
Sparade prover med vätskebaserad
cytologi: Användningsområden
inom klinisk diagnostik, utveckling
& forskning

Anders Hjerpe

Cervixcancerprevention

eller

Hur förbättra cellprovskontrollen idag?

eller

Kan den över huvud taget bli bättre?

Cellprovskontrollen

- Infördes i Sverige på 1960-talet
- Hindrar effektivt utveckling av invasiv cervixcancer
 - Förutsätter deltagande regelbundet
- Möjliga förbättringar: Säkrare enstaka prov
 - Effekt också vid begränsat deltagande
 - Lägre kostnad för samhället
- Förbättring av det enstaka provet

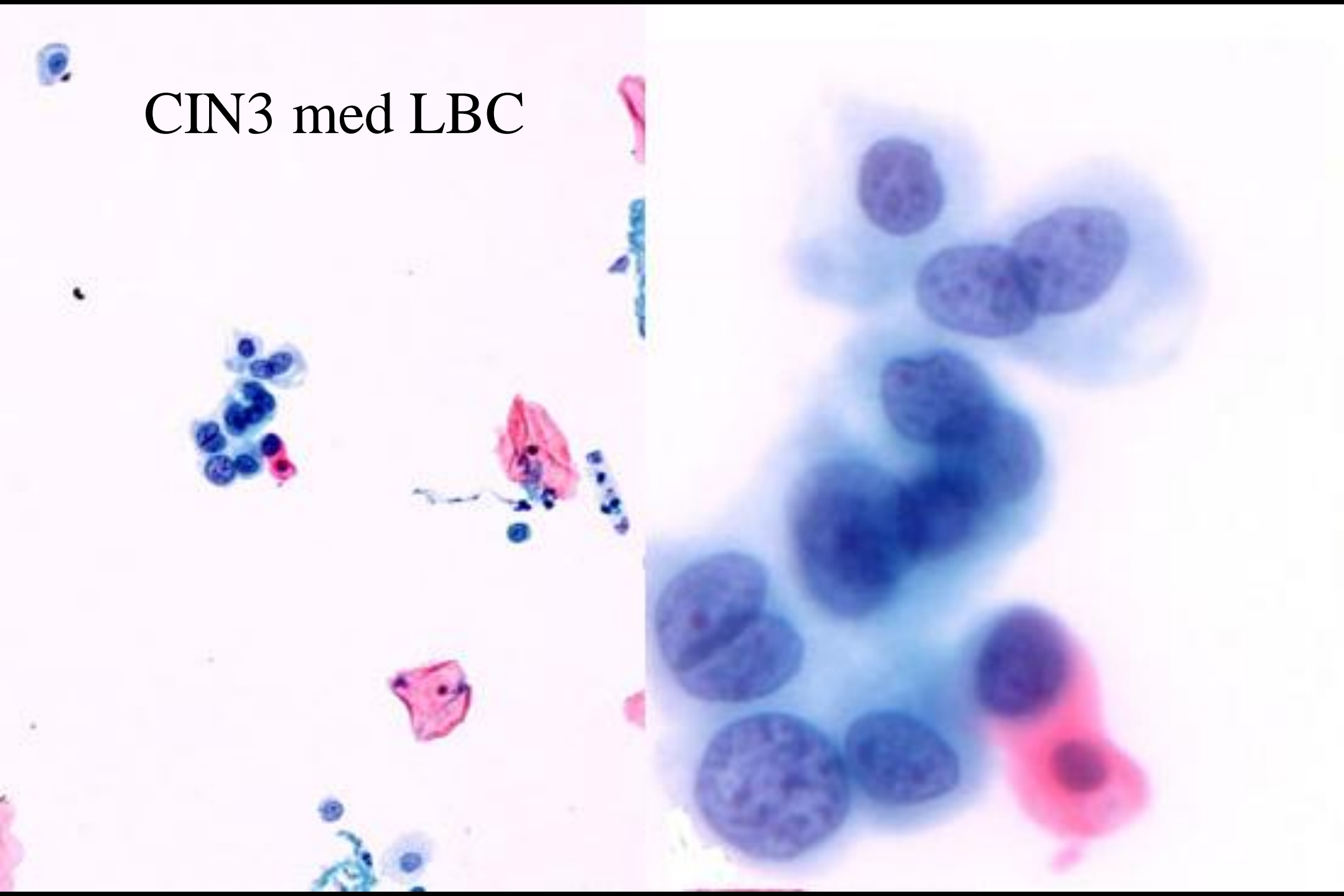
Det enstaka provet

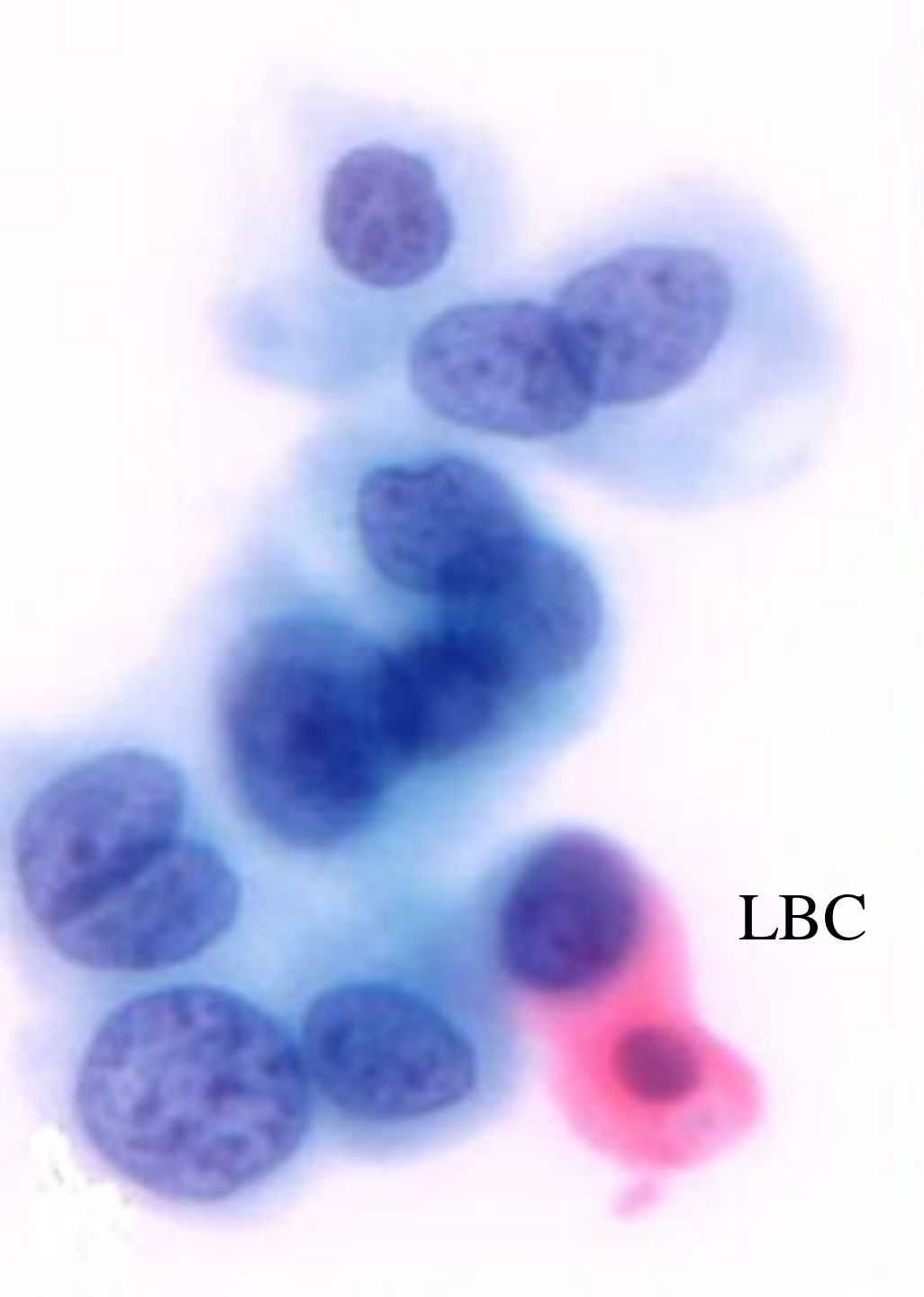
- Konventionellt prov
 - Ca 4% rapporteras som avvikande
 - Sensitivitet i enstaka prov ca 60%
 - » Falskt neg pga labfel ca 6%
 - » **Sampling error >30%**
- Vätskebaserat prov (LBC)
 - Kan utföras med högre sensitivitet
 - **Tillåter kompletterande analyser (ökar specificiteten)**

Vätskebaserad cytologi (LBC)

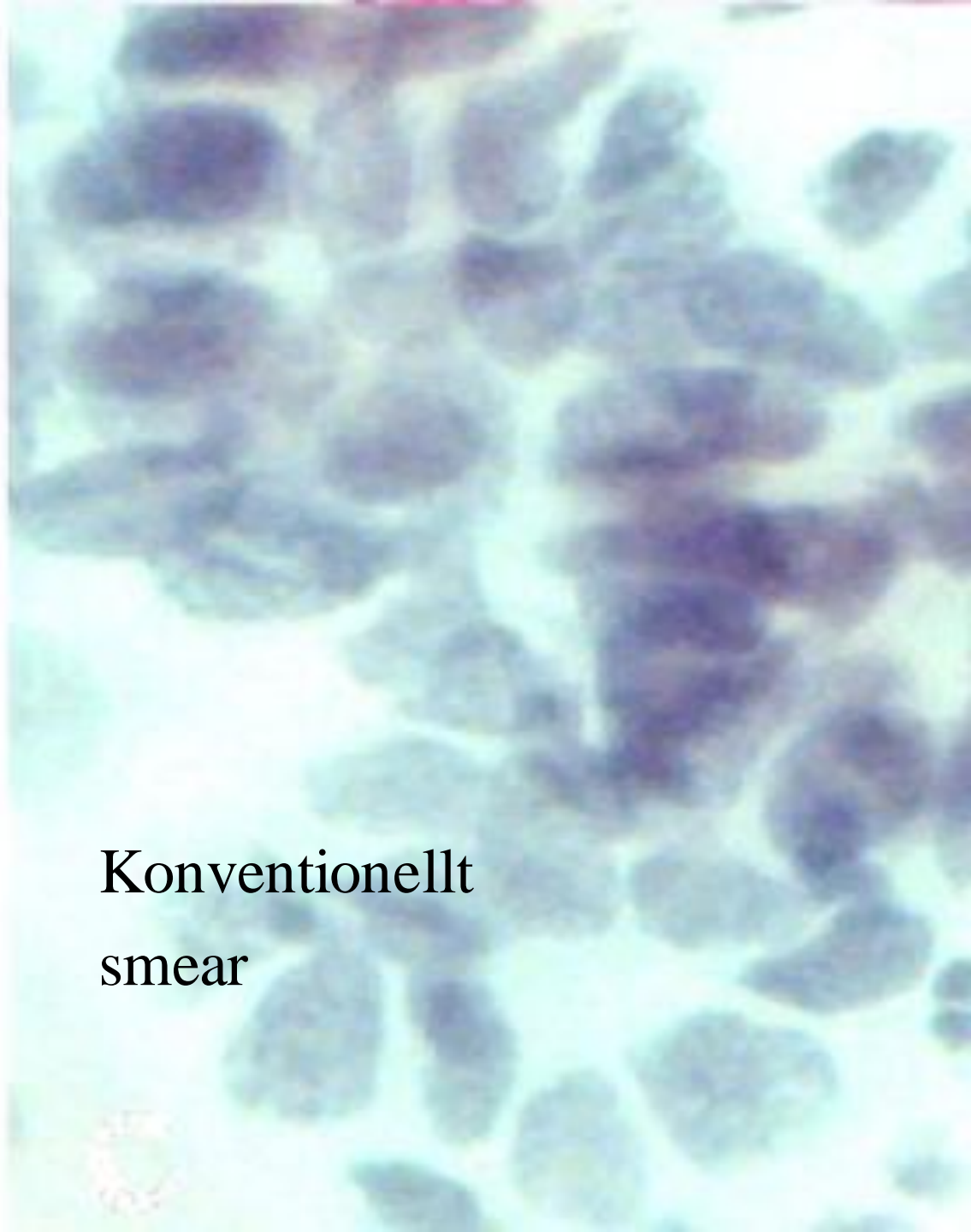
- I stället för att stryka ut på glas slammar provtagaren upp cellerna i fixlösning (metanol)
- Bättre fixering = bättre bibehållen morfologi
- Ger möjlighet till kompletterande analyser på samma prov
- Biobankning av materialet är möjligt

CIN3 med LBC





LBC



Konventionellt
smear

Bättre morfologi

- Lindrigare förändringar kan tillmätas diagnostisk betydelse
- Vid höggradig förändring finns ofta också lindrigare förändringar samtidigt
- Ibland bara celler från denna (partiell sampling error)
- **Hur bibehålla specificiteten?**

Problem vid lindriga förändringar

- Svårt att skilja tidig neoplasi från reaktion (ex vis inflammation)
- Sänkt specificitet \Rightarrow många kvinnor kallas till uppföljande undersökningar ”i onödan” (ångest + dyrt)
- Kostnad enstaka prov <300:-, uppföljning >5000:-

Att höja specificiteten

- Ökad sensitivitet ger fler uppföljningar
- Vid lindriga förändringar svårt att säga vad som är en äkta precancerös förändring och vad som är reaktivt, enbart baserat på cytologin
- Behov av kompletterande test (definierar eller utesluter)

Idag: HPV tillsammans med cytologi

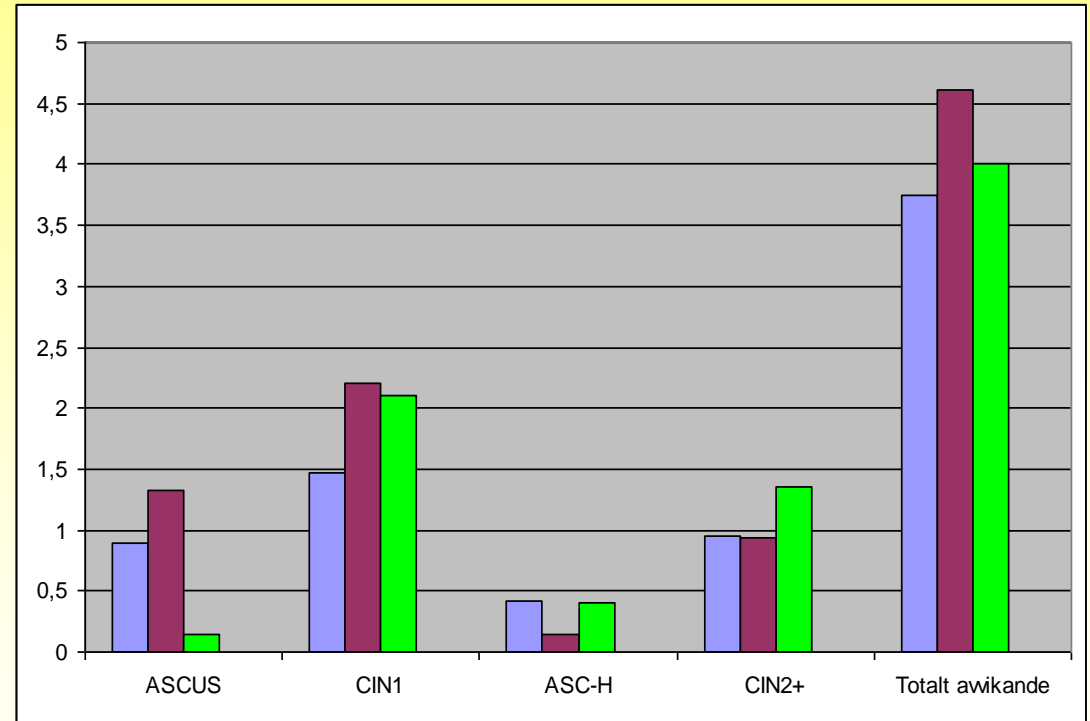
- **Förutsättning:** I princip orsakas all cervixcancer av högrisk-HPV (hrHPV)
Konsekvens: En cell utan hrHPV är inte precancerös
- Möjlighet till ”reflextestning”
 - Negativt utfall uteslutande

Reflextestning för HPV

- Vid en lindrig förändring (CIN1 eller ASCUS) görs HPV-analys på kvarvarande samma cellsuspension (= "reflex")
- Om hrHPV negativ kallas kvinnan om ett år
 - Vår uppföljning visar att det är onödigt, dvs samma risknivå som vid cytologiskt normalfynd!

HPV som reflex vid LBC

	Konv	LBC + reflex
Avvikande	3,8%	3,9%
PPV _{CIN}	71%	80%
PPV _{CIN2+}	39%	56%



Effekten av reflexscreening

- Antalet histologiskt verifierade diagnoser:
 - **CIN2+ ökar**
- Ca 30% skulle kunna avskrivas från att vara precancerösa förändringar (onödig uppföljning)
 - För SLL:s del skulle drygt 1000 ♀/år slippa en onödig uppföljning
- Testet kan vid behov göras mycket senare om materialet sparas (biobankning behövs)

Kan det bli så mycket bättre?

- Primärscreening för HPV
- Immunologiska markörer
- Molekylärgenetiska markörer

Primärscreening för HPV

- Uppföljning vid atypisk cytologi och hrHPV
- Oberoende av vilken ordning testerna görs
- Möjligt att öka screeningintervallen för hrHPV-negativa
- Vad man gör först (HPV eller cytologi) är en ren kostnadsfråga!
 - Break-even när virusanalysen kostar <200 kr/prov
- Måste dock utvärderas

Övriga markörer

- Många möjligheter
 - p16, L1, miRNA mm
- Enorm potential, men utvecklingen bara i början
 - Bättre värdera risk för progression (för att förhindra en invasiv cancer måste 3-5 CIS behandlas!)

Förbättringspotential framöver?

- Mer kunskap om HPV-carcinogenes kan också förbättra möjligheterna till prevention
- Många nya möjligheter till bättre screening behöver kunna utvärderas
- En sak är klar: Dessa studier förutsätter tillgång till stora material
- LBC ger unika möjligheter att spara sådant material i biobanker



□ Frågor?