Institutet

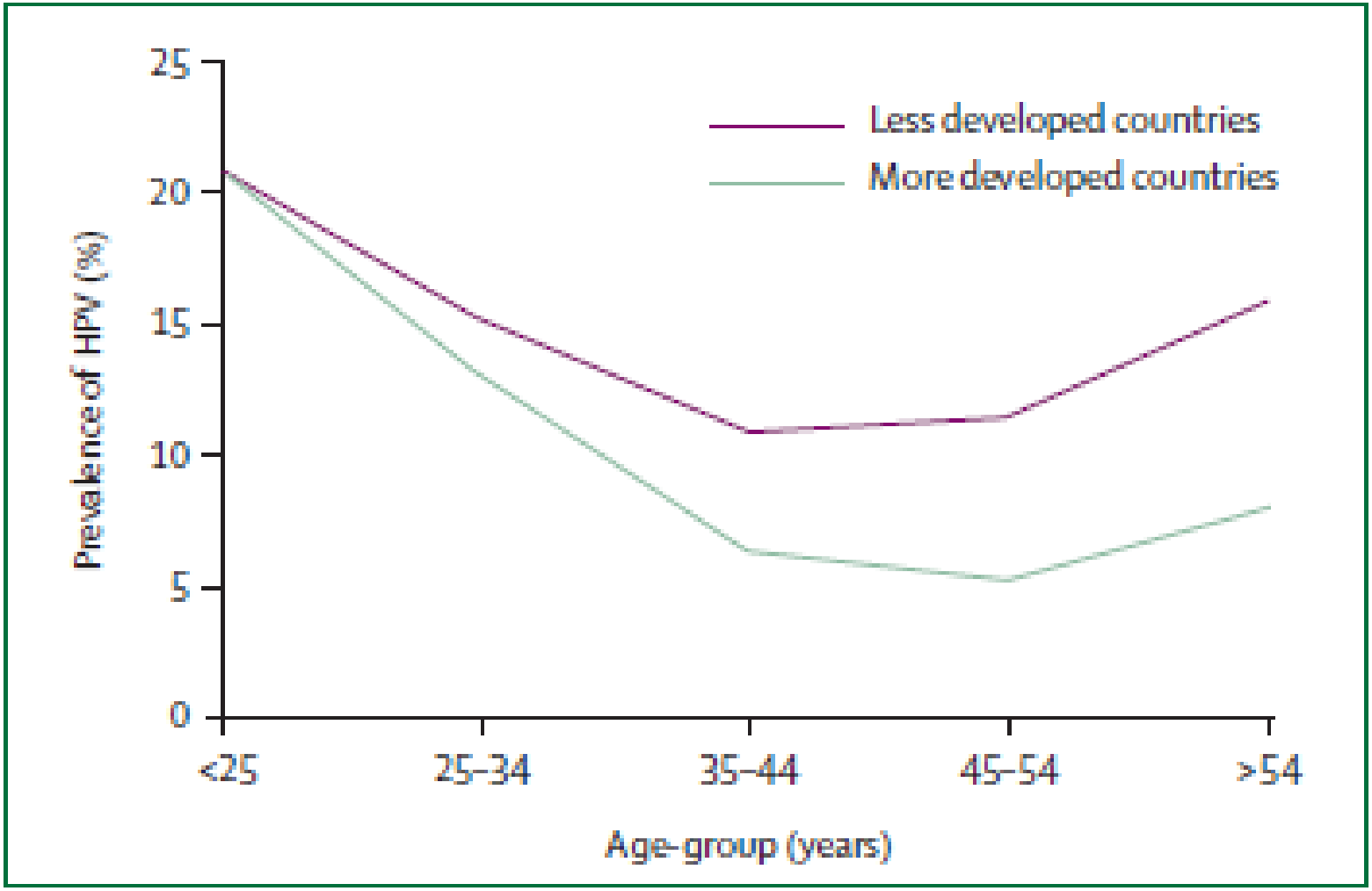
Cervixcancer uppdelad på onkogena HPV-typer



Infektioner med onkogent HPV är vanliga

Prevalensen av infektioner med onkogena HPV-typer och incidensen av cervixcancer, uppdelade på åldrar[4]




Less developed countries
More developed countries
Prevalence of HPV (%)
25
20
15
10
5
0
<25
25–34
35–44
45–54
>54
Age-group (years)

Vem drabbas av cervixcancer idag?

- **HPV-infekterade**

- **Aldrig screenade**

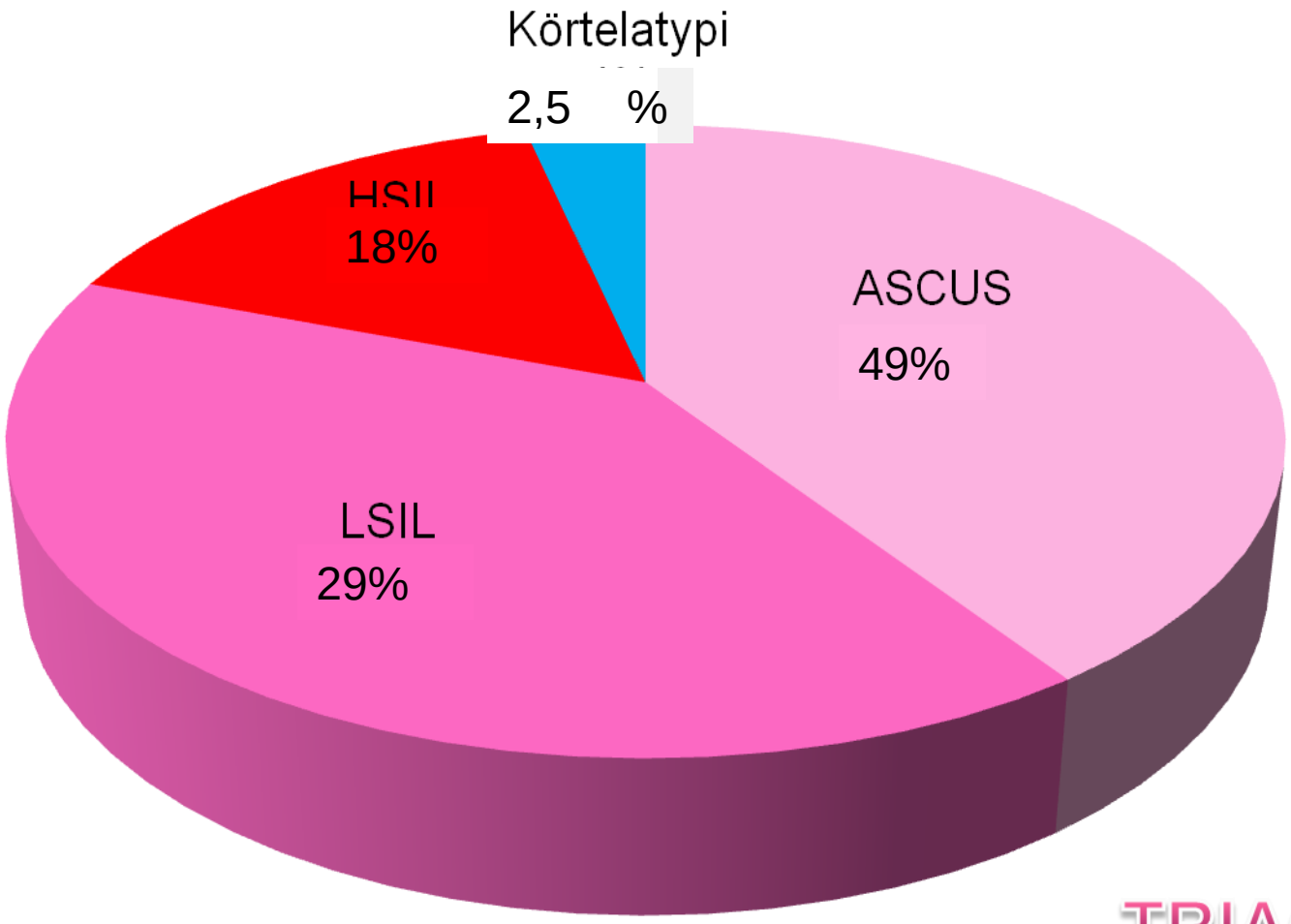
Ca hälften av de 450 fall som upptäcks varje år I Sverige har aldrig varit på cellprovskontroll.

- **Tidigare koniserade** trots att man radikalt exiderat cellförändringen. Recidiv drabbar ca 15-30%. I en australiensisk studie var den kumulativa incidensen av cancer 30% hos de som behandlats ofullständigt.

- **Äldre kvinnor**

Vilka kvinnor ska man testa för HPV?

1. HPV-test i uppföljningen av kvinnor med lätta och oklara cellförändringar (då ska patienten kallas in till mottagningen för en ny kontroll).



TRIAGE

2. HPV-test som reflex i vätskebaseradcytologi, hos kvinnor med lätta och oklara cellförändringar

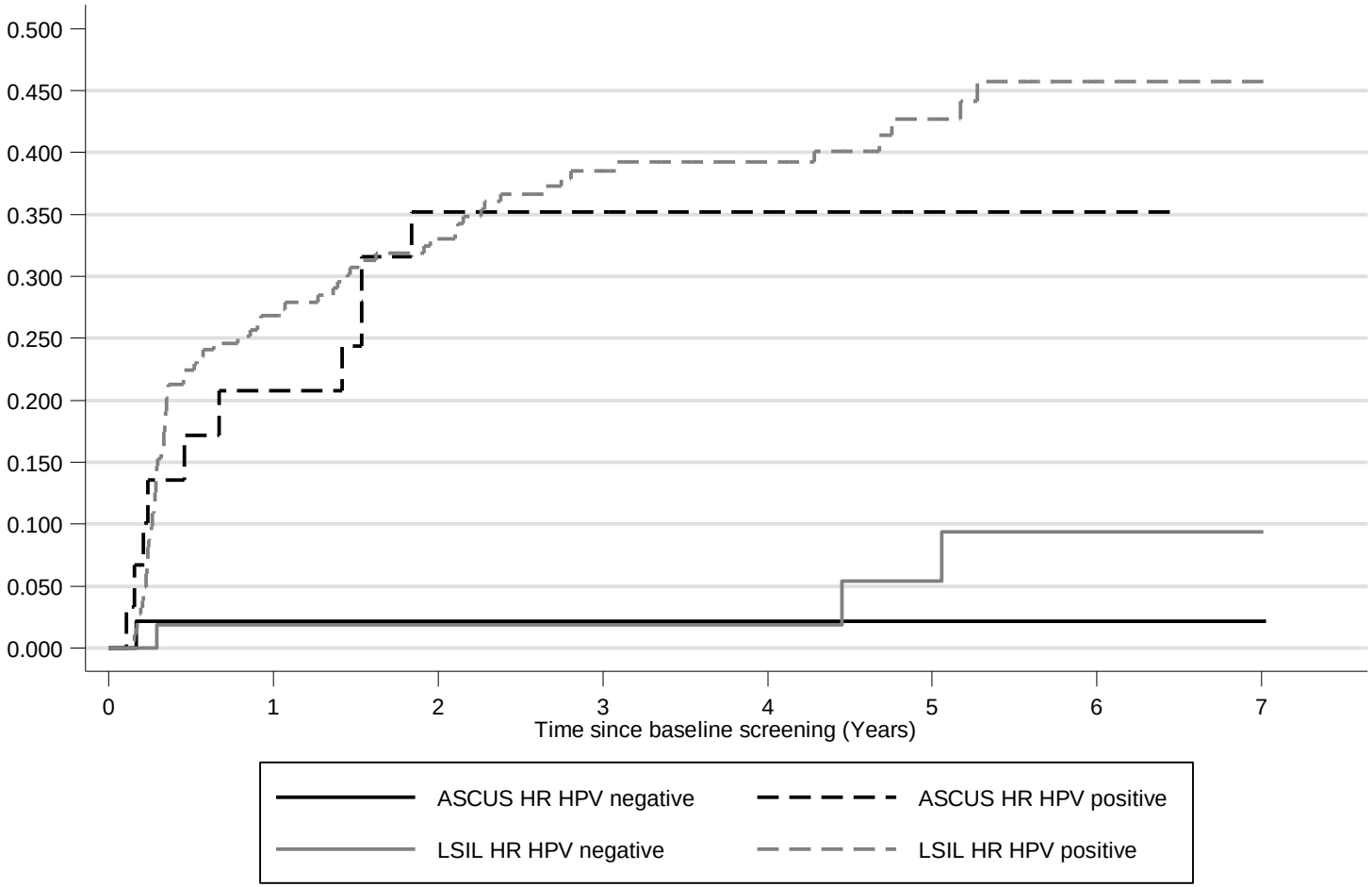
Allra viktigast: Ett betydande antal friska kvinnor 40% behöver inte utredas för en förändring som saknar samband med cancerutveckling

Möjligen ekonomisk vinst!

Absolut risk of prevalent CIN2+ in women with ASCUS)

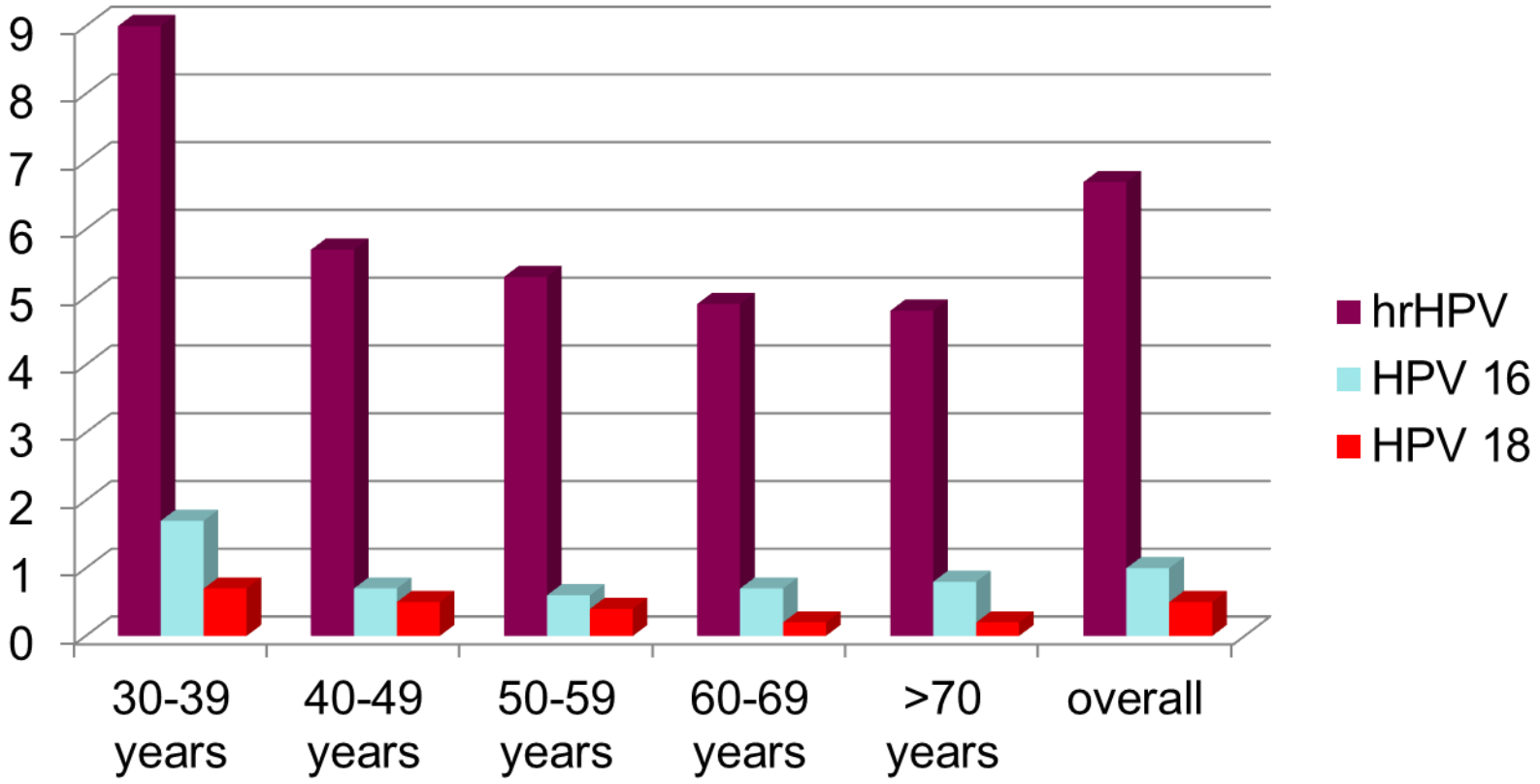
	Absolute Risk of CIN2+ (95% CI)
hrHPV negative	0,8 (0,4-1,5)
hrHPV positive (14 genotypes)	**14 (11-17)**
HPV16 positive	**32 (24-40)**
HPV18 positive	4 (1-15)
HrHPV positive (12 other genotypes)	**9 (6-12)**

Figure 4. Cumulative Incidence Proportion of CIN2+ by Baseline Test Result & HR HPV Status



3. HPV-test i primär screeningen

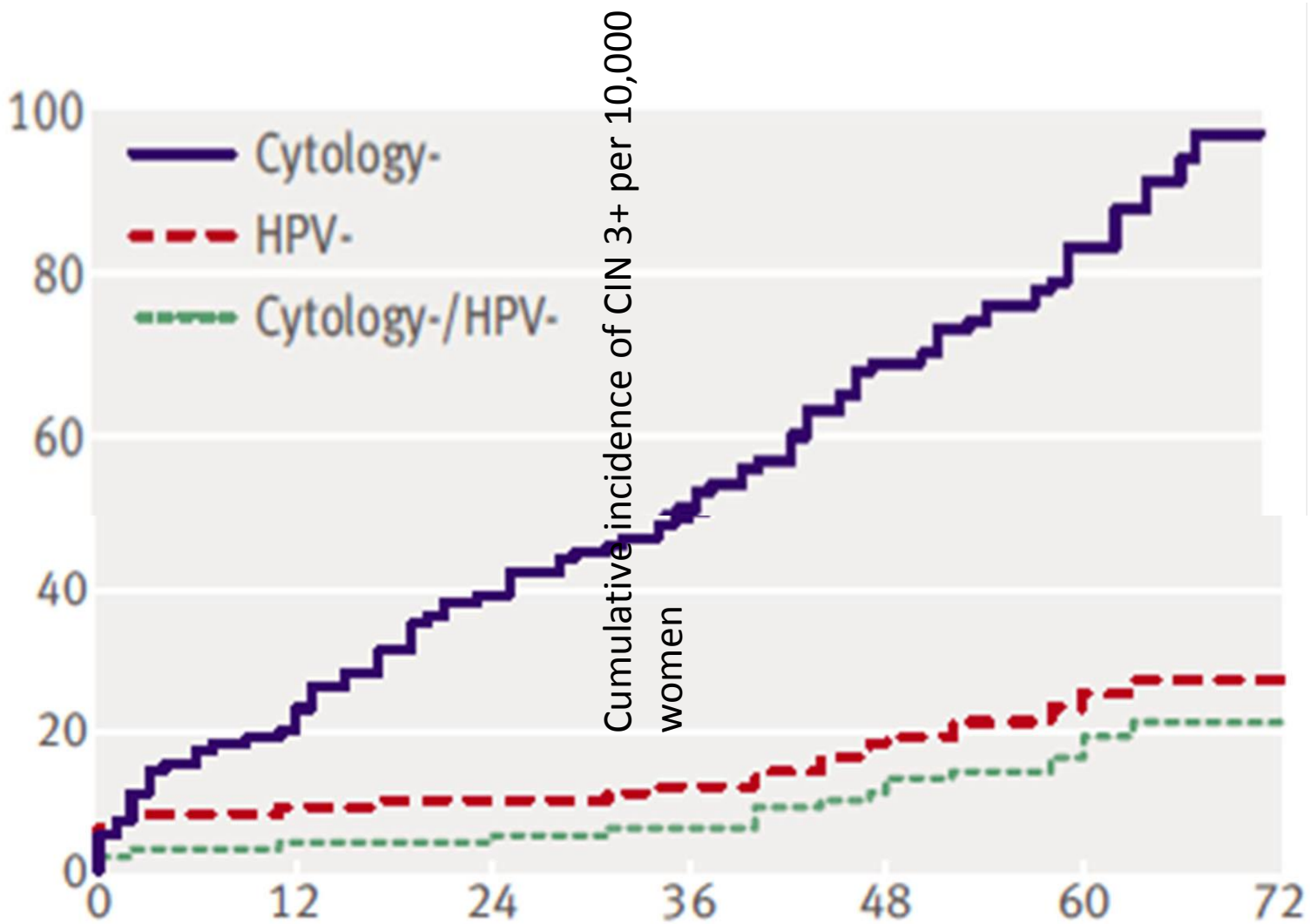
Prevalence of HPV in women with normal cytology results by age



Estimated Risk of prevalent CIN in women aged 30+ with normal cytology

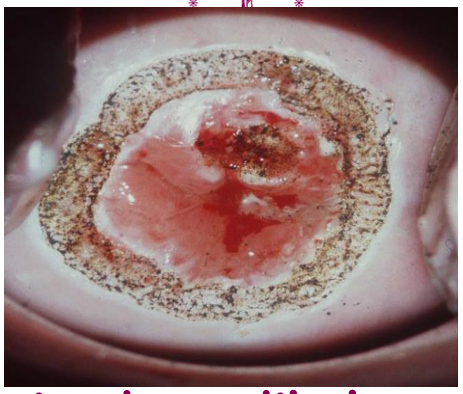
	Estimated Risk % (95% CI)	Estimated Risk % (95% CI)
	CIN2+	CIN3+
Overall	1,2 (0,6-1,8)	0,5 (0,3-0,9)
hrHPV negative	0,8 (0,3-1,5)	0,3 (0,02-0,7)
hrHPV positive (14 genotypes)	6,1 (4,9-7,2)	4,1 (3,5-5,0)
hrHPV positive (12 genotypes)	4,6 (3,5-5,7)	2,4 (1,6-3,3)
HPV 16 positive	**13,6 (9,5-18)**	**11,7 (7,9-15,8)**
HPV 18 positive	7, 0 (2,9-11,9)	5,7 (1,7-9,9)

Risk of CIN 3+ after neg cytology, neg HPV, or neg HPV and cytology



1%

4. Kvinnor som har genomgått behandling för cellförändringar



- 10% av patienter som opererades där PAD visade radikal bortagen kon- recidiverar
- 40% av icke radikala koner recidiverar
- 2% recidiverar efter hysterektomi
- kvinnor som hade cellförändringar ha 4-5 g större risk för att utveckla cervixcancer jämförande med normal befolkningen

4. Uppföljning av kvinnor som har genomgått behandling för cellförändringar

- Recidiverande sjukdom är omfattande och uppskattas till 15-20 % och risken kvarstår i mer än 25 år därför långsiktig uppföljning krävs.
- De flesta recidiverande/kvarstående fall upptäcks inom 2 år

- Radikalitet i konen är en dåligt prediktor för behandlingsresultatet (sensitivitet <50%, diagnostisk odds-ratio ≤2.5).
- Cytologi (visar falska neg frekvens av 50 % under uppföljning)
  Riskfaktorer (OR för CIN2+/HSIL)
- Högrisk-HPV 5.0
- Persisterande HPV-typ 12.

5. Äldre kvinnor

- Av våra register framgår att 50 procent av alla fall av skivepitelcancer på cervix förekommer hos kvinnor över 50 år.

- Samtidigt hittar man bara (< 10 procent) av förstadier till cancer med hjälp av den gynekologiska cellprovtagningen i denna åldersgrupp.

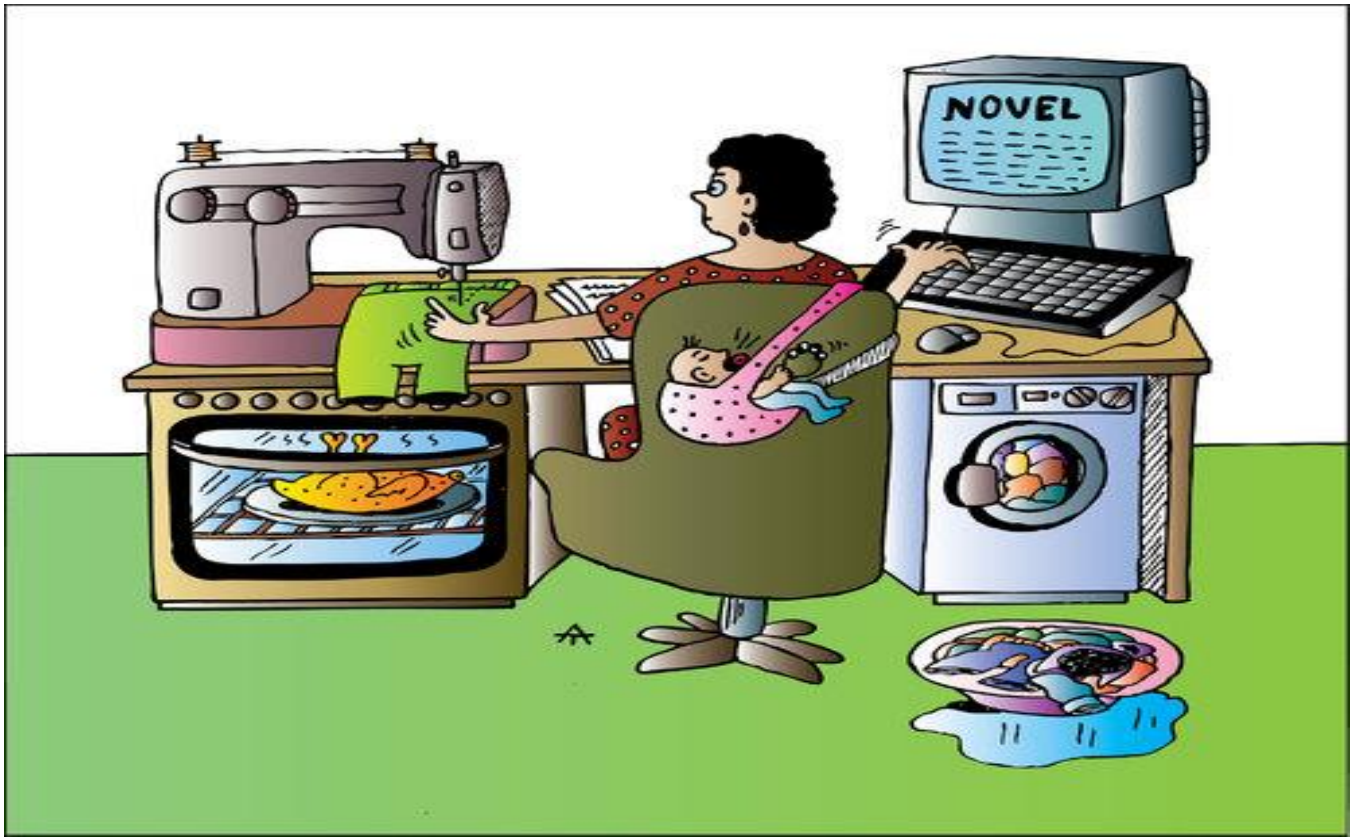
- Hos kvinnor i menopaus sjunker cellprovtagningens effektivitet brant samtidigt som cancerfrekvensen ökar.

5. Äldre kvinnor

- När HPV-test utförs på kvinnor i menopaus upptäcks nästan tre gånger så många kvinnor med förstadier till cancer som vid cellprovtagning.

- Vid HPV-analys i Uppsala visade det sig att förekomst av förstadier till cancer, CIN 2–3, i biopsimaterial från portio var 0,75 procent (10/1 329) av alla prov. Motsvarande siffra vid cellprovtagning var bara 0,25 procent (15/5 943).

- Ett HPV-test har således betydligt högre känslighet och dessutom en högre specificitet.



5. HPV-test som självtest hos kvinnor som inte deltar i screeningen?

Varför HPV-test?

- Sensitiviteten av HPV-test är 50% högre att detektera CIN2+ och det NPV av ett HPV-test för CIN2+ är 6% högre än för en negativt cytologi test.
- Kvinnor som varit HR-HPV-negativa 3 eller 5 år senare har 50% lägre incidens av CIN3+ jämförande med dem som varit cytologi negativa.
- Screening interval kan vara längre upp till 5-7 år utan att antal CIN2+ förändringar ökar.
- Möjligen primär screening med HPV-test kan börja från 30-32 åå, då prevalens av HR-HPV är ca 10%, men incidensen av CIN2+ är högt och studier har visat att förändringar i detta åldersgruppen sällan går i regress.
- Studier har också visat att kvinnor som ej deltar i screeningen testar sig själv i ca 30%.

Varför HPV-test?

- Sensitiviteten av cytologi att upptäcka CIN2+ är låg och detta resulterar i åtminstone 10% falsk-negativa cytologiska prover, samt falsk-positiva prover också förekommer.
- Incidensen av cervixcancer har inte förändrat sig sedan dem sista decennierna, och vi missar kvinnor med invasiv adenocarcinoma (incidensen av adenocarcinoma har inte gått ner sedan screeningen introducerades).
- Kvinnor med låggradiga förändringar kallas ofta in för onödiga undersökningar och detta påverkar kvinnans fysiska och psykiska hälsan.

Framtiden

Genom utvecklingen av bättre prevention for den största riskgruppen av kvinnor(dem som inte deltar i screeningen), samt erbjuda prevention till den äldre kvinnan, kommer vi att bidra till minskad förekomst av cervix cancer.

Karolinska Institutet