

Ny strategi i forebygging av cervixcancer på veg?

Kunnskap om humant papillomavirus (HPV) har auka i pakt med utviklinga i molekylærbiologi (1). Ut frå storleiken på HPV-genomet er det estimert at det kan vere nær 250 ulike typar, der nær 120 er identifiserte. Ein HPV-type blir karakterisert som ny dersom gensekvensane i visse område (E6, E7, L1) er minst 10% forskjellige frå noka anna kjent undergruppe, som vidare er inndelte i subgrupper om skilnaden i gensekvensane er mindre enn 2–5%. Desse subgruppene har ulikt onkogen potensial (2).

Persisterande HPV-infeksjon er ein naudsynt føresetnad for utvikling av cervical intraepitelial neoplasia (CIN) (3) og cancer cervix uteri (4, 5). Vidare er persisterande HPV-infeksjon knytta til cancer frå fleire organsystem (ytre genitalia, anus, blære, spiserør, strupehode og hjerne).

Cancer er resultatet av tap av kontroll over normal cellevekst og celledød. Normalt vil antionkogenproteiner reparere celledøds. Protein produsert frå områda E6 og E7 i HPV-genomet blokkerer antionkogenene i vertscella slik at programmert celledød blir forhindra. På denne måten kan utvikling av cellelinjer med genetiske lesjonar oppstå. Medan «høg-risiko»-HPV-typane har evne til å integrere HPV-genomet i vertscella, har «lav-risiko»-HPV-typane ikkje slike eigenskapar. Dei mest vanlege «lav-risiko»-HPV-typane er 6 og 11, medan 16, 18, 31 og 45 er dei mest vanlege «høg-risiko»-typane. Ved kjønnsvorter er berre HPV6 og HPV11 påvist. Nær 80% av tilfella av livmorhalskreft kan assosierast til HPV16, 18, 31 og 45, medan ytterlegare 15% kan assosierast til typane HPV33, 35, 51 og 52 (4).

Livstidsrisikoen for minst ein HPV-infeksjon er estimert til 60–80% blant seksuelt aktive kvinner (6). Dette understrekar kor vanleg det er å ha asymptomatisk infeksjon utan at celleforandringar oppstår (6). Insidensen av genital HPV-infeksjon blant seksuelt aktive unge kvinner er 2–5% i året (6). Det finst lite kunnskap om kvifor HPV-infeksjon persisterer hos nokre kvinner.

Gjennomsnittsalderen ved HPV-infeksjon er 21–22 år, ved nyoppdaga CIN II-III 32–33 år, og ved livmorhalskreft 52–53 år. Matematiske modelleringar estimerer at det går 10–25 år frå den normale celle i cervix uteri utviklar seg til cancer (7, 8). Inntil 20% av CIN III vil utvikle seg til livmorhalskreft utan behandling (7–9), medan over 85% av lette celleforandringar går spontant tilbake eller forblir uforandra (10). Konsekvensen er overdiagnostisering av lette celleforandringar som fører til eit enormt volum

av kontrollprøver blant kvinner som aldri utviklar behandlingstrengjande sjukdom, og overbehandling av høggradige celleforandringar.

Ein kan tenkje seg å bruke HPV-testing som primær metode i screening mot livmorhalskreft (11) eller å bruke HPV-testing som supplement i diagnostikken ved unormale celleprøver (12, 13). Eit tredje alternativ er vaksine mot dei mest onkogene HPV-typane, 16 og 18. Ut frå epidemiologisk kunnskap om førekomst av HPV-infeksjonar vil ein ikkje kunne anbefale screening hos dei yngste kvinnene fordi dei fleste har forbigående infeksjon (6, 11). Ein kunne som alternativ starte HPV-screening hos kvinner 30 år eller eldre og evaluere dette mot cytologisk screening. HPV-negative kvinner med normal cytologisk prøve kunne ha lengre intervall til neste cytologiske prøve enn kvinner med normal cytologisk prøve som er HPV-positive. Slike studiar er på gang i Nederland og Sverige. Ved oppfølging av lette celleforandringar er HPV-testing/ny cytologisk prøve samanlikna mot behandling ved kolposkopi og berre cytologisk oppfølging (12). I denne studien hadde ny HPV-test med cytologisk prøve klart høgst sensitivitet for CIN II-III. Men fordi dei lette celleforandringane i mindre enn 10% utviklar seg til CIN II-III førte HPV-testinga til at 4–5 ganger så mange kvinner måtte tilvisast til biopsi som i kontrollgruppene (12).

For å unngå for mykje prøvetaking og behandling kan ein bruke kunnskapen om humant papillomavirus kombinert med kolposkopiske funn til å følgje utviklinga av lette celleforandringar og CIN II-III som har minimal utbreiing på portio (13). Dette krev nyansert kolposkopikunnskap blant legane, og at kvinnene har tillit til HPV-infeksjonane sin plass i diagnostikken og legens kompetanse. Ved å kolposkopere lette cytologiske forandringar og/eller fokale forandringar av CIN II-III kvar sjette månad kan ein ved hjelp av HPV-testing og funn ved kolposkopi avgjere om det er progrediering, persistens eller regresjon i tilstanden.

Ein effektiv vaksine mot HPV16 og HPV18 kan førebyggje 60–70% av all livmorhalskreft i verda og føre til store endringar i screeningstrategi. Ei kvinne som er lojal mot det norske screeningprogrammet, vil ta 15 celleprøver i livsløpet. Eit vaksinasjonsprogram mot livmorhalskreft vil kunne utsetje alderen for første cytologiske prøve til 30–35-årsalderen og kunne auke intervalla slik at berre 4–5 cytologiske prøver er tilstrekkelege. Men først må vaksinen vise

seg å vere effektiv og ha få skadeverknader. Kanskje vil kostnad-nytte-analysar vise at vaksinasjon er beste løysinga?

Finn Egil Skjeldestad
finn.e.skjeldestad@unimed.sintef.no
Institutt for Kvinne-Barn, NTNU
7006 Regionsykehuset i Trondheim

Finn Egil Skjeldestad (f. 1950) er professor i reproduksjonsepidemiologi.

Litteratur

- Lie Ak, Bjørge T, Helland Å, Hagen B, Skjeldestad FE, Hagmar B et al. Kan testing og vaksiner for humant papillomavirus forebygge livmorhalskreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2947–51.
- Xi LF, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Wheeler CM et al. Genomic variation of HPV type 16 and risk for high grade cervical intraepitelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 796–802.
- Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital HPV infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1365–71.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796–802.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12–9.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423–8.
- Forsmo S, Buhaug H, Skjeldestad FE, Haugen OA. Treatment of pre-invasive conditions during opportunistic screening and its effectiveness on cervical cancer incidence in one Norwegian county. Int J Cancer 1997; 71: 4–8.
- Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. Br J Cancer 1989; 60: 132–41.
- McIndoe A, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. Obstet Gynecol 1984; 64: 451–8.
- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during longterm follow-up. Obstet Gynecol 1986; 67: 665–9.
- Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. Lancet 1995; 345: 1533–6.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 9: 293–9.
- Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. Lancet 1999; 354: 20–5.