

HPV typning av koniserade patienter

Kronoberg, Växjö

Robert Bodin, ST-läkare Kvinnokliniken,
robert.bodin@kronoberg.se

Handledare: Håkan Janson, mikrobiolog,
docent i bakteriologi

Sammanfattning

Syfte

Syftet med projektet var att undersöka vilka HPV typer som ger utläkta HPV infektioner och kvarstående dysplasi efter radikalkonisering. Rökning som är en känd riskfaktor för cellförändringar kontrollerades även samt om ålder hade någon påverkan på utläkning.

Metod

Retrospektiv journalgranskning gjordes på 193 patienter som genomgått konisering på Kvinno-kliniken i Växjö och Ljungby mellan 2018-2020. Inklusionskriterie ett var påvisad HSIL pre-operativt. Patienterna delades in i fyra olika grupper baserat på vilken högrisk HPV typ eller kombination av typer som påvisades, HPV 16, HPV 18, övrig högrisk HPV samt kombinationer av HPV högrisktyper. PAD-resultatet kontrollerades efter genomgången konisering för bedömning om konen varit radikal. Det var endast gruppen med radikal koniseringsåtgärd som ingick i inklusionskriterie nummer två. Detta då tidsaspekten för den rekommenderade uppföljningskontrollen skiljde sig åt och kunde påverka utfallet. Det tredje inklusionskriteriet var att patienten lämnat ett postoperativt cellprov. Deskriptiva tabeller användes som statistisk metod.

Resultat

Bland de 140 inkluderade patienterna var det 111 (79 %) som var fullständigt utläkta (HPV och cytologi negativa) postoperativt. 29 patienter var utläkta med antingen påvisad HPV och eller avvikande cytologi. Bland de utläkta patienterna efter konisering kunde ingen överrepresentation bland någon av de olika HPV grupperna konstateras. Endast en patient hade kvarvarande HSIL efter konisering. Ålder och rökning hade ingen påverkan på resultatet.

Konklusion

Konisering var effektivt på att eradikera allvarliga dysplasier. Bland de som ej var helt utläkta fanns ingen signifikant överrepresentation för någon av HPV-grupperna eftersom fördelningen av HPV-grupper var desamma före som efter konisering.

Innehåll

Bakgrund.....	3
Etik.....	5
Metod	6
Resultat.....	7
Diskussion	9
Referenser.....	11
Bilagor	12

Bakgrund

Cervixcancer är i ett globalt perspektiv en av de vanligaste cancerformerna bland kvinnor med fler än 500 000 insjuknade och 250 000 döda årligen [1]. Drygt 80 procent av fallen inträffar i utvecklingsländer [2]. I Sverige är cervixcancer ovanlig och den finns inte bland de tio vanligaste cancerformerna [2]. Incidensen av cervixcancer i Sverige har halverats under de senaste 40 åren, vilket framför allt beror på gynekologisk cellprovtagning inom ramen för allmän cervixcancer-screening [3].

Cervixcancer är vanligare bland lägre socioekonomiska samhällsgrupper och kända riskfaktorer är tidig sexuell debut, många sexuella partners, antal partners före 20-års ålder, promiskuitet (fyrfaldig riskökning hos prostituerade), gynekologiska infektioner med HPV, många graviditeter, tidig första graviditet, rökning, atypier i vaginalutstryk, partner med smutsigt industriarbete eller genital cancer samt bostadsort (storstad). Cervixcancer är ovanligt hos kvinnor som inte fött barn och som inte varit sexuellt aktiva [4].

Etiologin bakom uppkomsten av cervixcancer är sexuellt överförbara infektioner med HPV där persistent infektion så gott som alltid är förutsättning för utveckling av cervixcancer [4].

HPV är en sexuellt överförd infektion (STI) som kan förvärfas i alla åldrar men vanligast är i åldrarna strax efter sexual debuten med ett maximum vid 18-års ålder. Flertalet HPV-infektioner läker ut och en majoritet av befolkningen har någon gång i livet haft en HPV-infektion. Infektioner som är kontinuerligt påvisbara (persistenta) kan ge cellförändringar av alla grader, vilket är vanligast från tonåren och upp till trettioårsåldern. Även cellförändringarna läker oftast ut men en mindre andel utvecklas vidare till cervixcancer [1].

HPV kan inducera en onkogen transformation av tillväxande celler. Virus överför DNA till värdcellerna, som inkorporerar detta i sitt eget genetiska material, och ger dessa egenskaper typiska för maligna celler. Kofaktorer torde också krävas för att orsaka cancer. Mer än 100 olika typer av HPV-virus är kända. De flesta typerna ger antingen inga symptom eller är associerade med vårtor medan typerna 16 och 18 räknas som högrisk och 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68 som potentiell högrisk för att ge cancer. Typerna HPV-16 och 18 är vanligast förekommande vid

invasiv cancer och misstänks, likt övriga högrisktyper, inducera en malign transformation genom bindning till och inhibering av tumorsuppressorgener p53 och Rb [4].

HPV typerna 6 och 11 ger upphov till kondylom men räknas som lågrisktyper för att orsaka cancer [4].

Cervixcancer går att förebygga genom vaccination mot HPV samt screening för upptäckt och borttagande av förstadier, men det skyddar bara dem som deltar. Majoriteten av cancerfallen inträffar i låginkomstländer utan vare sig screening, tidig diagnostik eller effektiv behandling och dödligheten är därför hög [1].

Det svenska vårdprogrammet om cervixcancerprevention baserar sig på primär HPV-testning med cytologisk screening som triage från 30-års ålder [1].

Enligt vårdprogrammet är laboratorierna rekommenderade att använda en analysmetod för HPV som åtminstone ger uppdelning i HPV 16, HPV 18 och övriga högrisktyper (HPV non 16/18). Gruppen kvinnor med HPV 16 och 18 har avsevärt högre risk för utveckling av höggradig dysplasi (HSIL) och cancer än kvinnor med övriga HPV typer. HPV 16 och 18 leder också till en fortare utveckling mot dysplasi och cancer [7], [8].

Med anledning av detta handläggs HPV 16 och/ eller 18 annorlunda jämfört med HPV non 16/18 med normalt cytologiskt prov som triage. HPV 16 och/ eller 18 erbjuds ny provtagning inom screeningen 18 månader efter indexprovet. Däremot kallas kvinnor med HPV non 16/18 för nytt prov efter 36 månader [1].

I världen används många olika typer av behandlingar för cellförändringar som nuvarande studier är baserade på. De flesta studierna på området är gjorda på loop excision, kryoterapi, konisering, laserbehandling, interferon-alpha, vaccination, fotodynamisk terapi och kombinationsbehandlingar. Studier gjorda på koniserade patienter som är den vanligaste behandlingsmetoden i Sverige är förhållandevis liten (7 %). I en stor systemisk översiktsartikel är det tydligt att få studier är gjorda på HPV-typning dessutom. I nuläget visar studier att efter genomgången behandling för cellförändringar på livmoderhalstappen att HPV-kontroll postoperativt är mest effektivt och säkert [6].

Med anledning av ovanstående och att man handlägger olika HPV typer med olika uppföljningsintervall i vårdprogrammet så finns det anledning att ta reda på mer om optimal uppföljning efter konisering.

Etik

Arbetet utfördes på uppdrag av verksamhetschefen som en kvalitetskontroll av klinikens genomgånga koniseringar under ovanstående period. Innan datainsamlingen påbörjades hade skriftligt godkännande erhållits från verksamhetschefen på kvinnokliniken och den vetenskapliga handledaren.

Från FoU Kronoberg erhöles också diarienummer 20RGK1632 för arbetet ”Humant papillomvirus (HPV) typning av cellförändringsbehandlingar på patienter med livmoderhalscancer”.

Metod

Studien bygger på en retrospektiv journalgranskning samt analys via deskriptiva tabeller.

Antalet koniserade patienter i Växjö och Ljungby mellan åren 2018 till våren 2020 togs fram genom sökning på operationskoden konisering. Under ovanstående period hade 193 patienter koniserats. Anledningen till att inga koniserade patienter efter våren 2020 togs med var att de i större utsträckning inte skulle hunnit lämna prov 6 månader efter koniseringen som var nödvändig. Av denna gruppen var det 158 patienter som uppfyllde första inklusionskriteriet, vilket var verifierad HSIL på vävnadsbiopsi preoperativt.

På ovanstående patienter som uppfyllde första inklusionskriteriet kontrollerades därefter vävnadsanalysen av koniseringen. Endast de med radikal konisering uppfyllde inklusionskriterie nummer två.

Det sista inklusionskriteriet var att de hade lämnat ett cellprov med dubbelanalys (HPV och cytologi) postoperativt. För exkluderings flödesschema, se Figur 1.

Cellprov togs genom spatel och borstprov från cervixsekret med ThinPrep PAP test (Hologic Inc, Marlborough, MA, USA). HPV (PCR) analys gjordes med ”The Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay” (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Fördelningen mellan de olika HPV grupperna jämfördes preoperativt och postoperativt vad gällde outläkta (HPV och / eller cytologiavvikelse).

Rökning och ålder studerades också om det hade någon påverkan på utläkning efter konisering.

Resultat

Tabell 1.

Pre-konisering		Post-konisering			
HPV-typ	Antal (%)	Antal ej utläkta (%)	Antal enbart HPV-positiva (%)	Antal enbart cytologipositiva (%)	Antal utläkta (%)
HPV-16	51 (36,4%)	7 (24,1%)	4 (23,5%)	1 (33,3%)	44 (39,6%)
HPV-18	3 (2,1%)	1 (3,4%)	-	1 (33,3%)	2 (1,8%)
Övrig högrisk HPV	61 (43,6%)	14 (48,3%)	9 (52,9%)	1 (33,3%)	47 (42,3%)
Kombinationer av högrisk HPV	22 (15,7%)	6 (20,7%)	3 (17,6%)	-	16 (14,4%)
HPV negativ	3 (2,1%)	1 (3,4%)	1 (5,9%)	-	2 (1,8%)
Total	140	29	17	3	111

Av 140 inkluderade patienter var det 111 som var utläkta på den postoperativa kontrollen. 29 stycken hade antingen cytologiavvikelse och/eller var HPV positiva och därmed ej utläkta.

Bland avvikelser på den postoperativa kontrollen var det klart vanligare med HPV positiviteten jämfört med cytologiavvikelse.

Preoperativt var det högst andel i nedåtgående ordning med övrig högrisk HPV, HPV 16, kombinationer av högrisk HPV, HPV 18 och HPV negativa.

Postoperativt var resultatet för de utläkta HPV grupperna i samma ordningsföljd utan någon signifikant skillnad, se Tabell 1 ovan.

Tabell 2.

Grupp	Variabel	Inkluderad			Exkluderad	
		Antal	%	Medelvärde (Std. av)	Antal	Medelvärde (Std. av)
	Ålder	140		33,5 (9,1)	53	31,9 (7,2)
	rökare	28	20,0			

Tabell 3.

	Utläkta (%)	Ej utläkta (%)	Total (%)
Rökare	22 (78,6%)	6 (21,4%)	28
Ej rökare	80 (78,4%)	22 (21,6%)	102
Oklart	9(90%)	1 (10%)	10

Resultatet påvisade ingen skillnad mellan rökare och icke-rökare i det postoperativutfallet, se Tabell 3 ovan.

Diskussion

Bland 193 koniserade patienter under perioden var det 158 patienter som uppfyllde första inklusionskriteriet, vilket var verifierad HSIL preoperativt. Detta inklusionskriterie valdes för att studera vilka HPV typer som var inblandade i de mest relevanta dysplasierna så att inte utfallet av låggradiga dysplasi skulle påverka resultatet. Det visade sig att de flesta av patienterna som blev koniserade endast på basen av verifierad LSIL var äldre precis som man kunde förvänta sig från början. Kolposkopiundersökning av äldre patienter är många gånger mer svårbedömd och inte sällan inkonklusiv med tanke på att transformationzonen oftare är indragen. Detta i kombination med att den äldre kvinnan som är klar med barnafödandet inte behöver oroa sig för riskerna med en eventuell prematurbörd. ”Tröskeln” för att konisera yngre patienter är därmed högre och i praktiken görs det sällan om inte vävnadsprov från livmodertappen bekräftat HSIL. Detta är helt enligt vårdprogrammets rekommendation med aktiv expektans hos yngre som inte är klara med barnafödandet.

Medelåldern för inkluderade respektive exkluderade var 34 respektive 32 år vilket är snarlikt och en fördel med studien. Anledningen till att medelåldern för inkluderade respektive exkluderade var så pass lik berodde sannolikt på att det tredje exklusionskriteriet, som var utebliven kontroll, fördelade sig slumpvis bland patienterna som uteblev. Medelåldern för patienterna som uteblev på kontrollen var ungefär den samma som för samtliga undersökta patienter.

I

inklusionskriterie nummer två (radikal konisering verifierad på PAD från konen) valdes för att undersökningen av HPV-typerna inte skulle påverkas av den skillnad i tid för postoperativ kontroll, som enligt vårdprogrammet gäller för uppföljning mellan de som blivit radikalt koniserade och ej radikalt koniserade. Tidigare studier har också visat att ju längre tid som går efter koniseringen desto högre andel läker ut [6].

Den HPV negativa gruppen var inte given från början då cellförändringar har mycket stark koppling till HPV-infektion. Även om den analytiska känsligheten på HPV-analysen är hög så är den inte hundra procentig, vilket innebär att speciellt lågpositiva prov kommer att bli falskt negativa ibland.

Från början var också tanken att undersöka graden av dysplasi för att se om den kunde kopplas till HPV-grupp. På grund av att endast en patient hade påvisbar HSIL i den postoperativa cellprovs-kontrollen fick LSIL och HSIL slås ihop på den postoperativa kontrollen.

Det fanns uppgifter om rökning hos de flesta av patienterna men inte alla då det inte var en obligatorisk uppgift i journaldokumentationen. Uppgifterna fanns endast ifyllda i fritext. Detta i kombination med det begränsade antalet inkluderade i studien kanske bidrog till att utfallet inte blev sämre i studien för gruppen som rökte. Annars är rökning en känd riskfaktor för cellförändringar och teoretiskt skulle det kunna ha påverkan och öka risken för outläkta koniseringar [4].

Styrkorna med studien är att HPV-grupperna som jämförts med varandra har varit lika då patienterna haft samma grad av cellförändringar (HSIL). Dessutom har operationsåtgärden och resultatet på vävnadsprovet varit detsamma.

Nackdelen med studien var att studiepopulationen var liten, vilket kan ha lett till att små statistiska samband inte kunde upptäckas.

De flesta tidigare studierna för behandling av dysplasi har gjorts på loop excision [6]. Denna studie baserade sig på behandlingsmetoden konisering vilket är den vanligaste behandlingsmetoden i Region Kronoberg. Få studier har tidigare analyserat de olika HPV-typerna mot varandra på detta sättet. De flesta studierna har delat in i påvisad HPV infektion, respektive högrisk HPV [6].

Tidigare studier har påvisat mest HPV-persistens efter konisering bland åldersgruppen 30 till 39 år och att ju längre tid som går efter behandling desto fler tenderar att läka ut cellförändringarna på de postoperativa kontrollerna [6].

Referenser

- [1] Cervixcancerprevention, Nationellt vårdprogram 2019-02-22. Version 2.1
- [2] Ringborg U, Henriksson R, Dalianis T, editors. (2008). *Onkologi*. 2. uppl. Stockholm: Liber.
- [3] Nilbert M. (2013). *Klinisk onkologi*. 1. uppl. Lund: Studentlitteratur.
- [4] Sorbe B, Frankendal B, Högberg T, editors. (2013). *Gynekologisk onkologi*. 2. uppl. Lund: Studentlitteratur.
- [5] Gahm E, editor. (2017). *Praktisk sexualmedicin*. Upplaga 1. Lund: Studentlitteratur.
- [6] Hoffman R S, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al Patternsof persistent HPV infectionaftertreatment for cervicalintraepithelialneoplasia (CIN): A systematicreview. *Int. J. Cancer*. 141, 8-23 (2017)
- [7] Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. A long-termProspectivestudyoftype-specific human papillomavirusinfection and risk ofcervical Neoplasiaamong 20,000 women in the Portland Kaiser CohortStudy. *Cancerepidemiology, biomarkers&prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2011;20(7):1398-409.
- [8] Smelov V, Elfstrom KM, Johansson AL, Eklund C, Naucner P, Arnheim-Dahlstrom L, et al. Long-term HPV type-specific risks ofhigh-gradecervicalintraepithelial lesions: a 14-yearfollow-upof a randomized primary HPV screening trial. *International journal of cancer* 2015;136(5):1171-80

Bilagor

Figur 1

