

Patolog slår tilbake mot gynekologer

Antallet tilfeller av livmorhalskreft er stabilt i Norge, men har gått ned ved de fem sykehusene som har brukt den RNA-baserte HPV-testen, hevder patolog Sveinung Wergeland Sørbye.

EVALUERING AV HPV-TESTER: Overfor Dagens Medisin presenterer patolog Sveinung **Wergeland Sørbye** fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) foreløpige tall fra de fem norske sykehusene som bruker den RNA-baserte HPV-testen.

Les Kreftregisterets rapport om HPV-testing

Med dette ønsker han å vise at de to gynekologene **Ole Erik Iversen** og **Knut Hordnes** tar feil når de hevder at den RNA-baserte testen som brukes ved blant annet UNN, og som Sørbye har forsket på, ikke er godt nok egnet til å oppdage forstadier av livmorhalskreft.

De to gynekologene reagerte på uttalelser som blant andre Sørbye kom med i kjølvannet av Kreftregisterets rapport som evaluerer HPV-tester i sekundærscreeningen i Masseundersøkelsen av livmorhalskreft.

Mener endepunktet er viktigst

Sveinung Wergeland Sørbye hevder overfor Dagens Medisin at det er endepunktet livmorhalskreft som er viktigst i denne sammenhengen, og der kommer den RNA-baserte HPV-testen (NorChip) minst like godt ut som de DNA-baserte testene (Digene og Roche), ifølge patologen.

– I Norge sett under ett fikk gjennomsnittlig like mange kvinner livmorhalskreft i perioden 2000 til 2005 som i perioden 2006 til 2009, mens det ved de fem sykehusene som brukte den RNA-baserte testen var en nedgang fra den første til den andre perioden, sier patologen og viser til foreløpige tall han har innhentet ved de fem sykehusene i Tromsø, Ålesund, Lillehammer, Drammen og Fredrikstad.

Sørbye tar utgangspunkt i Kreftregisterets statistikk og framholder at i landet som helhet fikk i gjennomsnitt henholdsvis 295 (første periode) og 296 (andre periode) årlig livmorhalskreft, mens de fem aktuelle sykehusene hadde en nedgang for denne krefttypen fra den første perioden til den andre – 61 tilfeller gjennomsnittlig per år i den første perioden til 47 i den andre. Hans tall omhandler plateepitelkarsinomer.

– *Kan det være feilkilder i dine tall, for eksempel at kvinner kan ha flyttet i ditt materiale, mens Kreftregisterets tall omhandler alle kvinner?*

– Det er lite trolig. Selv om tallene fra hvert enkelt sykehus ikke er så store, er nedgangen i antall tilfeller av livmorhalskreft statistisk signifikant når vi ser på alle laboratoriene som bruker HPV mRNA-test samlet, svarer Wergeland Sørbye.

– Gjelder bare en liten andel

Iversen og Hordnes tok i artikkelen blant annet avstand fra Sørbyes uttalelser om at det i evalueringen til Kreftregisteret ikke er tatt hensyn til at HPV-test blir tatt sammen med celleprøve. De reagerte også på hans utsagn om at det er den samlede sensitiviteten av både HPV-test og celleprøve som bestemmer videre oppfølging.

– Det er viktig å huske på at HPV-testing bare utgjør en liten andel av kvinner med celleprøve. Kvinner med høygradige celleforandringer – ASC-H/SIL – går direkte til gynekolog for kolposkopi og biopsi uten bruk av HPV-test. Det er bare kvinner med usikre og lavgradige celleforandringer – ASC-US/LSIL – som skal ha HPV-test, påpeker han

Ifølge Sørbye utgjør dette fire prosent av alle kvinner med celleprøve. Det blir årlig tatt 400.000 celleprøver.

– Det var i 2007 over 16.000 kvinner med ASC-US/LSIL. Av disse fikk tre kvinner påvist kreft i påfølgende biopsi. Flere tilfeller av kreft kan avdekkes ved hjelp av HPV-test i tillegg til celleprøve, og sykehus som bruker HPV mRNA-test har vist at de finner disse kvinnene, uttaler han til Dagens Medisin.

Følger opp gjentatte celleforandringer

Patolog Sveinung Wergeland Sørbye konstaterer at Kreftregisterets rapport viser at kvinner med gjentatte celleforandringer er blitt fulgt opp med ny celleprøve ved sykehus som bruker HPV mRNA-test i hele perioden. Selv legger han til at sensitiviteten for kvinner med kreft er den samme ved bruk av HPV DNA-test og HPV-mRNA-test.

– Det vil alltid skje svikt i screening, men det er ingen ting som tyder på at dette har skjedd hyppigere ved sykehus som bruker mRNA-test enn sykehus som bruker DNA-test. Det er faktisk slik at sykehus som har brukt mRNA-test har avdekket flere tilfeller av kreft per test enn sykehus som bruker DNA-test, poengterer han.

– Vi finner minst like mange forstadier

Patologen reagerer også på at Iversen og Hordnes gjør et poeng av at evalueringsrapporten slår fast at sensitiviteten ved den RNA-baserte HPV-testen er på 75 prosent. Det betyr at den oppdager tre av fire mulige krefttilfeller, mens de to andre testene på det norske markedet fanger opp mer enn ni av ti. Wergeland Sørbye kommenterer dette slik:

– Sammen med celleprøve har sykehus som bruker mRNA-test funnet en minst like stor andel av kvinner med forstadier som sykehus som bruker DNA-test. Sensitivitet for kreft er den samme for mRNA-test og DNA-test, framholder Wergeland Sørbye overfor Dagens Medisin.

De to gynekologene viser også til at forskere ved Stavanger Universitetssykehus (Ovestad IT et al) nylig fant at den RNA-baserte testen oppdaget bare vel halvparten av disse kreftforstadiene (53 prosent). Sørbye, som viser til egne funn, kommenter dette slik:

– Artikkelen fra Ovestad tar i utgangspunktet ikke hensyn til samtidig celleprøve, slik det gjøres i sekundærscreening i Norge. Dersom samtidig celleprøve regnes med bekrefter artikkelen våre funn ved UNN om at mRNA-test sammen med celleprøve finner 95 prosent av kvinner med forstadiet CIN2+, sier Tromsø-patologen til Dagens Medisin.

Hevder DNA-testene er lite spesifikke

Sveinung Wergeland Sørbye reagerer også på en annen uttalelse fra de to gynekologene. De hevder at en god HPV-test må være så sensitiv som mulig, slik at kvinner med negativ test trygt kan gå tilbake til tre års screeningintervall, slik Kreftregisteret forutsetter. En negativ NorChip-test skaper falsk trygghet, framholdt de. Til det sier Sørbye at en god triage-test bør kunne skille mellom friske og syke.

– En DNA-test er for lite spesifikk, skaper mange falskt positive prøvesvar og gjør at mange kvinner blir henvist til invasiv utredning hos gynekolog med kolposkopi og eventuelt biopsi. Mange celleforandringer går tilbake av seg selv, påpeker patologen.

Han mener det er viktig å unngå overbehandling.

– Det er bedre å henvise færre kvinner til biopsi og heller følge noen med celleprøve etter 12 måneder før de slippes tilbake til screening. Kreftregisterets rapport dokumenterer at kvinner med normal celleprøve og negativ NorChip-test har samme trygghet som kvinner med normal celleprøve og negativ DNA-test, framholder han.

– **Falske negative ved begge tester**

– *Iversen og Hordnes kjenner til tilfeller der falsk negativ RNA-basert-test har forsinket diagnosen og forverret prognosen for de aktuelle kvinnene. Hva har du å si til det?*

– Falskt negative prøvesvar vil alltid forekomme, både ved sykehus som bruker DNA-test og ved sykehus som bruker mRNA-test. Det er derfor viktig å følge opp alle kvinner med gjentatte celleforandringer også ved negativ HPV-test. Dette dokumenteres i rapporten til Kreftregisteret, svarer Sveinung Wergeland Sørbye.

De to teststrategiene

Dette er de to strategiene, som utgjør kjernen i uenigheten i sekundærscreeningen med HPV-tester i undersøkelsene mot livmorhalskreft:

Strategi 1:

HPV DNA test celleprøve, der man ikke følger opp kvinner med ASC-US / LSIL og negativ HPV DNA-test.

Strategi 2:

HPV mRNA-test celleprøve, der man kontrollerer ASC-US/LSIL og negativ HPV mRNA-test med ny celleprøve etter 12 måneder.

Kilde: Patolog Sveinung Wergeland Sørbye, Universitetssykehuset Nord-Norge

Kjell Arne akke