

UPPDATERADE INSTRUKTIONER FÖR PRAXIS VID SCREENING FÖR LIVMODERHALSCANCER

Rekommendation av sakkunniggruppen tillsatt av styrgruppen för nationell cancerscreening (uppdaterad 14.12.2022)

Dessa instruktioner innehåller rekommendationer gällande organisering av screening, algoritmer för screening samt HPV-test som används i screening. Rekommendationerna baserar sig på resultaten av såväl randomiserade som retrospektiva screeningstudier genomförda i Finland och annanstans i Europa¹⁻⁶.

HrHPV-test, som känner igen papillomvirus med hög risk för cancer, är den bästa primära screeningmetoden för 30 år fyllda och äldre. I denna åldersgrupp fungerar papatest som första triage-test vid uppföljningsundersökningen som följer ett positivt hrHPV-test. För de i åldern 25–29 tillämpas papatest som den enda primära screeningmetoden. Parallell användning av papatest och hrHPV-test som primärtest (co-testing) rekommenderas ej⁵⁻⁶.

Kvinnor som testat positivt för hrHPV i screening och genom triage-papatest konstateras ha atypiska skivepitelceller av graden LSIL eller allvarligare, eller vilken som helst form av atypiska cylinderceller, skickas till uppföljningsundersökning med kolposkopi i sådan brådskande ordning som papatestets fynd föreskriver (se God Medicinsk Praxis -rekommendation⁷).

Vid lindrigt avvikande screeningfynd (ett positivt hrHPV-test och normalt eller ASC-US fynd i triage-papatest) bör man inom screeningprogrammet följa upp spontant tillfrisknande från hrHPV-infektion med kontrolltest efter 18–24 månader (s.k. screening av riskgrupper). Om hrHPV-testet i screening av riskgrupper återigen är positivt, skickas den screenade kvinnan till kolposkopi i sådan brådskande ordning som triage-papatestets fynd föreskriver. (se God Medicinsk Praxis -rekommendation⁷).

I screening av 25–29-åringar med papatest används kolposkopi vid uppföljningsundersökningen, ifall papatestet tyder på atypiska skivepitelceller åtminstone av graden ASC-H eller vilken som helst form av atypiska cylinderceller, eller ifall LSIL- eller ASC-US-fynd upprepas i screening av riskgrupper (se God Medicinsk Praxis -rekommendation⁷).

Eftersom kallelse till screening är av central betydelse för screeningprogrammet vad gäller dess täckningsgrad, bör god praxis för kallelse ges särskild uppmärksamhet. I samtliga kallelser till screening bör tid och plats för provtagning anges, och tiden för provtagning ska enkelt kunna ombokas per telefon eller via internet.

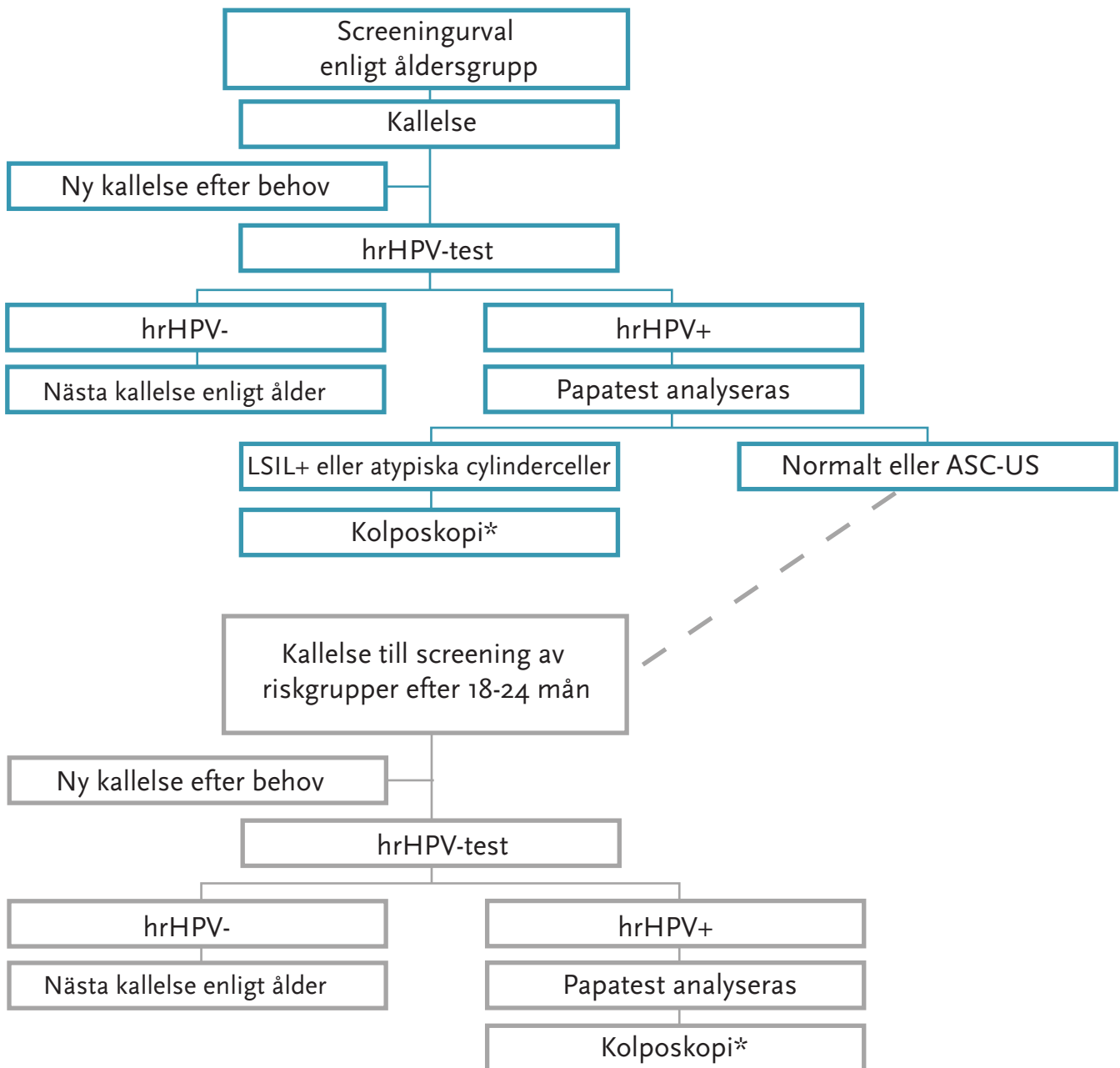
Påminnande kallelse bör skickas till kvinnor som ej deltog i screening eller screening av riskgrupper.

Förfrågningar

Pekka Nieminen
ordf. för sakkunniggruppen
pekka.nieminen@hus.fi

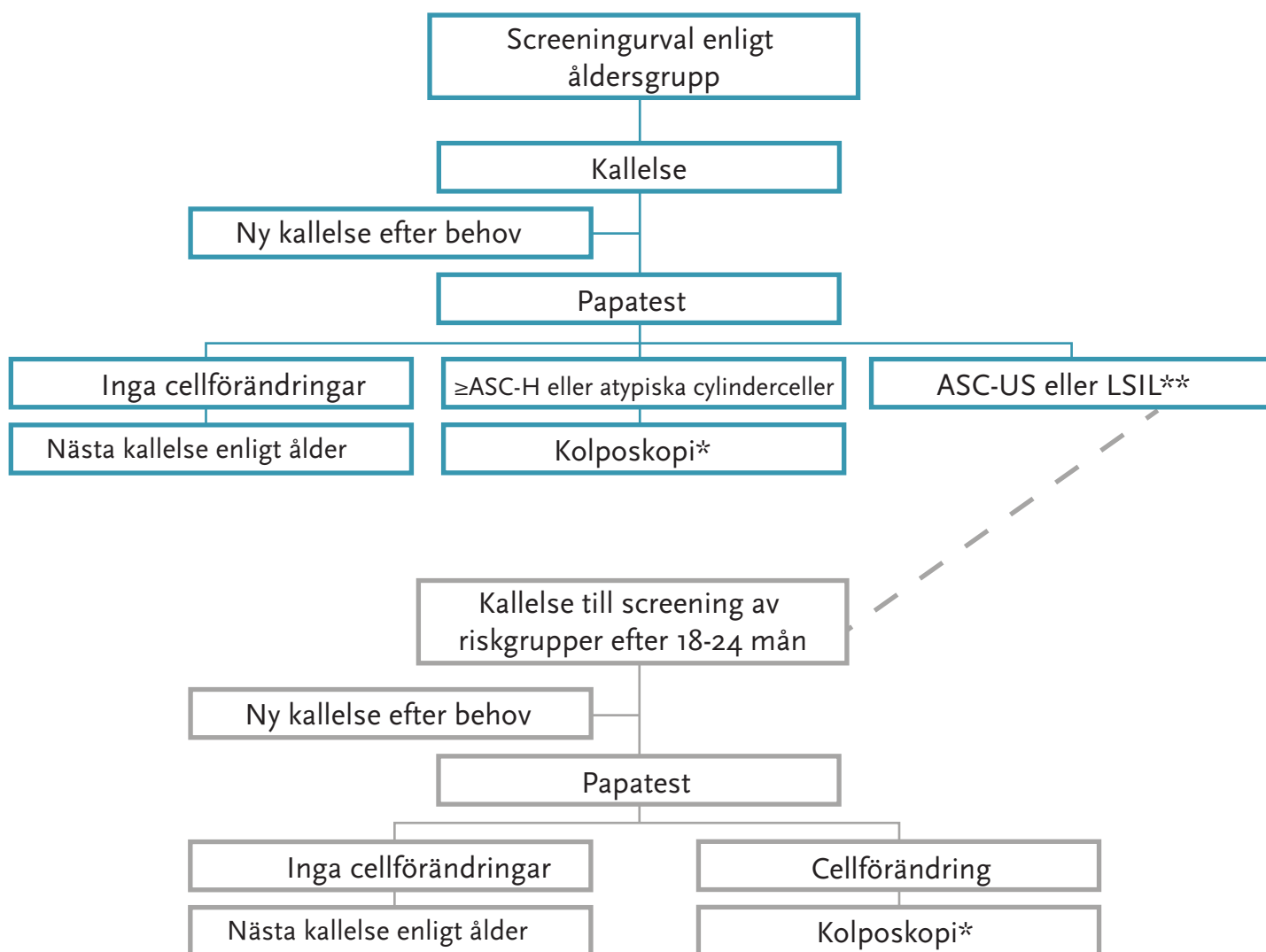
Annika Auranen
ordf. för styrgruppen för nationell cancerscreening
annika.auranen@pshp.fi

Algoritm för screening, hrHPV-test (30 år fyllda kvinnor)



*Enligt rekommendationen i God medicinsk praxis⁷

Algoritm för screening, papatest (kvinnor under 30 år*)



*Enligt rekommendationen i God medicinsk praxis⁷

**Ifall papatest används som primärtest vid screening för 30 år fyllda, utförs kolposkopi även på basis av atypiska skivepitelceller på LSIL-nivå.

HPV-TEST SOM ANVÄNDS I SCREENING FÖR LIVMODERHALSCANCER

Sakkunniggruppen rekommenderar att man inom screeningprogrammet endast använder test som uppfyller internationellt godkända kriterier för screeningtest, för vilka resultaten av valideringsstudier har publicerats i en referentgranskad publikation.

Kriterier för HPV-test validerat för screening fastställdes 2009 av en internationell sakkunniggrupp (Meijer 2009).

- Som jämförelsetest för test som valideras används Hybrid Capture-2 och GP5+/6+ PCR-EIA, vars effektivitet jämfört med screening baserat på cytologiskt Papatest har påvisats i randomiserade studier.
 - Dessa test riktar sig in på HPV-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, varav GP5+/6+ PCR testen även 66.
- Det jämförande testets känslighet och exakthet när det gäller konstaterande av histologisk HSIL-lesion (tidigare CIN2/3) eller cancer ska motsvara (non-inferior) jämförelsetestens.
 - Därtill rekommenderas att de prover som används i valideringsstudierna är tagna från en screeningpopulation bestående av 30–60 år gamla kvinnor eller jämförbart material (Arbyn 2016), med beaktande av rekommendationerna för mängden prover som behövs.
- Även testresultatens tillräckliga reproducerbarhet inom och mellan laboratorier bör påvisas.

Med hjälp av dessa kriterier har hrHPV-testen i tabellen validerats för screening av kvinnor som är 30 år och äldre.

Typ av test	Screeningtest	Valideringsstudie
hrHPV-DNA-test	Hybrid Capture-2 (Qiagen)	Ronco, 2014 Ronco, 2015
	PCR GP5+/6+ EIA	Ronco, 2014 Ronco, 2015
	RealTime High Risk HPV assay (Abbot)	Carozzi, 2011 Poljak, 2011 Hesselink, 2013
	Alinity (Abbott)	Arbyn, 2021 review
	Cobas 4800 (Roche)	Heideman, 2011 Lloveras, 2013
	Cobas 6800 (Roche)	Arbyn, 2021 review
	PapilloCheck (Greiner Bio-one)	Hesselink, 2010 Arbyn, 2015 review Heard, 2016
	Onclarity HPV assay (BD)	Ejegod, 2014 Cuchieri, 2015 Ejegod, 2016
	HPV-Risk assay (Self-Screen BV)	Hesselink, 2014 Polman, 2017
	Anplex II HPV HR (Seegene Inc)	Hesselink, 2016 Jung, 2016
	Xpert HPV (Cepheid AB)	Cuchieri, 2016
hrHPV-RNA-test*	Cervista (Hologic)	Boers, 2014
	APTIMA assay* (Hologic)	Heideman, 2013

* Kriterierna för HPV-test som validerats för screening har fastställts för hrHPV-DNA-test, eftersom de jämförelsetest för vilka har konstaterats mycket låg risk för allvarliga förstadier eller cancer efter ett negativt testresultat vid långvarig uppföljningstid, är DNA-test. APTIMA assay (Hologic) är ett RNA-test, men uppfyller enligt tvärsnittsstudier kriterierna för test som validerats för screening. Därtill har indirekta valideringsresultat av en longitudinell uppföljningsstudie på tre år (Reid 2015) samt studier med längre uppföljningstid publicerats, (Forslund 2019, Iftner 2019). Majoriteten i sakkunniggruppen anser att Aptimas validitet för screening således påvisats i tillräcklig grad, även om den testade molekylen är en annan än i referenstesten (HC2 och G5/6).

Tabellen har uppdaterats 14.12.2022. Sakkunniggruppen uppdaterar tabellen vid behov enligt tillgänglig information.

Sakkunniggruppens sammansättning

Ordförande:

- Pekka Nieminen, docent, avdelningsöverläkare, HUS

Medlemmar:

- Ilkka Kalliala, docent, specialistläkare, klinisk lärare, HUS och Helsingfors Universitet
- Laura Kotaniemi-Talonen, MD, specialistläkare, klinisk lärare, Tammerfors universitetssjukhus och Tammerfors universitet
- Ivana Kholova, docent, biträdande överläkare och klinisk lärare, Fimlab Laboratoriet och Tammerfors universitet
- Matti Lehtinen, professor, Karolinska Institutet
- Tuija Leino, överläkare, Institutet för hälsa och välfärd
- Karolina Louvanto, tenure track -professor, docent, specialistläkare, Tammerfors universitet och Tammerfors universitetssjukhus
- Maiju Pankakoski, forskare, Finlands Cancerregister
- Veli-Matti Partanen, utvecklingschef, Finlands Cancerregister
- Heini Salo, specialforskare, Institutet för hälsa och välfärd
- Anni Virtanen, MD, specialistläkare, HUS Diagnostikcentrum, Patologi och Finlands Cancerregister
- Simopekka Vänskä, docent, specialforskare, Institutet för hälsa och välfärd

Referenser till praxis vid screening:

1. Veijalainen, O., Kares, S., Kujala, P., Tirkkonen, M., Vuento, R., Kholová, I., ... Mäenpää, J. (2016). Human papillomavirus test with cytology triage in organized screening for cervical cancer. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 95(11), 1220–1227.
2. Veijalainen, O., Kares, S., Kujala, P., Vuento, R., Osuala, V., Tirkkonen, M., ... Mäenpää, J. (2019). Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology : Official Journal of the British Society for Clinical Cytology*, 30(2), 150–156.
3. Veijalainen O, Kares S, Kotaniemi-Talonen L, Kujala P, Vuento R, Luukkaala T, Kholová I, Mäenpää J. Primary HPV screening for cervical cancer: Results after two screening rounds in a regional screening program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):403-409.
4. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J & Anttila A (2012). Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomized trial in Finland. *BMJ*, vol. 345, p. e7789. Doi: 10.1136/bmj.e7789.
5. Arbyn, M., Anttila, A., & Jordan, J. ym., toim. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Brussels: European Community, 2008.
6. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015.
7. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (refererad 14.12.2022).

Referenser till HPV-test som används i screening:

- Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, et al. VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;76 (Suppl 1):S14-S21.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJLM, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-26.

Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1083–95.

Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):950–60.

Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2014;52:4391–3.

Carozzi FM, Burrone E, Bisanzio S, et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV Test with that of Hybrid Capture 2 Assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011;49:1446–51.

Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J, et al. Performance of a cartridge based assay for the detection of clinically significant HPV infection - lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). *J Clin Microbiol* 2016;54:2337-47.

Cuschieri K, Geraets D, Moore C, et al. Clinical and analytical performance of the Onclarity HPV assay using the VALGENT framework. *J Clin Microbiol* 2015;53:3272-9.

Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, et al. The BD Onclarity HPV assay on SurePath collected samples meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. *J Clin Microbiol* 2016;54:2267-72.

Ejegod D, Serrano I, Cuschieri K, et al. Clinical validation of the BD Onclarity™ HPV Assay using a non-inferiority test. *J Med Microbiol Diagn* 2014;S3: 03:1–4.

Forslund O, Elfström MK, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer* 2019 vol 144 (5) pp: 1073-1081

Heard I, Cuschieri K, Geraets D, et al. Clinical and analytical performance of the PapilloCheck HPV-Screening assay using the VALGENT framework. *J Clin Virol* 2016;81:6-11

Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, et al. Clinical validation of the cobas(R) 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49:3983–5.

Heideman DA, Hesselink AT, van Kemenade FJ, et al. The APTIMA HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for HPV test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:3653–7.

Hesselink AT, Berkhof J, van der Salm ML, et al. Clinical validation of the HPV-Risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of high-risk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J Clin Microbiol* 2014;52:890–6.

Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010;48:797–801.

Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay according to the guidelines for HPV DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:2409–10.

Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, et al. Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016;76:36-9.

Iftner T, Neis K, Castanon A et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology* 2019 vol: 57 (1)

Jung S, Lee B, Lee KN, et al. Clinical Validation of Anyplex II HPV HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:276-80.

Lloveras B, Gomez S, Alameda F, et al. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One* 2013;8:e58153.

Meijer CJLM, Castle PE, Hesselink AT, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516–20. Meijer et al. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *Journal of Clinical Virology* 2009

Meijer CJLM, Berkhof H, Heideman DAM, Hesselink AT & Snijders PJF. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *Journal of Clinical Virology* 2009, 46, S1–S4.

Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV Test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011;49:1721–9.

Polman NJ, Ostrbenk A, Xu L, et al. Evaluation of the clinical performance of the HPV-Risk assay using the VALGENT 3 panel. *J Clin Microbiol* 2017;55:3544-51.

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements.

Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1–68.

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* 2014, vol. 383, no. 9916, pp. 524–532.