

STRIBEN SPECIAL

CYTOLOGI

UPRÆCISE HPV ASSAYS VIL MEDFØRE OVERBEHANDLING

Ca. 25% af de kvinder, der sendes til opfølgning på baggrund af en positiv HPV analyse, er slet ikke i fare for at udvikle livmoderhalskræft. Det koster både ressourcer hos hospitalsvæsenet og unødige bekymringer hos kvinderne. Baseret på data fra det danske HORIZON studie udført på Patologi-afdelingen på Hvidovre Hospital, har PhD, Dipl.Med.Sci og seniorforsker Jesper Bonde med sit team for nyligt udgivet en artikel, der hjælper med at afdække problemets omfang.



HPV er langt fra en entydig størrelse. Der findes flere end 200 HPV genotyper, som alle har forskellig risikoprofil, når det kommer til kræftudvikling. Ud af de 200 er 13 identificeret som højrisiko og 1 yderligere som potentiel højrisiko ift. livmoderhalskræft og andre HPV relaterede kræfttyper. Resten er i princippet lavrisiko og giver normalt ikke anledning til opfølgning eller behandling. Man kan derfor behandle patienten mere præcist og effektivt, såfremt man kender den nøjagtige HPV genotype bag smitten.

Et af problemerne er imidlertid, at selv de mest anvendte HPV analyser tilsyneladende har svært ved at skelne mellem genotyperne.

Dette giver risiko for krydsreaktivitet, hvor lavrisiko genotyper forveksles med højrisiko, og derfor giver falsk positive HPV resultater.

Overraskende overdiagnosticering

Jesper Bonde og hans team gennemførte test på 5.000 celleskrab, hvor de benyttede tre førende HPV screeninganalyser, nemlig HC2, cobas og APTIMA, som alle tre måler forekomsten af de 13 eller 14 højrisiko genotyper. Resultaterne blev holdt op imod en fjerde HPV analyse (CLART), der ikke blot tester for højrisiko, men også 22 lavrisiko genotyper. Og resultaterne var overraskende.

Det viste sig, at mellem 11% og 17% af alle de positive resultater var falsk positive, fordi der skete krydsreaktivitet til lavrisiko genotyper, eller fordi referenceanalysen ingen genotyper kunne finde overhovedet.

High Tech?

En af årsagerne til denne uoverensstemmelse er, at teknologierne bag analyserne er forskellige. Nogle anvender PCR teknik, andre antistof-detektion, så selvom analyserne har samme formål, nemlig at identificere de HPV smittede kvinder, bliver resultaterne uens.

Nogle af metoderne måler på mængden af virus snarere end risikotypen, idet de måler på flere genotyper i samme kanal. Det betyder, at selvom mængden af de enkelte genotyper ikke er høje nok ift. den tærskelværdi, der afgør om en prøve er positiv eller negativ (cut-off), lægges de alligevel sammen i én bunke. Tilsammen overskrider de lave mængder HPV cut-off'en, og prøven dømmes som værende (falsk) positiv.

Nogle gange skyldes krydsreaktivitet, at høj- og lavrisiko genotyperne ligner hinanden rent genetisk, dvs. at deres DNA sekvenser kun adskiller

sig en smule fra hinanden. Det betyder, at hvis firmaerne bag analyserne ikke er grundige nok i deres fremstilling af primere og prober (små syntetiske DNA sekvenser der skal detektere de enkelte genotyper), kan de nemt komme til at detektere en lavrisiko genotype i stedet for en højrisiko.

Jesper Bondes resultater har vist, at

op imod hver fjerde kvinde, der bliver sendt til opfølgende behandling, men som aldrig udvikler dysplasi, er blevet videresendt på baggrund af en falsk positiv HPV test forårsaget af krydsreaktivitet.

Det koster ikke bare sundhedsvæsenet unødige ressourcer, men har også store psykiske omkostninger for den enkelte kvinde og hendes familie.

Fremtidens teknologi lover større præcision

Som Jesper Bonde udtrykker det: "Den positive side ved de nuværende HPV analyser er, at de har et meget finmasket net, så stort set alle kvinder, som rent faktisk er i risikogruppen for at udvikle celleforandringer eller cancer, bliver opfanget. Ulempen er, at alt for mange kvinder fanges og sendes unødigt til opfølgning, f.eks. pga. krydsreaktivitet." Han efterlyser teknologi, der ikke skyder med spredhagl, og netop forholdet mellem præcision og tilstrækkelig bredde er kernen i fremtidens teknologi. "I virkeligheden vil vi jo helst kende kvindens risiko for at udvikle sygdom i forbindelse med et positivt HPV fund, og ikke bare om hun er HPV positiv."

SUREPATH REDUCERER RISIKOEN FOR FALSKE NEGATIVE PRØVER MARKANT

Dette er blot en af de klare konklusioner, der kan uddrages af to nyligt publicerede studier fra Hvidovre Hospital/Københavns Universitet samt Erasmus Universitetet i Holland. Det hollandske studie er baseret på ikke mindre end 6 mio. prøver taget over 12 år blandt hollandske kvinder, i alle aldre, og i forbindelse med den nationale cervix cancer screening, mens det danske studie er baseret på 675.000 prøver over 9 år.

Den overordnede konklusion er klar:

SurePath er langt mere effektiv, når det gælder om at opdage forstadier til cervix cancer, end konventionel cytologi.

Samtidig viser begge studier, at den konkurrerende teknologi inden for væskebaseret cytologi, ThinPrep, ikke bidrager med en markant bedre detektionsrate i forhold til konventionel cytologi.

Bag studierne er et mangeårigt samarbejde mellem epidemiologer fra Department of Public Health på Erasmus University Medical Center, Epidemiologi og Screening i Rotterdam, Københavns Universitet samt Patologiafdelingen på Hvidovre Hospital. De hollandske epidemiologer registrerer og evaluerer data fra de tre store cancer screeninger i Holland. Forskergruppen støttes af den hollandske regering og er absolut uafhængig af kommercielle interesser. Det danske studie blev ledet af professor Elsebeth Lynge fra Københavns Universitets Center for Epidemiologi og Screening, mens seniorforsker Jesper Bonde repræsenterede Patologien på Hvidovre Hospital.

SurePath opdager signifikant flere risikoprøver

De danske og hollandske forskere samarbejdede igennem processen med fokus på hver deres land, og begge studier sammenlignede de tre mest almindelige former for cytologiske undersøgelser i rutinescreening: Konventionel

cytologi, SurePath eller ThinPrep væskebaseret cytologi. Forskellen mellem de to sidste ligger i mediets formulering og de meget forskellige metoder til selve præpareringen af cellerne.

Resultaterne fra begge studier er spændende læsning.

Bl.a. viser det hollandske studie, at SurePath opdager 8 % flere CIN2+ end konventionel cytologi,

hvorimod ThinPrep lå på niveau med konventionel cytologi. En lignende konklusion nåede den danske gruppe frem til, idet data viste, at den positivt prædiktive værdi for CIN2+ med SurePath var 37% mod 22% for ThinPrep. Forskellen mellem SurePath og ThinPrep var størst for kvinder over 30.

Det hollandske studie kiggede også på frekvensen af interval cancere, dvs. kræfttilfælde hvor den forudgående cytologi var normal. Også her blev forskellene i de to væskebaserede cytologisystemer meget synlige.

SurePath forhindrede 10% flere tilfælde af interval cancer sammenlignet med konventionel cytologi.

Til sammenligning var konventionel cytologi 14% bedre end ThinPrep til at forebygge interval cancere.

SurePath er klart bedre – også med 5.000 celler

Det engelske MAVARIC studie opgjort på 73.000 prøver (2011) har lagt grund til rygter om, at SurePath kræver 15.000 celler for at levere sikre testresultater og viste samtidig, at både SurePath og ThinPrep var dårligere end konventionel cytologi.

Det er med de seneste danske og hollandske studier effektivt modbevist med udgangspunkt i de mere end 6,5 mio. screeningprøver, der er opgjort. Samtidig viser screeningstal fra den Danske Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft, at andelen af uegnede prøver med SurePath, i perioden 2012 til 2014, enten ligger under eller på linje med andelen af uegnede prøver for ThinPrep blandt danske laboratorier.

Uanset om man anvender 5.000 eller 15.000 celler til prøven fra SurePath, er kvaliteten god.

Et enkelt og klart bevis er, at der i Holland altid anvendes 5.000 celler i laboratorier med både SurePath og ThinPrep, og her har SurePath ikke noget problem med præcision og sikkerhed - tværtimod.

Som hollandske Dr. Anneke Van Driel Kulker udtrykker det: "At sætte minimum celler til 15.000 for SurePath, der allerede performer overlegent med 5.000 celler, er at vende verden på hovedet. Et bedre alternativ var måske at øge celletallet for ThinPrep til 15.000 for at se, om det kunne bedre metodens resultater."