

## Ny generasjon HPV-tester på vent

Ny forskning viser at gentester for humant papillomvirus (HPV) siler ut de behandlingstrengende i langt større grad enn celleprøver. Samtidig er det grunn til å tro at mRNA-tester bør velges fremfor DNA-tester.

Dagens primærscreening mot livmorhalskreft er basert på celleprøver. Målet med masseundersøkelsen med celleprøver er å oppdage celleforandringer og gi behandling før kreft utvikles.

- Men celleprøvene gir mange falske negative prøvesvar, sier HPV-forsker og overlege Sveinung Sørbye ved avdeling for klinisk patologi ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

På bakgrunn av dette er det satt ned et eget norsk utvalg som skal se på HPV-tester i primærscreeningen.

### Gode testegenskaper

Sørbye har i sin seneste forskning vist at mRNA-tester både har relativt høy sensitivitet (81 prosent) og spesifisitet (91 prosent) når det gjelder å avdekke moderate og betydelige celleforandringer i livmorhalsen. - Man ønsker seg selvsagt hundre prosent på begge disse parameterne, men i praksis må man velge hvilke av disse to som skal være høy, forklarer Sørbye.

- Likevel er en sensitivitet på 81 prosent et bra resultat. Dagens celleprøver har kun 50 prosent, legger han til.

Det strides om det er DNA- eller mRNA-tester som har de beste egenskapene for primærscreening.

### DNA versus mRNA

Når man skal se på om det er mRNA- eller DNA-tester som fungerer best, må resultatene fra mRNA-forskningen her i landet sammenlignes med publiserte funn.

- DNA-testene har høy sensitivitet. mRNA-prøvene fanger likevel opp like mange med kreft. Det er jo det som skal forebygges, understreker Sørbye.

Derfor mener Sørbye at mRNA-testene har et fortrinn fremfor DNA-prøver innen HPV-screening.

- Samfunnsøkonomisk ser det ut til at mRNA-tester bør velges som den fremtidige primærscreeningen for HPV, kommenterer han.

### Reduserer overbehandling

DNA-testene Sørbye sammenligner mRNA-testen med (Hybrid Capture 2 og Amplicore), har en positivitetsrate på henholdsvis 17 og 15 prosent. Til sammenligning har mRNA-testen (ProTect HPV-Proof) en positivitetsrate på fem prosent.

- Klarer vi å finne like mange kvinner med høy risiko for kreftutvikling ved å plukke ut fem prosent av screeningpopulasjonen i stedet for 15 prosent, vil dette ha stor samfunnsøkonomisk betydning. Det ville ha redusert unødvendige kontroller, unødvendige biopsier og overbehandling, forklarer Sørbye.

### **Fem typer HPV**

En annen diskusjon er antallet typer av HPV-viruset som skal inkluderes i testen. Her er det forskjeller mellom DNA- og mRNA-testene. Det er som kjent stor forskjell på evne til å utvikle kreft for de ulike HPV-typer.

- Tilhengerne av DNA-testen vil gjerne ha med alle de 14- 15 høyrisikotypene av HPV med i testen. Den mRNA-testen vi bruker i Tromsø, inkluderer bare de fem mest kreftfremkallende HPV-typer, forklarer Sørbye.

Men å inkludere alle typene av høyrisiko-HPV, er ikke hensiktsmessig, skal vi tro overlege Sørbye.

- Poenget er at jo flere HPV-typer som legges til en test, desto mer sensitiv er testen. Samtidig vil det gjøre en positiv test desto mindre nyttig for klinikere og pasient, på grunn av lav spesifisitet og lav positiv prediktiv verdi for behandlingstrengende celleforandringer, understreker Sørbye.

I løpet av et par uker publiserer Sørbye ytterligere en artikkel. Her ser han på den positive prediktive verdien av mRNA-testen.

### **Diagnostiske rammevilkår**

Dagens diagnostikk, hva gjelder sensitivitet og positiv prediktiv verdi, legger disse rammevilkårene til grunn:

1. Sensitiviteten til celleprøver er på om lag 50 prosent.
2. Sensitiviteten til koloskopirettede biopsier er på om lag 70 prosent.
3. Kun fem prosent av de moderat utviklede celleforandringene (CIN2) kan utvikles til livmorhalskreft dersom de forblir ubehandlet.
4. Kun 30 prosent av de betydelige celleforandringene (CIN3) vil utvikles til livmorhalskreft dersom de forblir ubehandlet.

### **Ikke med i analysen**

Tallene er basert på litteratur i forhold til primærscreening.

- Dette viser at en celleprøve med etterfølgende koloskopirettede biopsier kun finner ned mot 35 prosent av de moderate og betydelig utviklede lesjonene i en primærscreeningbefolkning. Siden de fleste studier som analyserer sensitivitet, baserer seg på cytologi som utplukkingskriterium, er opp imot 65 prosent av disse gradene av celleforandringer ikke med i analysen, forklarer Sørbye.

Det er viktig å måle testene opp mot hvor mange som virkelig utvikler livmorhalskreft, og ikke opp imot hvor mange som har de ulike gradene av celleforandringer.

### **En vei å gå**

Sørbye innrømmer at man har en vei å gå før mRNA-testen er en del av primærscreeningen.

- mRNA testen har samme kreftforebyggingspotensial som DNA-tester, men har mye høyere spesifisitet. Men PreTect HPV-Proof er også eneste test som gir negativt utslag i en andel av de moderate og betydelige nivåene av celleforandringer. utfordringen er å utføre studier som viser at testene der mRNA-testen slår negativt ut, ikke utvikler seg til kreft, supplerer han.

Det er i dag umulig å utføre en slik studie. - Men samtidig er mRNA-testen den eneste screeningtesten som har egenskaper som kvalifiserer til bruk i en slik studie. Den er derfor den eneste testen som i fremtiden kan vise seg å være den ideelle testen, avslutter Sørbye.

---

## **- Trenger flere og større studier**

### **Professor Tore Jarl Gutteberg etterlyser studier med større materiale der HPV-tester sammenlignes med hverandre.**

Tore Jarl Gutteberg, professor i mikrobiologi ved Universitetet i Tromsø, tok del i den seneste HPV-studien til Sveinung Sørbye.

- Mye tyder på at testen vi har sett på, er minst like bra og kanskje bedre enn de eksisterende screeningundersøkelsene av behandlingstrengende kvinner med HPV, sier Gutteberg, som har jobbet med påvisning av virus i studien. - Men siste ord i valg av verktøy for HPV-screening er ikke sagt. Jeg tror man må være åpen for at det kan komme langt bedre tester i fremtiden enn dem vi har i dag, kommenterer Gutteberg.

---

## **Testes ut i Trøndelag og på vestlandet**

### **De nye screeningmetodene for humant papillomvirus (HPV) vil i første omgang kun bli implementert i enkelte deler av landet.**

- Det er i første omgang ikke snakk om å utvikle metoder som skal igangsettes i hele landet, men å få i gang disse metodene i noen regioner, sier lederen for det nasjonale utvalget som ser på nye metoder for HPV-screening, Olav Vintermyr.

#### **Best for modne kvinner**

Vintermyr kan derimot ikke si noe om når en slik utprøvningsfase vil iverksettes. - Men det er ingen hemmelighet at de først vil testes ut i Trøndelag og på Vestlandet, forklarer lederen for fagutvalget, som omtales som «Gruppe II».

Vintermyr ser for seg at de nyutviklede metodene for screening av de farlige HPV-typene egner seg best for modne kvinner. - Vi ønsker ikke å teste dette på unge kvinner. I denne gruppen er det svært mange med HPV, men sjeldent vil det være noe særlig risiko for utvikling av kreft. Derimot vil screening av mer modne kvinner fungere bedre. Her vil prevalensen av risikosmitte være forholdsvis mye lavere, og det er kvinner i denne gruppen som står i fare for å utvikle kreft, kommenterer Vintermyr.

#### **Langt frem?**

Man ser for seg den optimale HPV-testen, som utelukkende ser på de farligste typene. Vintermyr tror imidlertid man er et godt stykke unna å utvikle en slik test.

- Det finnes i dag ingen slik test, og jeg tror utviklingen av en slik først vil finne sted langt frem i tid, sier han.

#### **Interessemelding:**

Denne studien er finansiert av Universitetssykehuset i Nord-Norge. Sveinung Sørbye: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Referanser:

Sørbye S , ismen S, utteberg T , Mortensen S. HPV mRNA test in women with minor cervical lesions: xperience of the University of North Norway. ournal of Virological Methods. uli 2010.

Castle P . The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. Infectious Agents and Cancer. Mai 2009.

Temabilag: Kvinnehelse, Dagens Medisin 14/10

---

Petter Morten Pettersen