

HPV, celleforandringer og kreft

I 2008 fikk HARALD ZUR HAUSEN Nobelprisen i medisin for sin oppdagelse av sammenhengen mellom humant papillomavirus (HPV) og livmorhalskreft. HPV kan også forårsake kreft i ytre kjønnsorganer (vulva, vagina, penis), endetarm (analkreft) og noen typer øre/nese/halskreft. Oppdagelsen av HPV som årsak til kreft gjør at HPV-relatert kreft nå kan forebygges ved hjelp av vaksine og HPV-testing.

Av **SVEINUNG SØRBYE**, overlege ved avdeling for klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge
E-post: sveinung.sorbye@unn.no

Tre år er gått siden Bioingeniøren hadde en større artikkel med tittelen "Ny HPV-vaksine: Gjennombrudd i kampen mot livmorhalskreft" (1). Nå er vaksinen en del av barnevaksinasjonsprogrammet der alle jenter i 7. klasse får tilbud om gratis vaksine. Har HPV-vaksinen svart til forventningene? Hvordan kan ny kunnskap om HPV, celleforandringer og kreft gjøre

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft mer effektiv? Hvilke tester skal vi velge? Kan vi forvente en kraftig reduksjon av forekomsten av livmorhalskreft i Norge i årene som kommer?

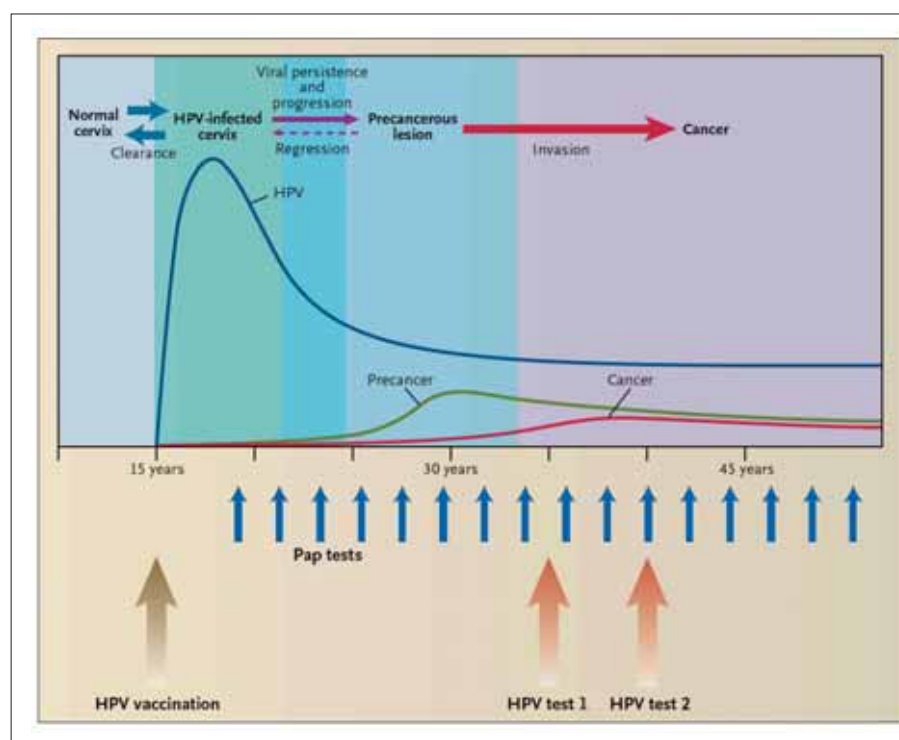
Masseundersøkelse mot livmorhalskreft

Livmorhalskreft utvikler seg over tid gjennom en serie av forstadier (celleforandringer). Slike celleforandringer oppdages ofte ved hjelp av cytologisk celleprøve. Høygradige celleforandringer kan deretter opereres vekk (konisering)

før kreft utvikles. Siden 1995 har vi i Norge anbefalt alle kvinner i alderen 25-69 år å ta celleprøve hvert tredje år (Figur 1). Omtrent 80 prosent har tatt celleprøve siste fem år. Over halvparten av krefttilfellene er blant de 20 prosent av kvinnene som ikke har tatt celleprøve. Cirka 40 prosent av kvinner med livmorhalskreft har en tilfredsstillende screeninghistorikk (2).

Usikker celleprøve

I Norge brukes celleprøver i primærscreening. Etter innføring av organisert screening i 1995 er antall tilfeller av livmorhalskreft redusert med 35 prosent og dødeligheten er halvert. I land uten screening er det forventet en kraftig stigning i forekomsten (Figur 2). Selv ved bruk av screening er det likevel mange kvinner som utvikler kreft. Hvert år får omtrent 300 kvinner livmorhalskreft i Norge, og 80-100 dør av sykdommen (Figur 3). I tillegg må over 3 000 kvinner



FIGUR 1. Utvikling av HPV-infeksjon, celleforandringer og livmorhalskreft i ulike faser av livet. Forekomsten av HPV-infeksjon med høyrisiko HPV-typer (blå linje) er høyest etter seksuell debut og partnerskifte (aldergruppen 15-29 år). Forekomsten av høygradige celleforandringer (CIN2/3) er høyest 10 år senere (grønn linje). Forekomsten av livmorhalskreft er høyest hos kvinner i 40-50 årsalder (rød linje). Tradisjonelt har masseundersøkelse mot livmorhalskreft vært basert på repeterte celleprøver (små blå piler) med kolposkopi og vevsprøve (biopsi) ved unormale funn. I tillegg kan livmorhalskreft forebygges ved HPV-vaksine før seksuell debut og ved HPV-testing.

Trykket med tillatelse fra Massachusetts Medical Society: *New England Journal of Medicine* (17).

koniseres på grunn av forstadier til kreft, et inngrep som øker risiko for senaborter og for tidlige fødsler i etterfølgende svangerskap (3).

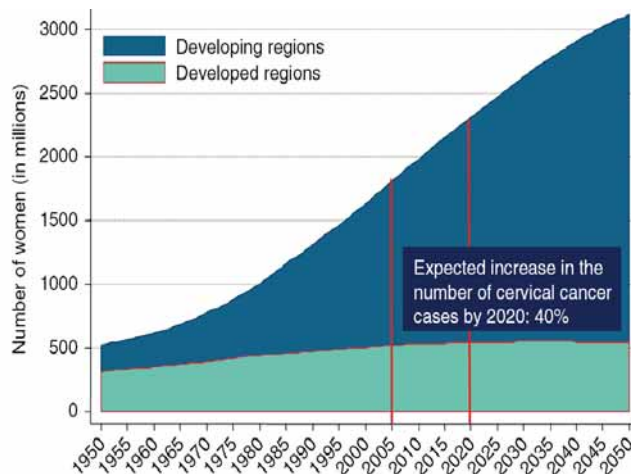
Sensitiviteten (andel syke med positiv test) til en enkelt celleprøve er rundt 53 prosent. Tall fra Kreftregisteret viser normal celleprøve for 47 prosent av kvinnene som utviklet livmorhalskreft og som hadde tatt celleprøve siste tre år før diagnosen. Det tar som regel minst 10-15 år fra HPV-smitte til kreft utvikles (4). Det vil si at HPV-test i primærscreening vil kunne fange opp forstadier tidligere enn vi gjør i dag. Samtidig tar det lang tid før kreft utvikles. Vi har flere sjanser til å oppdage forstadier ved hjelp av celleprøve hvert tredje år. Selv om hver enkelt celleprøve bare fanger opp halvparten av kvinner med celleforandringer, vil mange forstadier fanges opp gjennom tre til fem celleprøver.

HPV-test i sekundærscreening

I primærscreening har over 90 prosent av kvinnene normal celleprøve. I én - to prosent av tilfellene viser celleprøven høygradige celleforandringer (HSIL) eller prøven gir mistanke om høygradige celleforandringer (ASC-H). Diagnosene ASC-H og HSIL fører til at kvinnen blir henvist til gynekolog for kolposkopi og vevsprøve (biopsi). Kolposkopi er en enkel "kikkeundersøkelse" der legen kan se nærmere om og hvor celleforandringer foreligger.

Omtrent fem prosent av alle celleprøver viser usikre (ASC-US) eller lavgradige (LSIL) celleforandringer (5). Kvinner med diagnosen ASC-US/LSIL har høyere risiko for å ha eller utvikle livmorhalskreft enn kvinner med normale celleprøver. De fleste lavgradige celleforandringer går imidlertid tilbake av seg selv. Tidligere ble disse kvinnene fulgt hvert halvår med nye celleprøver.

Siden det tar minst 10-15 år fra HPV-smitte til kreft utvikles, er det flere kvinner med kreft som har hatt en eller flere celleprøver med diagnosen ASC-US/LSIL. Siden 2005 har kvinner med usikre og lavgradige celleprøver blitt kontrollert etter seks måneder med HPV-



Source: 2005 estimates. United Nations, Population Division. World Population Prospects – the 2004 revision. New York, 2005.

FIGUR 2. Forventet økning av livmorhalskreft i den vestlige verden og i utviklingsland uten bruk av HPV-vaksine. Trykket med tillatelse fra Oxford University Press: British Journal of Cancer (18).

HPV-relaterte sykdommer – et omfattende sykdomsproblem

HPV-byrden i forhold til cervixpatologi i Norge

I Norge er livmorhalskreft den tredje hyppigste kreftform hos kvinner 15-54 år!

Hvert år i Norge....

...dør 70-80 kvinner av livmorhalskreft¹

...300 kvinner får diagnosen livmorhalskreft¹

...ca. 3,000 kvinner diagnostiseres med alvorlige celleforandringer i screeningprogrammet og må fjerne en del av livmoren (konisering)²

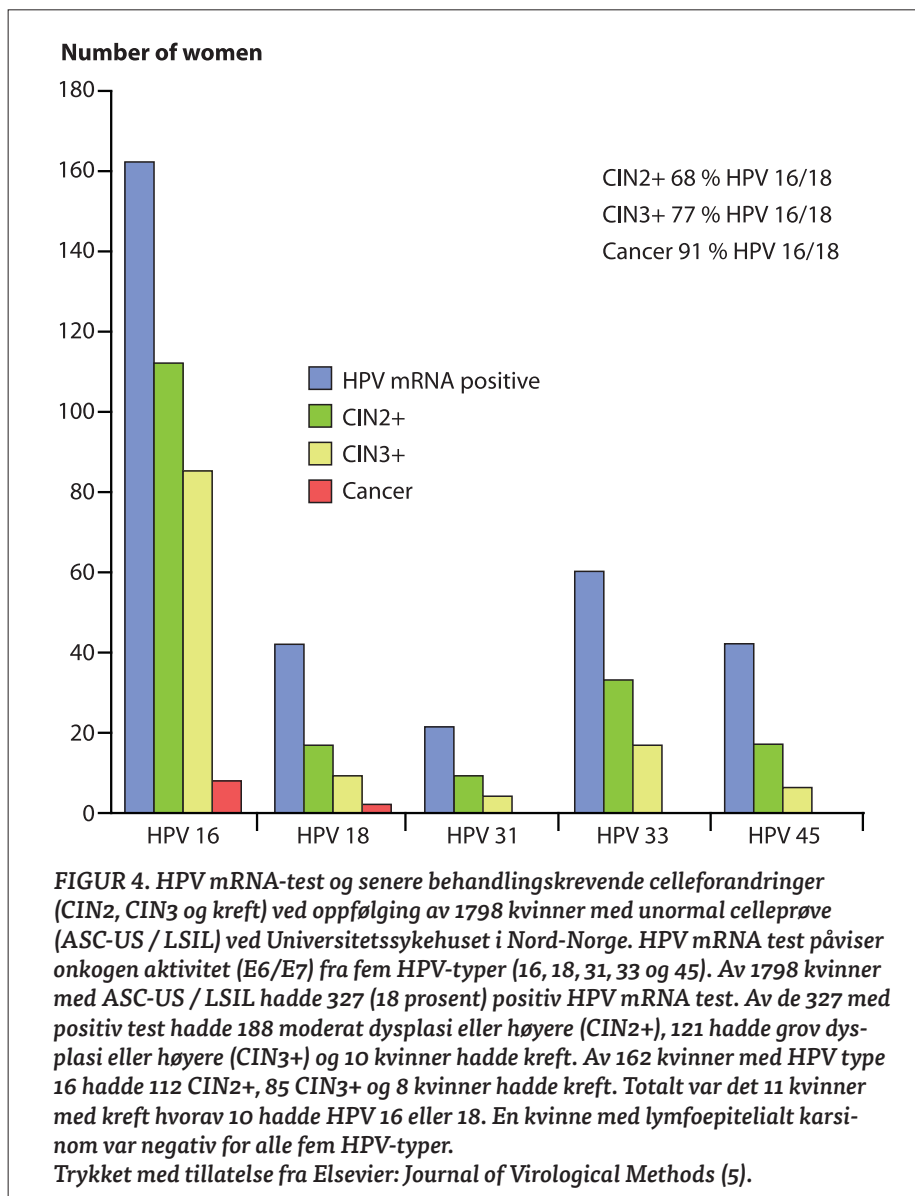
• øker risiko for premature fødsler og senaborter 4-5 ganger³

...ca. 10,000 kvinner diagnostiseres med lette celleforandringer^{2*} i screeningprogrammet²

...1 av 10 norske kvinner får kjønnsvorter før 45-års alderen⁴

*CIN 2/3, AIS (Adenocarcinoma in situ), **CIN 1
 1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2006 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2007.
 2. Rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere bruk av HPV-vaksine i Norge – Vaksine mot humant papillomavirus (HPV), Rapport 2007/9.
 3. Albrechtsen S et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. BMJ 2008;1:5.
 4. Kjaer S K et al. The Burden of Genital Warts: A Study of Nearly 70,000 Women from the General Female Population in the 4 Nordic Countries. The J Inf Dis 2007;196:1447-54.

FIGUR 3. HPV-relatert sykdom i Norge. Trykket med tillatelse fra Sanofi Pasteur MSD, 2009.



test i tillegg til ny celleprøve (sekundærscreening). Dersom ny celleprøve viser ASC-US eller LSIL, og HPV-test er positiv, henvises kvinnen til gynekolog for kolposkopi og biopsi. På denne måten vil HPV-test føre til at noen av kvinnene blir henvist til gynekolog 6-12 måneder tidligere enn om de skulle blitt fulgt opp med celleprøve alene.

Ved hjelp av HPV-test i sekundærscreening kan man fange opp forstadier hos alle kvinnene som har hatt en eller flere celleprøver med ASC-US eller LSIL i de 10-15 årene før kreftsykdommen ble oppdaget. HPV-test i sekundærscreening kan imidlertid ikke forebygge kreft hos kvinnene som bare har normale celle-

prøver før kreftsykdommen blir oppdaget.

Grad av celleforandringer

Mens celleprøver graderes normal, ASC-US, LSIL, ASC-H og HSIL etter stigende alvorlighetsgrad, graderes vevsprøver (biopsier) normal, CIN1, CIN2, CIN3 og kreft. Behandling med konisering gjøres vanligvis kun når høygradige celleforandringer er bekreftet med biopsi. CIN2, CIN3 og kreft omtales ofte som CIN2+ og krever behandling (se Tabell 1).

HPV-test i primærscreening

Mens en enkelt celleprøve bare fanger opp halvparten av alle kvinner med for-

stadier til kreft, vil en HPV-test fange opp 90 prosent av de kvinnene som vil utvikle kreft de neste 10-15 årene. Dette betyr for det første at flere kvinner med forstadier til kreft kan oppdages før kreft utvikles. For det andre kan screening-intervallet utvides. I dag anbefales celleprøve hvert tredje år. I fremtiden vil anbefalingen trolig bli HPV-test hvert sjette år (6).

Hvor mange HPV-typer skal man screene for?

Det finnes over 150 ulike HPV-typer. Omtrent 40 av disse HPV-typene angriper slimhinnene anogenitalt, i munn og hals. Andre typer forårsaker vanlige vorter på hender og føtter. De anogenitale inndeles i høyrisiko- og lavrisikovirus. Grovt sett forårsaker lavrisiko HPV-typer kjønnsvorter (kondylomer) og lavgradige celleforandringer, mens høyrisiko HPV-typer kan forårsake høygradige celleforandringer og kreft. Men selv lavrisiko HPV-typer kan en sjelden gang føre til kreft, og høyrisikovirus er ofte årsak til lavgradige celleforandringer (7, 8).

Det er vanlig å screene for 14 høyrisiko HPV-typer (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68). Blant disse er det stor forskjell på evnen til å forårsake kreft (Figur 4). Produsentene av HPV-vaksine har valgt å satse på HPV type 16 og 18 som regnes som de to mest aggressive HPV-typene. Andre HPV-typer er svært vanlige i celleforandringer, men mindre vanlige i kreft. Jo flere HPV-typer som inkluderes i en HPV-test, desto større sensitivitet har testen, men samtidig vil spesifisiteten (andel friske med negativ test) gå ned. Det vil si at nytteverdien av en positiv test blir mindre og mindre jo flere HPV-typer man screener for (9).

Primærscreening med HPV DNA-test

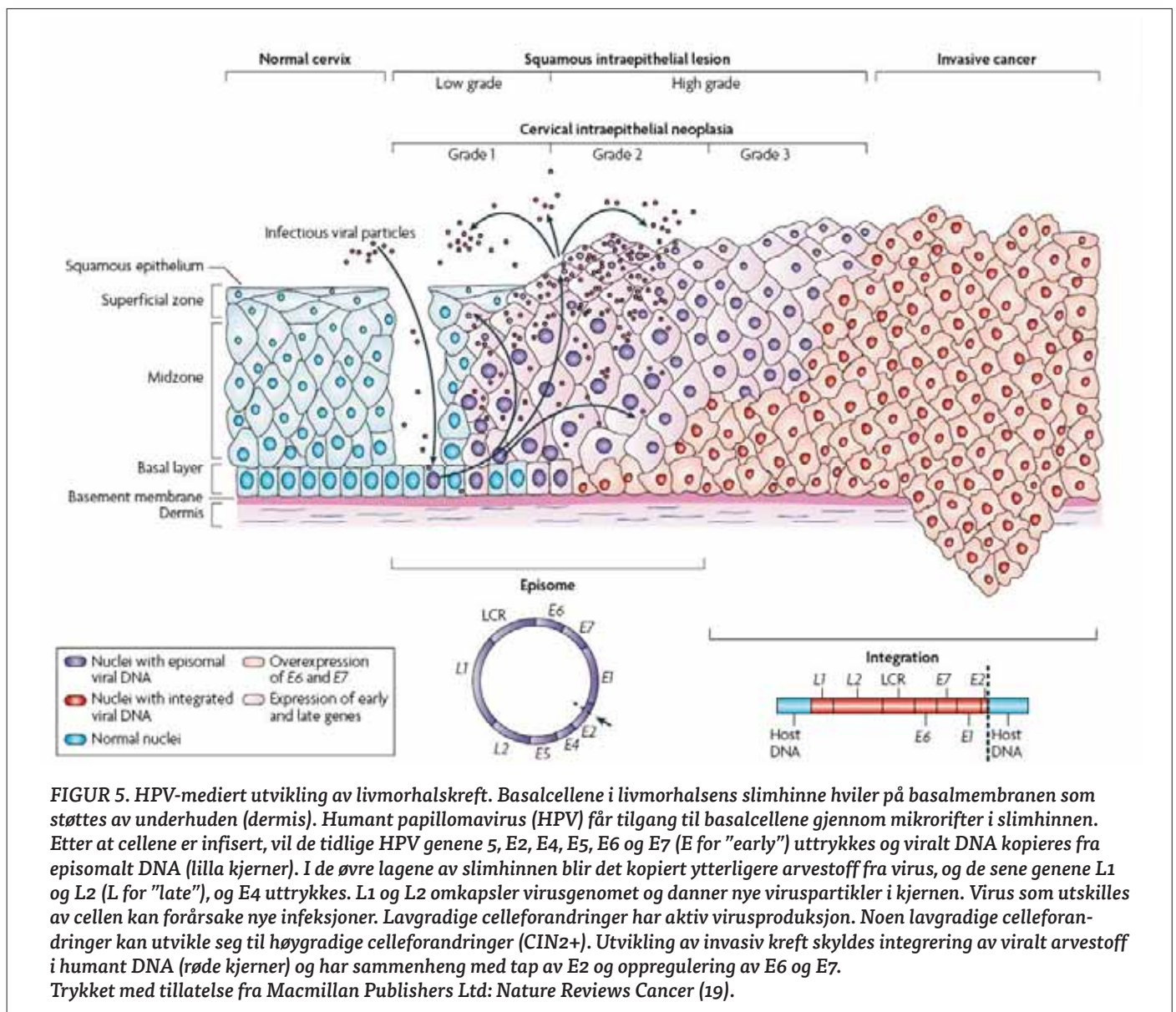
Det finnes to hovedprinsipper for HPV-testing. Noen tester påviser viralt DNA og noen tester påviser viralt mRNA. HPV DNA-test har høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet enn vanlige celleprøver

med tanke på behandlingskrevende celleforandringer (CIN2+). Omlag 70-80 prosent av alle kvinner og menn vil bli smittet av HPV en eller flere ganger i løpet av sitt seksuelt aktive liv, mens livstidsrisiko for livmorhalskreft er én prosent (2). Det vil si at de fleste som blir HPV-smittet aldri utvikler kreft. I over 90 prosent av smittetilfellene vil viruset forsvinne av seg selv i løpet av 6-24 måneder. Vedvarende HPV-smitte lenger enn to år vil som regel gi celleforandringer, men også mange av dem forsvinner spontant.

HPV DNA-test påviser tilstedeværelse av HPV, men sier intet om viruset har forårsaket infeksjon, om det er en ufarlig

forbigående infeksjon, en vedvarende infeksjon eller om det foreligger celleforandringer. Derfor er det vanlig å følge opp kvinner med positiv HPV DNA-test med celleprøve. Dersom det foreligger celleforandringer henvises kvinnen til kolposkopi og biopsi. Celleprøven brukes på denne måten til å sortere kvinner med positiv HPV test i en gruppe med høy og en gruppe med lav risiko for CIN2+. Slik sortering kalles triage. Ulempen ved å bruke celleprøve i triage av kvinner med positiv HPV DNA-test, er at sensitiviteten av celleprøven er den samme (53 prosent) uavhengig av om celleprøven brukes i primærscreening eller i triage av HPV DNA-positive kvinner. For å oppnå en

screeningsalgoritme med høyere sensitivitet enn ved bruk av celleprøve alene, må alle HPV positive kvinner som har normal celleprøve følges opp med ny HPV-test etter 12 måneder. Omtrent halvparten vil 12 måneder senere ha negativ HPV DNA-test, og disse kan returnere til screening hvert sjette år. De som har positiv HPV DNA-test og celleforandringer ved kontrollprøven, henvises til kolposkopi og biopsi. Problemet er at mange kvinner fremdeles vil ha positiv HPV DNA-test og normal celleprøve. Undersøkelser viser at 24 prosent av kvinnene med positiv HPV DNA-test og normal celleprøve fire år på rad, viser seg å ha behandlingskrevende celleforandringer.



Primærscreening med HPV mRNA-test

En HPV E6/E7 mRNA-test forteller om HPV-viruset har fått cellene til å begynne å produsere kreftfremkallende proteiner (Figur 5). En HPV mRNA test har både høyere sensitivitet og spesifisitet enn vanlig celleprøve. Mens HPV DNA tester bare forteller om tilstedeværelse av HPV virus, vil en test for påvisning av HPV mRNA først og fremst være positiv hos kvinner med forstadier. Det er derfor ikke nødvendig med celleprøve i triage av kvinner med positiv HPV mRNA-test. Alle kan henvises direkte til gynekolog for kolposkopi og biopsi.

HPV DNA vs HPV mRNA-test

En fordel med screening med HPV DNA-test er at kvinner med negativ test har svært liten risiko for utvikling av kreft slik at disse ikke trenger ytterligere oppfølging enn screening hvert sjette år (10). En ulempe er at mange kvinner (10 prosent) vil ha positiv test og at det er vanskelig å lage gode algoritmer for hvordan disse kvinnene skal følges opp siden bare en mindre andel (18 prosent) har behandlingskrevende celleforand-

ringer (11). Mange kvinner blir således unødig bekymret selv om det ikke foreligger høygradige celleforandringer. En fordel med HPV mRNA-test er at vi finner de kvinnene (3,3 prosent) som har høyest risiko for utvikling av kreft, slik at de kan få behandling før kreft utvikles. Om det er nødvendig å undersøke kvinner med negativ HPV mRNA-test ut over screening hvert sjette år, er så langt ikke blitt studert. HPV mRNA test har lavere sensitivitet for CIN2 og CIN3 enn HPV DNA-test. Mange forstadier går tilbake uten behandling. Sensitiviteten er den samme for kvinner med kreft (rundt 90 prosent) (12). Uansett HPV-test vil det ikke være mulig å fange opp alle kvinner med kreft. Antall tilfeller av livmorhalskreft som kan forebygges er imidlertid høyere enn det som oppnås ved hjelp av celleprøver. Det er nedsatt en arbeidsgruppe som skal utrede bruk av HPV-test i primærscreening i Norge (se rammetekst side 16).

Immunfarging med p16

Celler med HPV-induserte celleforandringer overuttrykker proteinet p16(INK4a). Dette proteinet kan påvises ved immunfarging av både cytologiske

celleprøver og vevsprøver, noe som gjør det lettere å oppdage celleforandringer. Ved celleforandringer sees også høyere proliferativ aktivitet (mer celledeling) enn normale celler. Det er mulig å dobbeltfarge en celleprøve for p16 og den proliferative markøren ki67.

Immunfarging med p16 kan i likhet med HPV-test brukes som en test i triage. Sensitivitet og spesifisitet ved p16-farging ligger et sted mellom HPV DNA og HPV mRNA-test. I likhet med HPV mRNA-test har dobbeltfarging med p16 og ki67 både høyere sensitivitet og spesifisitet for CIN2+ enn vanlig celleprøve. Bruk av slik immunfarging vil derfor kunne forbedre dagens screening-program uten å gå bort fra celleprøver. Immunfarging har imidlertid lavere sensitivitet enn HPV DNA-test, og lavere spesifisitet enn HPV mRNA-test. Det er også en begrensning at celler med forandringer må være tilstede på glasset ved mikroskopering, og at fargingen må tolkes manuelt (systemer for automatisk avlesning av denne immunfargen er under utvikling). Fordelen er at immunfarging er uavhengig av HPV-type, og at både cellenes utseende (morfologi) og immunfarging kan vurderes samlet. Den

Tabell 1

| Forkortelse | Forklaring | Risiko CIN2+ | Risiko kreft |
|-----------------|---|--------------|--------------|
| SIL | Skvamøs intraepitelial neoplas. Brukes om dysplastiske celler på celleprøve | 15% | 0,30% |
| CIN | Cervical intraepitelial neoplas. Brukes om dysplasi på vevsprøve (biopsi) | 50% | 1,50% |
| CIN1 | Lett dysplasi bekreftet ved histologisk prøve (biopsi) | 30% | 1,00% |
| CIN2 | Moderat dysplasi bekreftet ved histologisk prøve | 100% | 2,50% |
| CIN3 | Grov dysplasi bekreftet ved histologisk prøve | 100% | 6,00% |
| CIN2+ | CIN2, CIN3 og kreft | 100% | - |
| Normal | Normal celleprøve, men kan være falsk negativ | 1% | 0,03% |
| ASC-US | Atypiske skvamøse celler av usikker betydning | 8% | 0,25% |
| LSIL | Lavgradige skvamøs intraepitelial neoplas | 20% | 0,50% |
| ASC-H | Atypiske skvamøse celler, kan ikke utelukke HSIL | 50% | 1,25% |
| HSIL | Høygradig skvamøs intraepitelial neoplas | 70% | 3,00% |
| HPV DNA pos | Positiv HPV DNA test – HPV virus er tilstede | 18% | 1,00% |
| HPV type 16 pos | Positiv HPV DNA test for HPV type 16 | 36% | 2,00% |
| HPV type 18 pos | Positiv HPV DNA test for HPV type 18 | 24% | 1,30% |
| HPV mRNA pos | Positiv HPV mRNA test – HPV virus uttrykker E6/E7 onkogen aktivitet | 50% | 3,00% |
| Cyt p16 pos | Cytologi som er positiv ved immunfarging med p16 | 30% | 2,00% |
| CIN2 p16 pos | Biopsi med CIN2 som er positiv ved immunfarging med p16 | 100% | 3,00% |

er derfor velegnet som en tilleggstest dersom andre undersøkelser er inkonklusive. Metoden har vist gode egenskaper i triage av HPV DNA-positive kvinner (for eksempel kvinner med positiv HPV-test og normal cytologi). Flere patologiavdelinger bruker p16 til immunfarging av histologiske prøver med usikre celleforandringer eller ved biopsier fra HPV-positive kvinner der standard farging (HE-farging) ikke har avdekket celleforandringer.

HPV-vaksine

Oppdagelsen av HPV som årsak til livmorhalskreft har gjort det mulig å lage vaksiner som kan forebygge HPV-relatert kreft. De første studiene med HPV-vaksine startet for omtrent 10 år siden. Vaksinenes sikkerhet og effekt er senere blitt demonstrert i en rekke studier. I Norge har vaksinen vært tilgjengelig på resept siden 2006, og HPV-vaksine er blitt integrert som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Høsten 2009 ble HPV-vaksine for første gang gitt gratis til 12 år gamle jenter i Norge. Gutter og eldre jenter/kvinner må betale for vaksinen selv. I flere europeiske land gis vaksinen gratis til jenter i aldersgruppen 12-18 år. Det er også dokumentert effekt av vaksinen hos kvinner i alderen 24-45 år (13).

Bivirkninger av HPV-vaksinen

De vanligste bivirkningene er milde og forbigående tilsvarende andre vaksiner med ømhet/rødhet på innstikkstedet, lett feber og lett hodepine. I vaksinstudiene ble det ikke sett flere bivirkninger i vaksinegruppen enn i placebogruppen. I Norge er det rapportert milde bivirkninger ved 1 av 200 doser, og bivirkninger som medførte innleggelse på sykehus ved 1 av 10 000 doser (kramper, besvimelser eller allergiske reaksjoner). Ingen av disse har fått varige mén. Totalt er det gitt over 70 millioner doser på verdensbasis. Det har vært rapportert enkelte tilfeller av blodpropp hos kvinner som også bruker p-piller, men det er usikkert om dette skyldes bruk av p-piller i seg selv eller om vaksinen øker risikoen.

Forekomsten av autoimmune sykdommer i vaksinegruppen er tilsvarende forekomst av slike sykdommer i samme aldersgruppe. Det er ikke rapportert om dødsfall som kan knyttes til HPV-vaksinen (14).

Effekt av vaksinen

Det er to typer HPV-vaksine, Cervarix og Gardasil. Begge inneholder viruslignende partikler for HPV type 16 og 18 som er årsak til minst 70 prosent av all livmorhalskreft. HPV-vaksinen Gardasil inneholder i tillegg viruslignende partikler for HPV type 6 og 11, som er årsak til 90 prosent av alle tilfeller av kjønnsvorter. Begge HPV-vaksinene har vist over 90 prosent effekt på celleforandringer forårsaket av HPV 16 og 18. Gardasil har vist nær 100 prosent effekt mot kjønnsvorter forårsaket av HPV type 6 og 11. I tillegg har begge vaksiner vist delvis effekt på enkelte andre typer HPV som følge av kryssbeskyttelse (15, 16). I Norge brukes Gardasil i barnevaksinasjonsprogrammet.

I Australia gis HPV-vaksinen Gardasil gratis til 12-26 år gamle kvinner. Allerede ett år etter oppstart av vaksinasjon har antall tilfeller av kjønnsvorter blitt halvert hos kvinner under 28 år. Denne nedgangen ser ut til å fortsette. Samtidig er antall behandlingskrevende celleforandringer redusert hos 18-20 år gamle kvinner.

Flokkimmunitet

Vaksinasjon av en befolkning vil redusere forekomsten av sykdom også i den ikke-vaksinerte delen av befolkningen på grunn av redusert smittepress. En vaksinert person kan ikke videreføre smitte. For infeksjonssykdommer med luftbåren smitte må dekningsgraden av vaksinen være svært høy for å oppnå flokkimmunitet, typisk over 90 prosent. For HPV-smitte som overføres seksuelt, vil den beskyttende effekten være delvis tilstede allerede ved en lav vaksinedekning. Gjennom matematiske modeller er det beregnet at ved 50 prosent vaksinedekning vil 76 prosent av hele popula-

sjonen være beskyttet. Med høy vaksinedekning vil også kryssbeskyttelse for enkelte andre HPV-typer redusere forekomsten av kreft.

Erstatning med andre virustyper (replacement)

Noen forskere frykter at vaksinasjon mot HPV type 16 og 18 vil føre til at andre HPV-typer overtar og forårsaker like mye kreft som før. For at dette skal kunne skje må det være konkurranse mellom ulike typer HPV, og viruset må ha evne til å kunne forandre seg. Det ser imidlertid ut til at det ikke er noen konkurranse mellom de ulike HPV-typene. Samme kvinne kan være smittet av flere typer HPV på en gang, og hver enkelt type HPV kan forårsake hver sine celleforandringer. HPV er dessuten et svært stabilt virus med en mutasjonsrate på ett basepar pr 10 000 år. Infeksjon med HPV type 16 eller 18 vil ikke gi beskyttelse mot andre HPV-typer. Manglende smitte av HPV 16 eller 18 vil ikke gjøre andre typer farligere.

Interessant nok ser det heller ikke ut til at samtidig infeksjon med flere HPV-typer medfører større risiko for kreftutvikling enn HPV 16 eller 18 alene.

HPV-vaksine og screening

I dag ser det foreløpig ut til at 25-69 år gamle kvinner som har tatt HPV-vaksine må fortsette å ta celleprøver. Selv om HPV type 16 og 18 er årsak til minst 70 prosent av all livmorhalskreft, og vaksinen har delvis effekt også for andre HPV-typer, må denne effekten sees i praksis før det blir aktuelt å trappe ned på screening av vaksinerte kvinner. Når HPV-vaksine gis til 12 år gamle jenter, vil det ta 13 år før disse kommer i screeningalder. Med dagens teknologiske utvikling er det vanskelig å spå hvordan vi kommer til å screene i fremtiden. En vaksine som skal dekke ni ulike HPV-typer er nå under utprøving, og dersom denne viser seg å være effektiv mot samtlige ni HPV-typer, vil behovet for screening reduseres.

Terapeutiske HPV-vaksiner

Dagens HPV-vaksiner har ingen terapeutisk effekt. Det vil si at HPV-vaksinen

ikke har effekt på en pågående HPV-infeksjon, og den kan heller ikke helbrede pågående celleforandringer. Det er derfor HPV-vaksinen anbefales før seksuell debut. Kroppen vil imidlertid kvitte seg med HPV-smitte i 90 prosent av tilfellene, men det er vanlig å bli smittet flere ganger i løpet av livet. En naturlig gjennomgått HPV-infeksjon gir liten beskyttelse mot senere HPV-infeksjoner. Selv om HPV-vaksinen ikke kan stoppe en pågående infeksjon, vil HPV-vaksinen kunne forhindre ny infeksjon av de HPV-typene som inngår i vaksinen. Kvinner som blir behandlet med konisering på grunn av celleforandringer, har mindre risiko for rekonisering som følge av nye celleforandringer dersom de får HPV-vaksine. Seksuell debut, tidligere HPV-smitte, pågående HPV-infeksjon eller celleforandringer vil derfor ikke påvirke den forebyggende effekten av HPV-vaksinen ved senere HPV-smitte.

Det arbeides imidlertid med utvikling av terapeutiske HPV-vaksiner som kan kurere celleforandringene. En slik vaksine ble prøvd ut i Nederland med god effekt på halvparten av pasientene med celleforandringer i vulva. I fremtiden er det mulig at terapeutiske HPV-vaksiner kan erstatte dagens kirurgiske behandling av celleforandringer. Generelt er det imidlertid bedre å forebygge HPV-smitte enn å behandle celleforandringer.

HPV og andre typer kreft

HPV er årsak til nesten 100 prosent av all livmorhalskreft, 80 prosent av analkreft, 50 prosent av peniskreft, 40 prosent av vulvakreft og 24 prosent av øre/nese/halskreft. I tillegg er det i enkelte studier påvist HPV i 20 prosent av all lungekreft og 14 prosent av tykktarmskreft. Man har også sett HPV i enkelte typer av brystkreft. I likhet med livmorhalskreft er HPV type 16 og 18 dominerende i annen HPV-relatert kreft. HPV-vaksinen kan derfor vise seg å beskytte mot flere ulike kreftsykdommer.

Oppsummering

Oppdagelsen av HPV som årsak til livmorhalskreft har ført til utvikling av HPV-vaksine og HPV-tester. Dagens HPV-vaksine har godt dokumentert nytteverdi for kvinner opptil 45 år, også etter seksuell debut, ved å ha effekt på reinfeksjon samt redusere behovet for rekonisering. Livmorhalskreft og andre HPV-relaterte krefttyper kan forebygges ved hjelp av HPV-vaksine og HPV-testing. I løpet av få år vil trolig HPV-test erstatte dagens celleprøve i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. ■

Referanser

1. Melsom PA. Ny HPV-vaksine: Gjennombrudd i kampen mot livmorhalskreft. In: Bioingeniøren. Oslo: NITO Bioingeniørfaglig institutt, 2007; 2: 12-16.
2. www.kreftregistret.no. Kreftregistret [August, 2010].
3. Sjoborg KD, and Eskild A. Vaccination against human papillomavirus—an impact on preterm delivery? Estimations based on literature review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 255-60.
4. Jit M, Gay N, Soldan K, et al. Estimating progression rates for human papillomavirus infection from epidemiological data. Med Decis Making 2010; 30: 84-98.
5. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, et al. HPV mRNA test in women with minor cervical lesions: Experience of the University Hospital of North Norway. J Virol Methods 2010.
6. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, et al. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. Eur J Cancer 2009; 45: 2714-21.
7. Sundstrom K, Eloranta S, Sparen P, et al. Prospective study of HPV types, HPV persistence and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010.
8. Sjoborg KD, Trope A, Lie AK, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. Gynecol Oncol 2010; 118: 29-34.
9. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus.

- Infect Agent Cancer 2009; 4: 7.
10. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008; 337: a1754.
11. Castle PE, and Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. Lancet Oncol 2010; 11: 214-5.
12. Basu P, Roychowdhury S, Bafna UD, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer in India: results from a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2009; 10: 27-34.
13. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373: 1949-57.
14. www.cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention [August, 2010].
15. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374: 301-14.
16. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis 2009; 199: 926-35.
17. Schiffman M, and Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. N Engl J Med 2005; 353: 2101-4.
18. Bosch FX, Castellsague X, and de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? Br J Cancer 2008; 98: 15-21.
19. Woodman CB, Collins SI, and Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer 2007; 7: 11-22.