

Utvärdering av dubbelprovet, med primär testning för HPV och cytologi, vid 41 års ålder i det svenska screeningprogrammet mot livmoderhalscancer

Sara Nordqvist Kleppe, Joakim Dillner, Miriam Elfström

Bakgrund

Socialstyrelsens rekommenderar att: "de kvinnor som kallas vid cirka 41 år primärt bör analyseras för *både* HPV och cytologi. Detta för att säkerställa att screeningprogrammet upptäcker även de få fall av cellförändringar som kan uppstå utan en aktiv HPV-infektion." (Socialstyrelsen, 2015)

Socialstyrelsen fastställer i samma dokument att dubbelprovet även kan vara en form av kvalitetskontroll av programmet, och att det ska utvärderas efter cirka 5 år.

Sedan 2017 finns ett Nationellt Vårdprogram för Cervixcancerprevention (Regionala Cancercentrum i Samverkan, 2017), som styr hur regionerna ska omsätta Socialstyrelsens rekommendationer. Trots att de nya rekommendationerna och vårdprogrammet har funnits på plats i flera år har flera regioner ännu inte, eller först nyligen, infört de nya rekommendationerna.

Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx) innehåller all data relevant för screening mot livmoderhalscancer, vilket ger oss möjlighet att oberoende analysera i vilken omfattning de olika regionerna använt sig av dubbelprov, och hur effektivt dubbelproven upptäcker höggradiga cellförändringar på en nationell nivå.

Frågeställning

I samband med revideringen av det Nationella Vårdprogrammet för Cervixcancerprevention ställs frågan om dubbelprovet ska finnas kvar eller avvecklas; Syftet med den här analysen är att utvärdera den data vi har från 2019 gällande dubbelprov, för att ha ett underlag för beslutet.

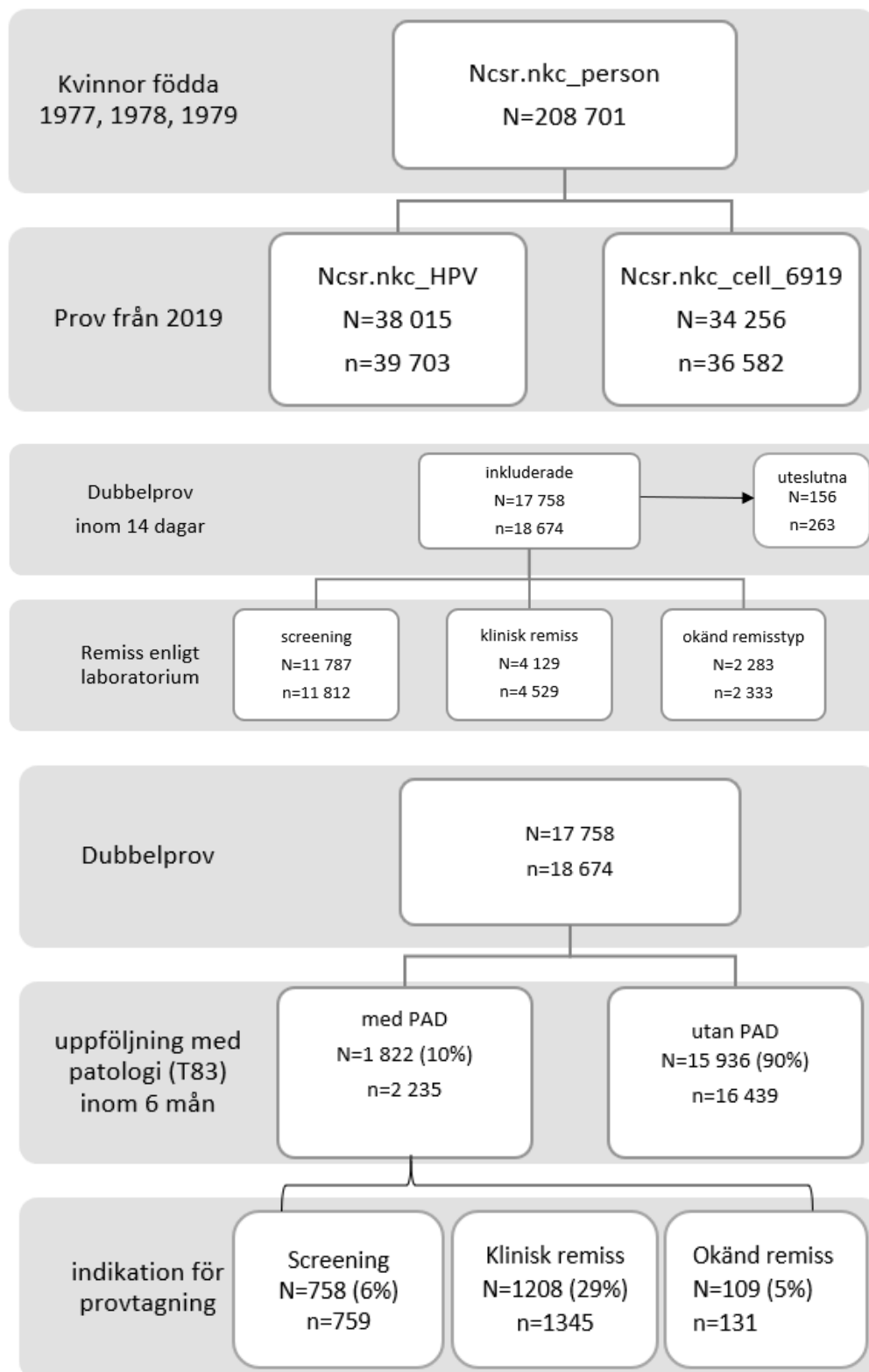
Metoder

Alla kvinnor, som är födda år 1977, 1978 och 1979, och som år 2019 alltså är 40–42 år gamla och är aktuella för dubbelprovet identifierades i NKCx (se flödesdiagram: figur 1).

För alla kvinnor i den aktuella åldersgruppen (N=208 701) extraherades all cytologi och HPV data för 2019. Som dubbelprov definierades de prover, där både cytologi och HPV låg inom 14 dagar av varandra. För över 99,5% utav alla identifierade dubbelprov (och för över 99,9% av alla screeningprov) var proven för cytologi- och HPV-analys tagna samma dag. För utvärderingen uteslöts dubbelprov med antingen HPV-diagnosen ej bedömbär (M09024) eller

cytologidiagnosen ej bedömbär (M09010) ur de fortsatta analyserna, samt koder av typen ej undersökt eller okänd, vilket motsvarar 263 prov från 156 kvinnor. Enligt den här definitionen inkluderades N=17 758 kvinnor med n=18 674 dubbelprover, varav N=11 698 kvinnor tog dubbelproven i screeningsyfte.

Figur 1: Flödesdiagram



Analyser av diagnoser genomfördes för i) alla dubbelprov (n=18 674), ii) dubbelprov tagna inom screening (n=11 812), iii) dubbelprov med indicerat prov/klinisk remiss (n=4 529) och iv) dubbelprov med okänd provtagningsorsak (n=2 333).

Redovisningen av diagnoser för dubbelproven rapporteras som positiv eller negativ för högrisk-HPV (utan angivelse av HPV-typ). För cytologi avgjorde den/de allvarligaste cytologidiagnosen/-

erna tillhörigheten till följande grupper: normal (M00110) även betecknade som cytologi-negativa (NEG CYT), samt till LSIL/ASC-US (låggradiga cellförändringar: M80770, M74006, M69710), HSIL (höggradiga cellförändringar: M80772, M74007, M80702, M69700), AGC (körtelcellsatypi: M69720) eller cancer (M80703, M81403) som blev sammanfattade som cytologi-positiva (POS CYT).

Av alla identifierade dubbelprov fanns uppföljning med vävnadsprov (ifrån cervix) inom 6 månader för 10% (N=1 822) av kvinnorna.

Patologidiagnoserna grupperades till: Benign och CIN1 (vilka också sammanfattades som Ej CIN2+), samt CIN2, CIN3/AIS, Cancer (som sammanfattades till CIN2+), samt till följande grupper som ej räknades in i sammanställningen av Ej CIN2+/CIN2+: Icke diagnostiska (övriga koder utan diagnostisk betydelse), Annan (vilket omfattade koderna: M69700, M69710, M69719, M69720, M76700 och NA). Det är vanligt förekommande att diagnoser från fler än en kategori förekommer för samma kvinna, exempelvis kan cellförändringar i både körtelceller och i skivepitelceller förekomma parallellt. Notera att för varje kvinna med dubbelprov valdes värsta diagnosen (inom 6 månaders uppföljningstid). Kategorierna "Annan" och "Icke diagnostiska" redovisas endast för de kvinnor som inte har en i sammanställningen giltig diagnos.

Resultat

Tabell 1 visar antalet kvinnor med dubbelprov per region, samt antalet kvinnor med dubbelprov tagna inom screening. Tabell 2 summerar patologidiagnoserna uppdelat på HPV-status och cytologi-status. Tabell 3a och 3b visar cytologidiagnos mot patologidiagnos för HPV-negativa (3a) och HPV-positiva (3b) respektive.

Tabell 1: Antal kvinnor med dubbelprov, definierade som cytologi och HPV prov tagna inom 14 dagar, under 2019, per region. *Utav alla prov hade 9 kvinnor dubbelprov i fler än en region. Resultaten redovisas för alla prov, samt endast prov tagna inom screening.

Region	Antal kvinnor med dubbelprov	Varav med screeningprov
Stockholm	1 362	861
Uppsala	236	63
Södermanland	167	45
Östergötland	1 003	781
Jönköping	1 244	Okänt
Kronoberg	202	103
Kalmar	377	260
Skåne	5 608	4 513
Västra Götaland	4 291	3 709
Värmland	364	78
Örebro	103	103
Västmanland	1 039	Okänt
Dalarna	1 337	1 144
Jämtland	92	19
Västerbotten	235	71
Norrbotten	107	37
Totalt	17 767 (17 758*)	11 787

Utav totalt 17 758 kvinnor med dubbelprov, dvs. när cytologi och HPV analys utförts inom 14 dagar, har 11 787 kvinnor (66%) tagit dessa inom screening, dvs. det rekommenderade provet vid 41 års ålder. Nio kvinnor har tagit ett dubbelprov i två olika regioner (inga inom screeningen), och redovisas för båda regionerna ovan. Dubbelprov används även vid kliniska remisser för indicerade prov, till varierande andel i olika regioner. Endast ett fåtal regioner har infört dubbelprovet vid 41 års ålder i större omfattning, däribland Skåne och Västra Götaland. Data visar också att Stockholm, Östergötland och Dalarna delvis har infört dubbelproven. Örebro har endast dubbelprov bland screeningprov, men antalet dubbelprov (n=103) är fortfarande lågt under 2019. Genom att använda information från laboratorierna, om vilka remissserier som betecknar dubbelproven i laboratedata, kan vi bekräfta att ytterligare 2 regioner i enlighet med rekommendationerna infört dubbelprovet till en lägre omfattning: Kronoberg och Kalmar. I två regioner är antalet dubbelprov tagna inom screening okänt, då NKCx inte kan särskilja dessa i data på ett enkelt sätt: Jönköping och Västmanland, som båda tagit över tusen dubbelprov under 2019.

Tabell 2: Summerande tabell av allvarligaste patologidiagnos i cervix (T83) beroende på HPV- och cytologi-status, för alla dubbelprov respektive för screeningprov i parentes. *Annan och icke diagnostiska koder i patologi räknades inte in i summeringen: Ej CIN2+/CIN2+.

Patologidiagnos	POS HPV		NEG HPV	
	POS CYT	NEG CYT	POS CYT	NEG CYT
Benign	299 (154)	87 (25)	109 (39)	282 (37)
CIN1	354 (179)	66 (24)	102 (33)	112 (0)
CIN2	9 (6)	0 (-)	1 (-)	0 (-)
CIN3	361 (189)	17 (6)	9 (2)	11 (-)
AIS	13 (9)	0 (-)	2 (0)	0 (-)
Cancer	21 (9)	0 (-)	1 (-)	0 (-)
Annan*	27 (20)	9 (4)	9 (1)	8 (1)
Icke diagnostisk*	34 (21)	5 (1)	6 (1)	16 (2)
Ej CIN2+	653 (333)	153 (49)	211 (72)	394 (37)
CIN2+	399 (209)	17 (6)	13 (2)	11 (0)
CIN2+ prevalens	38% (39%)	10% (11%)	6% (3%)	3% (-)
Dubbelprov utan PAD	706 (482)	1 316 (1027)	669 (372)	13 365 (9088)

Prevalensen av bekräftad CIN2+ i vävnadsprov var som högst för prov som är både HPV- och cytologi-positiva 38% (39% i screeningprov), tydligt lägre för prov som är HPV-positiva och cytologi-negativa 10% (11%) och för HPV-negativa och cytologi-positiva prov 6% (3%), samt lägst för HPV- och cytologi-negativa prov 3% (0%).

Det var endast 2 screeningprover med bekräftad CIN2+ diagnos i vävnadsprovet som var HPV-negativa och cytologi-positiva, och som alltså kan upptäckas genom dubbelprovet utav 11 698 kvinnor. I jämförelse är det 209 screeningprover, som är positiva i HPV och cytologi, som resulterar i CIN2+ diagnos. Ytterligare 6 CIN2+ återfanns bland HPV-positiva screeningprov (med negativ cytologi).

De allra flesta HPV- och cytologi-negativa dubbelproverna hade ingen uppföljande histopatologi (n=13 365), vilka utgör 83% av alla dubbelprov som saknar uppföljning. De HPV-positiva dubbelproverna har i högre utsträckning uppföljning med patologi, totalt sett finns endast n=2022 prover utan uppföljning, motsvarande 13% av alla prover utan uppföljning.

I tabell 3a (HPV-negativa) och 3b (HPV-positiva) redovisas patologidiagnoserna grupperat på cytologi-diagnos.

Tabell 3a: Cytologi och patologi diagnoser för HPV-negativa dubbelprov (*observera att det även finns prover med okänd provtagningsorsak, varför screening + Indicerat prov sammantaget blir mindre än totalen)

HPV-negativa dubbelprov	Cytologi (allvarligaste diagnos)	Patologi	diagnoser, alla provtyper	Screening*	Indicerat prov*
Normal: M01100	Inget prov		13365	9088	2317
	Normal		282	37	230
	Icke diagnostisk		16	2	13
	CIN1		112	0	106
	CIN3		11	0	11
	Annan		8	1	6
LSIL: M74006 (CIN1) M69710 (ASCUS) M80770 (LSIL)	Inget prov		648	360	259
	Normal		94	28	60
	Icke diagnostisk		5	1	4
	CIN1		97	31	67
	CIN3		5	2	5
	AIS		2	0	2
	Annan		9	1	4
	Inget prov		14	8	4
HSIL: M69719 (ASC-H) M74007 (CIN2) M80702 (CIN3) M80772 (HSIL) M69700 (Atypi, oklar celltyp)	Normal		5	2	3
	CIN1		7	1	6
	CIN2		1	0	1
	CIN3		4	0	3
	Inget prov		7	4	4
	Normal		12	9	3
AGC: M69720	Icke diagnostisk		1	0	1
	CIN1		1	1	0
	CIN3		1	0	1
	Cancer		1	0	0

HPV-negativa körtelcellsatypier (AGC) resulterade som värst i histologiskt bekräftad lätt skivepitel dysplasi (CIN1), och i övrigt bedömdes dessa som normala. De 13 HPV-negativa och cytologipositiva prover som upptäcktes genom dubbelprovet bekräftades som CIN3 (10) och AIS (2) respektive cancer (1) i histopatologi, varav endast 2 utav dessa dubbelprov är tagna inom screening. Dock fanns också cytologi-positiva prover där 111 efterföljande histologier var normala och 105 hade CIN1 (varav 39 respektive 33 är screeningprov).

Table 3b: Cytologi och patologi diagnoser för HPV-positiva dubbelprov (*observera att det även finns prover med okänd remisstyp)

HPV-positiva dubbelprover					
Cytologi (allvarligaste diagnos)	Patologi	Antal diagnoser	*Screening	*Indicerat prov	
Normal: M01100	Inget prov	1316	1027	167	
	Normal	87	25	58	
	Icke diagnostisk	5	1	2	
	CIN1	66	24	38	
	CIN3	17	6	10	
	Annan	9	4	4	
	LSIL: M74006 (CIN1) M69710 (ASC-US) M80770 (LSIL)	Inget prov	634	428	203
Normal		271	140	138	
Icke diagnostisk		29	18	11	
CIN1		308	155	184	
CIN2		5	4	1	
CIN3		164	84	89	
AIS		2	2	0	
Cancer		2	1	0	
Annan		25	17	10	
HSIL: M69719 (ASC-H) M74007 (CIN2) M80702 (CIN3) M80772 (HSIL) M69700 (Atypi, oklar celltyp)		Inget prov	69	48	17
		Normal	29	14	14
	Icke diagnostisk	4	3	1	
	CIN1	55	24	33	
	CIN2	4	2	3	
	CIN3	213	99	125	
	AIS	2	1	0	
	Cancer	12	5	7	
	Annan	4	3	1	
	AGC M69720	Inget prov	5	5	0
Normal		2	0	2	
Icke diagnostisk		2	0	2	
CIN1		1	0	1	
CIN3		4	2	2	
AIS		5	3	1	
Cancer		3	1	1	
Cancer: M80703 M81403		Inget prov	1	1	0
	Normal	1	0	1	
	CIN3	6	4	2	
	AIS	6	3	3	
	Cancer	5	2	3	

Av HPV-positiva prover med AGC i cytologi kunde 5 bekräftas som AIS, 4 som CIN3 och 3 som cancer.

Diskussion och slutsats

Vi har utvärderat all data för dubbelprov som tagits 2019 i hela Sverige, och kunde identifiera 18 674 dubbelprov (HPV och cytologi som tagits inom 14 dagar) för 17 758 kvinnor, varav 11 787 kvinnor tog 11 812 dubbelprov inom screeningverksamheten, och då främst i Skåne och Västra Götaland. Ytterligare 4 529 dubbelprov var indicerade prov, resterande 2 333 dubbelprov togs på okänd provtagningsorsak.

Vi identifierade uppföljning med vävnadsprov (från cervix) inom 6 månader för 1 822 kvinnor (10%). Den högsta andelen av dubbelprov som följts upp med vävnadsprov inom 6 månader finns hos de indicerade proven (27%), för screeningproven är andelen mycket lägre (6%).

Av de dubbelprover inom screening som följts upp med vävnadsprov, upptäcktes endast 2 CIN2+ efter HPV-negativa och Cytologipositiva prover, vilket betyder att <0,1% av kvinnorna som lämnat dubbelprov i screening fått en CIN2+ diagnos i vävnadsprov som man inte skulle ha fått om det enbart varit primär HPV-screening. Den stora majoriteten av alla CIN2+ som hittas inom screeningen (209/217) identifieras genom primär HPV, med triage med cytologi, vilket betyder att reguljär screening är ett effektivt och säkert sätt att identifiera CIN2+ och att dubbelprovet inte är ett effektivt sätt att hitta dessa. För indicerade prov hittas 11/263 CIN2+ genom dubbelprovet, och 231/263 CIN2+ bland HPV och cytologipositiva. Det verkar därför vara säkert att ta bort dubbelprov inom screening, då det är ytterst få ytterligare fall av CIN2+ som upptäcks utöver dem som hittas genom primär HPV-screening med cytologi triage.

För indicerade prover (tagna på klinisk remiss) verkar det däremot vara viktigt med att proven analyseras med både HPV och cytologi.

För åldersgrupper med primär cytologi bör HPV-test användas som reflex vid diagnosen körtelcellsatypi (AGC), då dessa på så sätt kan indelas fynd med mycket låg risk (HPV-negativa) och mycket hög risk (HPV-positiva).

De redovisade analyserna stödjer avveckling av dubbelprovet inom screening.

NKCx kan åta sig att årligen upprepa analyserna för att bekräfta att data är tillräckligt robust.

Källor

Socialstyrelsen, 2015. Screening för livmoderhalscancer - Rekommendation och bedömningsunderlag.

Regionala Cancercentrum i Samverkan, 2017. Cervixcancerprevention -Nationellt vårdprogram och Konsekvenser av införande av Socialstyrelsens rekommendationer gällande screening, juni 2015.