

Testing og vaksinerings for humant papillomavirus (HPV)

AV KATHRINE LIE

Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Kreftregisteret og Patologisk anatomisk avdeling, Åkershus Universitetssykehus.

Introduksjon

Det er ikke mere enn 30 år siden en gruppe tyske forskere påpekte at virus kalt humant papillomavirus (HPV), kunne være årsak til livmorhalskreft (1;2). Store fremskritt innen molekylærbiologien har ført til en svært rask utvikling innen dette fagfeltet. Molekylære HPV tester kan forbedre og effektivisere screeningprogrammene mot livmorhalskreft, og vil kanskje om noen år erstatte cytologi som primærscreening (3). Det er nå produsert effektive profylaktiske HPV vaksiner som på sikt kan bidra til å redusere forekomsten av livmorhalskreft og andre HPV assosierte sykdommer. Disse tema har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet (4;5). Mye har skjedd også i Norge de siste seks årene, det er tid for en oppdatering.

Generelt om HPV

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjon hos kvinner og menn. Det er anslått at opptil 20 prosent av den generelle befolkningen til enhver tid er smittet, og at over 70 prosent av seksuelt aktive mennesker vil få en HPV-infeksjon i løpet av livet (6). Det er antatt at HPV er like hyppig hos menn og kvinner, men det er i hovedsak hos kvinner det påvises HPV assosierte sykdommer. Unntak er visse risikogrupper som immunsupprimerte og menn som har sex med menn. HPV smitter hovedsakelig ved vaginalt og analt samleie. Smitte kan også forekomme ved oral sex, direkte hudkontakt, og fra mor til barn ved vaginal forløsning. Spredning via blod er ikke dokumentert. Kondom gir ikke fullgod beskyttelse fordi HPV også finnes i hudområder som ikke er dekket av kondom. Inkubasjonstiden varierer

Kathrine Lie

Født 04.10.58. Overlege dr.med.

Fungerende leder for Masseundersøkelsen

mot Livmorhalskreft, Kreftregisteret.

Leder av den norske patologforening

Godkjent spes. i patologi i 1993,

jobbet som overlege ved patologiavd.

i Trondheim, på Radiumhospitalet

og på Ahus 1995–2005.

Dr. grad NTNU 1999 (Diagnosis and preva-

lence of human papillomavirus infection in

cervical intraepithelial neoplasia. Relationship to cell cycle

regulatory proteins and HLA DQB1 genes).

Spesialkompetanse i urogenital patologi og molekylærpatologi,

og har en del publikasjoner innenfor disse fagområdene.

Spesialkompetanse i urogenital



fra en til seks måneder, mens klinisk infeksjon ofte varer i tre til seks måneder. Hos over 90 prosent vil immunsystemet eliminere virus før HPV assosierte sykdommer utvikles. Det er karakterisert mer enn 100 forskjellige genotyper av HPV, og vel 40 av disse kan infisere hud og slimhinner i anogenitalregionen. Nå er det tilstrekkelig dokumentasjon for at til sammen 12 genotyper kan klassifiseres som kreftfremkallende eller høyrisiko HPV typer (7) (se tabell 1). Noen genotyper forekommer sjelden hos kvinner med livmorhalskreft, disse blir derfor klassifisert som sannsynlig høyrisiko HPV-typer. Lavrisiko HPV-typer påvises hos kvinner uten celleforandringer, eller hos kvinner med kondylomer og lavgradige celleforandringer som går over av seg selv.

HPV som årsak til kreftutvikling

De fleste som smittes av HPV vil aldri utvikle kreft eller forstadier til kreft. Det er anslått at vel ti prosent av de som smittes ikke greier å kvitte seg med HPV. Det er bare persisterende infeksjon med høyrisiko HPV som kan føre til behandlingstrengende celleforandringer. Disse kan utvikles videre til kreft hvis celleforandringene ikke blir behandlet. Det er nå påvist at HPV er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig årsak til kreftutvikling i livmorhalsen. Røyking, p-piller, hiv-infeksjon og mange barnefødsler klassifiseres

TABELL 1. Epidemiologisk klassifikasjon av HPV (7).

Gruppe	HPV-type
Høyrisiko	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59
Sannsynlig høyrisiko	26, 53, 66, 68, 73 og 82
Lavrisiko	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

– norske anbefalinger



FIG. 1. Transformasjonssonen i cervix som viser overgang mellom plateepitel (pil) og kjertelepitel (pilhode). FOTO: A.K.LIE

som ko-faktorer for kreftutvikling, sannsynlig også andre seksuelt overførbare infeksjoner (Herpes Simplex Virus type 2 og Klamydia), immunsuppresjon og visse ernæringsfaktorer. Det kan ta opptil 15–20 år fra HPV smitte til kreftutvikling finner sted. HPV er bare assosiert med carcinomer som utgjør over 94 prosent av krefttilfellene i livmorhalsen i Norge. De andre kreftformene i livmorhalsen (sarcomer, lymfomer og leukemier) som er langt sjeldnere, er ikke forårsaket av HPV. Disse krefttypene vil da heller ikke kunne forebygges med HPV vaksine.

HPV er første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til cervixcarcinom. Denne prosessen starter alltid i transformasjonssonen i cervix som er overgang mellom plateepitel og kjertelepitel (se figur 1). Derfor er det viktig at celleprøven som taes fra livmorhalsen får med seg celler fra denne transformasjonssonen. Den hyppigste formen for livmorhalskreft er plateepitelcarcinom som utgår fra plateepitelet og utvikles via forstadier som kalles cervical intraepitelial neoplasia (CIN) (se figur 2a på side 32). Disse graderes etter alvorlighetsgrad; CIN I–III. Den nest hyppigste kreftformen er adenocarcinom som utgår fra kjertelepitelet, og utvikles via forstadium som kalles adenocarcinoma

in situ (ACIS), (se figur 2b på side 33). Adenocarcinomene er også er forårsaket av HPV. I Norge som i andre land med organisert screeningprogram, har man registrert en nedgang i antall plateepitelkarsinomer i cervix (8). Cervix cytologi er derimot lite egnet for å fange opp atypier i kjertelepitelet. I Norge har man siste ti år registrert en liten, men signifikant økning av antall adenocarcinomer i livmorhalsen (Tor Haldorsen, Kreftregisteret, personlig meddelelse).

HPV infeksjon kan også forårsake forstadier og carcinome i anus, vulva, vagina og penis. Disse er imidlertid ikke så hyppige. Også enkelte carcinomer i hud, munnhule og svelg kan være assosiert med HPV. Det er ikke dokumentert noen sammenheng mellom HPV og kreftutvikling i nedre luftveier, spiserør og tarm, bryst, nese- og bihuler, prostata, uterus og ovarier.

Molekylærbiologi

Risiko for kreftutvikling er bare assosiert med persisterende infeksjon med en av de 12 høyrisiko HPV-typene. Det vil si at det påvises samme genotype etter gjentatt testing med 6–12 måneders intervall. Ved persisterende høyrisiko HPV infeksjon foreligger det økt produksjon av vekststimulerende proteiner (E6/E7 onkoproteiner) som indirekte kontrollerer viktige sjekkpunkter i cellyklus reguleringen. Disse binder seg til og bryter ned genproduktene fra tumorsuppressorgener (*TP53* og *RB*). Når disse er inaktivert vil ikke skadete celler blir reparert eller ødelagt, og ukontrollert vekst kan føre til kreftutvikling. Kreftutvikling forutsetter kontinuerlig produksjon av disse E6/E7 onkoproteinene. For mere informasjon om dette henvises det til oversiktsartikler (4;9).

HPV testing i screening

Forskning har vist at HPV-testing kan øke sensitiviteten i screeningprogrammer for livmorhalskreft. Nye molekylære markører kan i tillegg få betydning for å avgjøre hvilke forstadier som vil utvikles videre til cervixcarcinom (3;9). Det pågår en internasjonal debatt om hvordan HPV-testing best kan inkorporeres i screening.

CIN I med HPV forandringer

CIN II-III

Plateepitelcarcinom

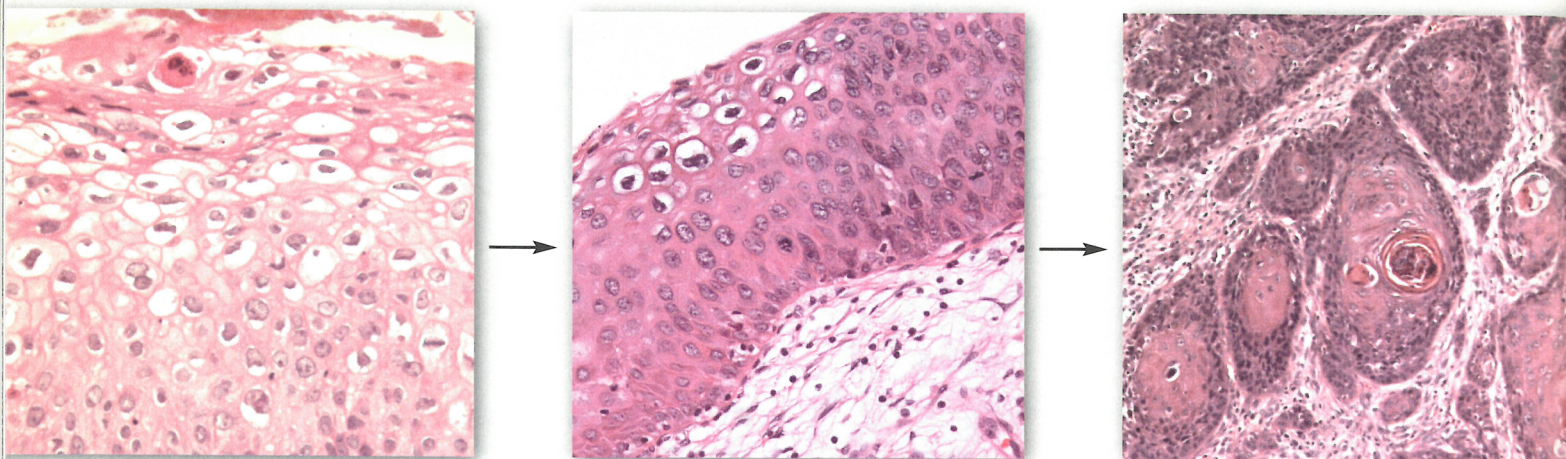


FIG. 2A. Biopsier med CIN I-III og plateepitelcarcinom. FOTO: A.K.LIE

Den kan innføres i:

- Primærscreening med eller uten cytologi
- Sekundærscreening for utvalgte grupper med uavklart/lavgradig cytologi
- Oppfølging etter konisering for høygradige celleforandringer for å påvise persisterende atypi eller recidiv

Gjennomgang av publiserte studier har vist at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi (10;11). Det vil si at HPV DNA-testing fører til at flere kvinner med høygradige celleforandringer oppdages og behandles. HPV DNA testing har lav spesifisitet; det vil si at det identifiseres kvinner med falsk positiv test som ikke har livmorhalskreft eller forstadier som krever behandling. Dette fører til unødvendig engstelse, unødvendige kontroller og overforbruk av utvidet diagnostikk (kolposkopi og biopsier).

I USA er nå HPV DNA-testing godkjent av Food and Drug Administration (FDA) som sekundærscreening ved påvist usikre celleforandringer (ASC-US), og som primærscreening sammen med cytologi hos kvinner > 30 år. I Europa avventer man resultater fra pågående, randomiserte studier som evaluerer effekt av HPV som primærscreening (12). I Norge har Kunnskapssenteret nylig publisert en rapport om HPV DNA-test i screening mot livmorhalskreft (www.kunnskapssenteret.no). Her konkluderes det med at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi både ved primær- og sekundærscreening.

Det finnes en rekke ulike tester for påvisning av HPV-infeksjon brukt i forskning, men få er standardisert og kommersielt tilgjengelige, og dermed lite egnet for screening og diagnostikk. Det foreligger ingen nasjonale eller internasjonale randomiserte, populasjonsbaserte studier som

sammenlikner de prediktive verdiene av de ulike kommersielle HPV testene i screening. Det er derfor ennå ikke avklart hvilken HPV test som er best egnet for screening og diagnostikk. På Ahus pågår det for tiden en fem-årig prospektiv studie som er finansiert av Helse-Øst. Den gjøres i samarbeid med Kreftregisteret, og evaluerer HPV DNA og RNA baserte molekylære tester: 1) hos kvinner over 30 år med normal cytologi, 2) hos kvinner med uegnet, uavklart og lavgradig cytologi og 3) i kontrollopplegg etter konisering.

En offensiv markedsføring av HPV DNA og RNA tester i Norge, førte langt på vei til «vill-screening» for et par år siden. Basert på litteraturgjennomgang og data fra Kreftregisteret, anbefalte Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft en prøveperiode med HPV-testing ved uegnet, uavklart (ASC-US) og lavgradig (LSIL) cytologi hos kvinner i aldersgruppen 25–69 år. Anbefalingene baserte seg på en rapport fra IARC/WHO i 2004, som konkluderte med at det er evidens for å ta i bruk HPV DNA-testing som sekundærscreening (8). Derfor ble det 01.07.2005 satt igang en treårig prøveperiode med HPV-testing som sekundærscreening. I Kvalitetsmanualen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (www.kreftregisteret.no) er retningslinjene beskrevet og kontrollopplegget skissert (se figur 3 på side 34). Det frarådes å HPV teste kvinner < 25 år for disse har den høyeste forekomst av HPV infeksjoner som elimineres uten at det utvikles behandlingstrengende celleforandringer. Det er heller ikke indikasjon for HPV testing ved kondylomer så lenge det ikke er positiv cytologi. Pasientene må informeres om at det ikke kan utvikles kreft i kondylomer. De er ufarlige, men kan være plagsomme og av og til behandlingsresistente. I prøveperioden er det anbefalt å bruke standardiserte og validerte tester, og det er overlatt til de aktuelle fagmiljøene å defi-

nere hvilke tester som fyller disse kravene. Legene må henvende seg til sitt lokale patologilaboratorium for å få informasjon om prøvetaking, utstyr og forsendelse.

Helse- og omsorgsdepartementet vedtok samtidig en forskriftsendring som regulerer bruk av HPV-testing i Norge. Det gies ikke refusjon for HPV testing som gjøres utenom de anbefalte retningslinjene (fig 3). All HPV testing er meldepliktig og registreres i Kreftregisterets HPV register fra 2005. Når prøveperioden er over vil derfor Kreftregisteret ha et bedre grunnlag for å evaluere nytteverdien av HPV-testing som sekundærskanning i Norge, før endelige retningslinjer vil bli gitt.

HPV vaksinasjon

Det forskes både på terapeutiske og forebyggende HPV vaksiner. Det er foreløpig utviklet to effektive forebyggende HPV vaksiner. Den ene av disse fikk markedsføringstillatelse i Norge i desember 2006 og heter Gardasil «Sanofi Pasteur MSD». Den andre vaksinen som heter Cervarix «GlaxoSmithKline», forventes å få markedsføringstillatelse i Europa i løpet av 2007. Begge vaksinene er typespesifikke. De har vist god beskyttelse mot HPV 16 og 18 som er de hyppigst forekommende genotypene, og forårsaker ca 70 prosent av cervixcarcinomer på verdensbasis. Gardasil retter seg i tillegg mot HPV 6 og 11 som forårsaker ca. 90 prosent av kondylomene.

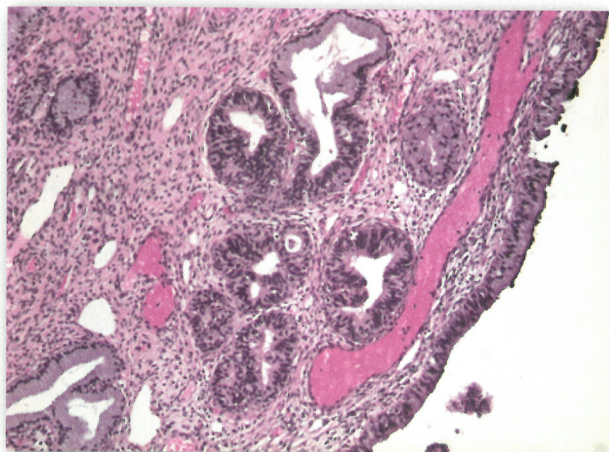
HPV-vaksinene er produsert med molekylærbiologisk fremstillingsteknikk. Ved vaksinasjon setter kroppens immunforsvar i gang produksjon av spesifikke antistoffer. Vaksinene inneholder verken levende eller svekkede virus, og kan derfor ikke påføre de vaksinerte en HPV infeksjon. Vaksinen inneholder heller ikke sporstoffer fra egg og kylling som er vanlig i mange andre vaksiner. I de kontrollerte

kliniske studiene som er gjennomført er det foreløpig ikke rapportert alvorlige bivirkninger eller varige hendelser som kan tilskrives vaksinene. Immunresponsen er mye høyere enn etter en naturlig HPV infeksjon. Personer som inngår i de kliniske studiene er foreløpig fulgt opp i opptil 60 måneder. Den vaksinen som er kommersielt tilgjengelig idag skal gies intramuskulært som tre separate doser; den andre etter to måneder og den tredje etter seks måneder. Det ser ut som immunresponsen på vaksinene holder seg bra, men det er for tidlig å si om vaksinen vil ha livslang effekt eller om det vil være behov for booster doser.

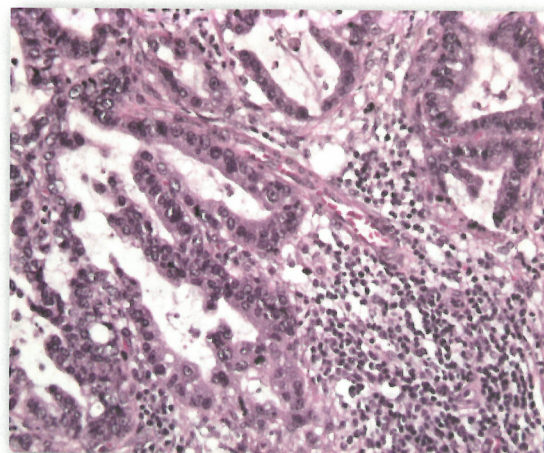
Det er ikke påvist noen terapeutisk effekt av HPV vaksinene. Fordi observasjonstiden er for kort, er det ennå ikke registrert noen effekt på forekomst av livmorhalskreft eller andre HPV assosierte kreftformer. De kontrollerte kliniske studiene har vist at begge vaksinene er 100 prosent effektive mot utvikling av alvorlig celleforandringer i livmorhalsen (CIN 2/3 og ACIS) som er forårsaket av HPV 16 eller 18. Den ene vaksinen som også beskytter mot HPV 6 og 11, har vist 99 prosent effekt mot utvikling av kondylomer. Det er forventet at de nåværende HPV-vaksinene om noen år vil bli erstattet av en ny generasjon vaksiner, og disse vil kunne beskytte mot en større andel av cervixcarcinomene.

En ekspertgruppe oppnevnt av Nasjonalt folkehelseinstitutt har nylig publisert en rapport om bruk av HPV vaksine i Norge (www.fhi.no). For å oppnå full effekt må HPV vaksinen settes før seksuell debut. Seksualvaneundersøkelser i Norge har vist at median alder for seksuell debut er 16 år. Ekspertgruppen har derfor anbefalt at HPV vaksine implementeres i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter i aldersgruppen 11–12 år, og at også jenter i aldersgruppen 12–16 år bør tilbyes vaksine. Vaksinasjon av kvinner i alders-

FIGUR 2B. Biopsier fra cervix med forstadium (ACIS) og adenocarcinom. FOTO: A.K.LIE



Adenocarcinoma in situ (ACIS)



Adenocarcinom

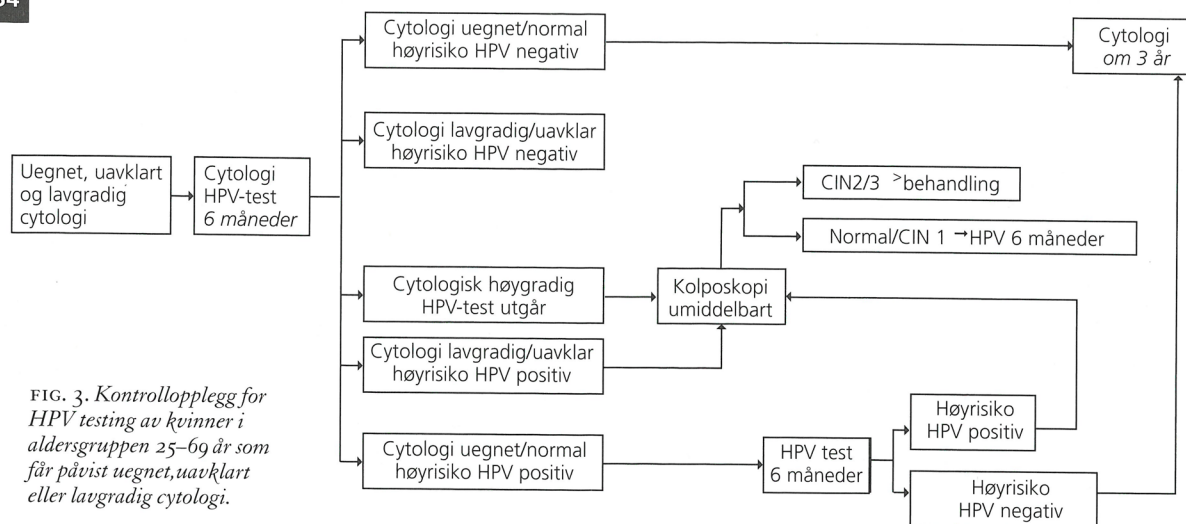


FIG. 3. Kontrollopplegg for HPV testing av kvinner i aldersgruppen 25–69 år som får påvist uegnet, uavklart eller lavgradig cytologi.

gruppen 16–26 år kan være aktuelt på individuell indikasjon; dette må avklares i samtale mellom den enkelte kvinne og hennes lege. Siden vaksinen bare beskytter mot ca. 70 prosent av de kreftfremkallende HPV typene er det viktig at de vaksinerte kvinnene fortsatt følger screeningprogrammet. På det nåværende tidspunkt foreligger det ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å anbefale generell vaksinasjon av gutter. Beskyttelseffekt er ikke undersøkt hos menn og kvinner > 26 år. Folkehelseinstituttet har sluttet seg til disse anbefalingene, og nå blir det opp til våre politikere og myndigheter å bestemme om HPV vaksine skal implemeteres i barnevaksinasjonsprogrammet, og om dette vil være kostnadseffektivt i Norge. For å kunne kartlegge virkningen av HPV-vaksinasjon på befolkningsnivå, er det av avgjørende betydning at det blir rapporteringsplikt for HPV vaksine til det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK.

Konklusjon

I regi av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft pågår det en prøveperiode med HPV testing som sekundærscreening hos kvinner i aldersgruppen 25–69 år som får påvist uegnet, uavklart eller lavgradig cytologi. Resultat av HPV testingen er meldepliktig, og Kreftregisteret vil evaluere resultatene før endelige retningslinjer for HPV testing vil bli gitt. I henhold til internasjonale anbefalinger frarådes foreløpig HPV som primærscreening. Legene oppfordres til å følge de nasjonale retningslinjene. Det gies ikke refusjon for HPV testing som taes utenom de anbefalte retningslinjene.

HPV vaksinen som til nå har markedsføringstillatelse i Norge beskytter ikke mot alle HPV typene som kan gi livmorhalskreft. Derfor må screeningprogrammet mot livmorhalskreft opprettholdes. Siden vaksinen bare er gitt til et begrenset antall personer og observasjonstiden er kort, er langtidsstudier nødvendig for å følge effekt, varighet og eventuelle alvorlige bivirkninger av vaksinen. HPV vaksinen er forebyggende og bør derfor gies før seksuell debut. Det er ennå ikke avgjort om HPV vaksinasjon skal implemeteres i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge.

Referanser

- zur HH, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *International Journal of Cancer* 1974;13:650–6.
- zur Hausen H. Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. *Cancer Research* 1976;36:794.
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S90–S97.
- Lie AK. Humant papillomavirus som årsak til kreftutvikling. [Human papillomavirus as a risk factor in carcinogenesis]. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 2000;120:2771–6.
- Lie AK, Borge T, Helland A, Hagen B, Skjeldestad FE, Hagmar B et al. Kan testing og vaksinering for humant papillomavirus forebygge livmorhalskreft? [Can human papillomavirus testing and vaccination prevent cervical cancer?]. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 2001;121:2947–51.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 2003;3–13.
- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1–S10.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbook of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix Cancer Screening. *IARC Press*, Lyon 2005.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat.Rev.Cancer* 2007;7:11–22.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S78–S89.
- Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol.Oncol.* 2007;104:232–46.
- Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer* 2006;118:791–6.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: kathlie@online.no