

Vaccinering mot HPV-infektioner framtidens strategi mot cervixcancer

■ Screeningsrutiner bör ändras. I ett globalt perspektiv är cervixcancer »the number one killer of women« med omkring 465 000 nya fall per år. Den bästa behandlingen är prevention.

Preventionen kommer att utvecklas till vaccinering av stora populationer »at risk«: HIV-positiva kvinnor, kvinnor med persistenta eller återkommande högrisk-HPV-infektioner (högt »viral load«), kvinnor med mångårig p-pilleranvändning, rökare samt kvinnor med flera sexpartner.

HPV-test i screeningen

Effektiv screening inkluderar alltid ett HPV-test som indikerar de kvinnor vilka i första hand bör vaccineras [1].

I u-länderna, där minst 90 procent av de aktuella fallen upptäcks, fungerar inte vaginalcytologin. T ex i vissa distrikt i Sydafrika kan upp till 80 procent av de första gången undersökta kvinnorna inte återkomma under uppföljningen [1].

Enligt Walboomers och medarbetare [2] är 99,7 procent av samtliga cervixcancer HPV-positiva, och HPV-testet en förutsättning för en aktiv kamp mot sjukdomen. Det, och endast det, kan avslöja HPV-typen och infektionens persistens och styrka, vilket är förutsättningar för kostnadseffektiva vaccinationsprogram.

Rubin och medarbetare [3] anger HPV-positiviteten för cervixcancer vara praktiskt taget 100 procent samt 42 procent för peniscancer och 50 procent för vulvacancer. Det är viktigt att observera att HPV 16 och 18 inte är de vanligaste onkogen HPV-typerna i alla populationer. I t ex Moçambique är HPV 35 den dominerande onkogen typen följd av HPV 16, 18 och 39 [4].

Planering för framtida program

Konya och Dillner [5] diskuterar möjliga för- och nackdelar med vaccinering mot HPV-infektioner. Man kan vänta sig en eradikation av onkogen HPV-infektioner med samtidigt eventuellt en ökning av de HPV-typer vilka inte har inkluderats i vaccinet. En annan möjlig riskfaktor är att mindre patogena virus-typer kan bli högrisktyper: det finns studier som indikerar en interaktion mellan högrisk HPV 16 och lågrisk HPV 6/11.

Immunologi

Medan den humoral immunresponsen skyddar mot HPV-infektioner är den motsvarande cellulära responsen essentiell för elimineringen av pågående

HPV-infektioner och de av HPV inducerade neoplasier [6].

En lång rad olika processer är involverade i denna komplicerade immunologiska process: immunoglobuliner, T-cellsreceptorer, human leukocytantigen (HLA) osv. Sekretorisk IgA på slemhinnorna utgör den första försvarslinjen mot HPV-infektioner och försvinner (precis som IgM) när infektionen klingar av medan IgG i serum kvarstår [7].

Djurförsök

Han och medarbetare [8] immuniserade kaniner med intrakutana injektioner av HPV E1 och E2 genpreparat och inducerade en starkt skyddande antiviruseffekt vars kliniska betydelse tills vidare är oklar. Sundaram och medarbetare [9] fann partiell profylax mot kanin PV-infektion efter intrakutan vaccinering med ett E6 genvaccin. Hos samma djurart observerades en långvarig IgA-respons i vaginalsekretet efter vaginal immunisering med HPV 6bL1 DNA. Intramuskulär och intrarektal immunisering gav ingen effekt [10]. Hos möss fann Rose och medarbetare [11] att oral vaccinering med HPV VLPs (virus like particles) resulterade i induceringen av IgG- och IgA-antikroppar. VLPs kan sannolikt användas även för immunisering av kvinnor mot cervixcancer och mot andra av HPV inducerade neoplasier.

Pågående kliniska program

1. *Profylax.* I Finland har cervixcancer hos kvinnor <55 år ökat med 60 procent under 1991–1995. I de nordiska länderna och i Estland har ett program med HPV 16-vaccinering startats. Avsikten är att evaluera HPV 16- och neoplasifrekvenserna hos förstföderskor och testa effekten av ett HPV-vaccin [12]. Harro och medarbetare [13] fann att HPV 16L1 VLP-vaccinet var väl tolererat och högradigt immunogent resulterande i antikroppstitrar omkring 40 gånger så höga som efter en naturlig HPV-infektion. Utgående från dessa principer pågår ett kliniskt vaccinationsprogram. Viktigt är att observera, att VLP-vaccin är typspecifika [14].

2. *Terapi.* Vid terapeutisk vaccinering riktas den specifika cellulära immunresponsen mot HPV-proteinerna E6 och E7 vilka som regel kan påvisas i cervixneoplasier [15]. Kliniska försök pågår med terapeutiska vacciner (syntetiska peptider, rekombinanta proteiner, levande virus/ bakterievektorer) riktade mot HPV 16-, 18 E6- och E7-proteiner

hos kvinnor med cervixcancer eller deras förstadium pågår [16, 17].

Zhang och medarbetare [18] fann att HPV 6b VLPs är potenta immunogener: av 32 undersökta hade 9 en specifik HPV 6b-antikropp redan före immuniseringen och 22 erhölet den vid immuniseringen. En fullständig regress av genitala vårtor påvisades hos 25 av 32 patienter under den 20 veckor långa observationstiden. I en preliminär studie [19] påvisades en positiv effekt hos patienter med ett HPV 6L2E7-vaccin; de kliniska försöken fortsätter.

Det definitiva svaret beträffande den roll olika onkogen HPV-typer spelar i uppkomsten av anogenitala neoplasier får vi när vetenskapligt hållbara resultat från olika pågående vaccinationsprogram inlöper under de kommande åren.

Elias Rubinstein

MD, Falun

Referenser

1. Rubinstein E. Effektiv cytologisk screening: selektiv och i kombination med HPV-test. *Läkartidningen* 2000;97:371.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch XF, Kummer A, Shah K, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
3. Rubin MA, Keter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WGV, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. *Am J Pathol* 2001;159:1211-8.
4. Castellsaqué X, Menendes C, Loscertales MP, Kornegay JR, dos Santos F, Gómez-Olivé FX et al. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet* 2001;358:1429-30.
5. Konya J, Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomavirus. *Adv Cancer Res* 2001;82:206-38.
6. Stern PL, Brown M, Stacey SN, Kitchener HC, Hampson I, Abdel-Hady ES, et al. Natural HPV immunity and vaccination strategies. *J Clin Virol* 2000;19:57-66.
7. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999;9:423-30.
8. Han R, Reed CA, Cladel NM, Christensen ND. Immunization of rabbits with cottontail rabbit papillomavirus E1 and E2 genes: protective immunity induced by gene gun-mediated intracutaneous delivery but not by intramuscular injection. *Vaccine* 2000;18:2937-44.
9. Sundaram P, Tigelaar RE, Xiao W, Brandsma JL. Intracutaneous vaccination of rabbits with the E6 gene of cottontail rabbit papillomavirus provides partial protection against virus challenge. *Vaccine* 1998;16:613-23.
10. Schreckenberger C, Sethupathi P, Kanjana-

haluethai A, Müller M, Zhou J, Gissman L, et al. Induction of an HPV 6bL1-specific mucosal IgA response by DNA immunization. *Vaccine* 2001;19:227-32.

11. Rose RC, Lane C, Wilson S, Suzich JAA, Rybicki E, Williamson AL. Oral vaccination of mice with human papillomavirus virus-like particles induces systemic virus-neutralizing antibodies. *Vaccine* 1999;17:2129-35.
12. Kibur M, af Geijerstam V, Pukkala E, Koskela P, Luostarinen T, Paavonen J, et al. Attack rates of human papillomavirus type 16 and cervical neoplasia in primiparous women and field-trial designs for HPV 16 vaccination. *Sex Transm Infect* 2000;76:13-7.
13. Harro CD, Pang YY, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-92.
14. White WI, Wilson SD, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Suzich JA. In vitro infection and type-restricted antibody-mediated neutralization of authentic human papillomavirus type 16. *J Virol* 1998;72:959-64.
15. Crook T, Morgenstern JP, Crawford L, Banks L. Continued expression of HPV-16 E7 protein is required for maintenance of the transformed phenotype of cells co-transformed by HPV-16 plus EJ-ras. *Embo J* 1989;8:513-9.
16. Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M, Man S, Wilkinson GWG, Westmoreland D, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996;347:1523-7.
17. Munderspach L, Wilczynski S, Roman L, Bade L, Felix J, Small A, et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000;6:3406-16.
18. Zahng LF, Zhou J, Chen S, Cai LL, Bao QY, Zheng FY et al. HPV 6b virus-like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine* 2000;18:1051-8.
19. Thompson HSG, Davies ML, Holding FP, Fallon RE, Mann AE, O'Neill T, et al. Phase I safety and antigenicity of TA-GW: a recombinant HPV 6L2E7 vaccine for the treatment of genital warts. *Vaccine* 1999;17:40-9.
20. Girgoulou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine* 2001;19:1783-93.

Lagen om förbud mot kvinnlig könsstympning en papperstiger?

II Kvinnlig könsstympning, som innebär att man med ett vasst föremål skär bort hela eller delar av yttre könsorganen på flickor, är en mycket svår form av barnmisshandel och kvinnodiskriminering [1].

Könsstympning förekommer i ett 30-tal länder, varav flertalet afrikanska. I Egypten, Eritrea, Sierra Leone och Somalia beräknas mer än 90 procent av kvinnorna vara omskurna. I hela världen är mer än 130 miljoner kvinnor könsstympade [2, 3]. Varje år genomgår minst 2 miljoner flickor, oftast i 6–7-årsåldern ingreppet, som ofta görs under primitiva förhållanden utan bedövning.

Forskning för långsiktigt arbete

Almroth och medförfattare [3] framhåller i sin angelägna Läkartidningsartikel behovet av mer forskning om kvinnlig könsstympning för att få en grund för verk samma preventiva insatser och bättre klinisk handläggning. Detta är ett viktigt långsiktigt förebyggande arbete, som redan fått berörda befolkningsgrupper att ifrågasätta »värdet« av kvinnlig könsstympning [3].

Frågan är aktuell även i Sverige

Könsstympning har också en allvarlig aktuell problematik. I dag lever mer än 20 000 kvinnor som kommer från länder där kvinnlig könsstympning är tradition i vårt land. Cirka 5 000 av dem är unga flickor och risken är stor att många av dem kommer att könsstympas trots att allt fler av familjerna tar avstånd från ingreppet [4, 5].

Lagen har skärpts

Kvinnlig könsstympning är förbjuden i vårt land och det föreligger anmälningsplikt. 1999 skärptes lagen om kvinnlig könsstympning, vilket innebär att såväl den som utför ingreppet som den som tar med sig flickan för att könsstympas utomlands kan åtalas och straffas, liksom den som har anmälningsplikt men ej anmält att könsstympning utförts. Det måste inte utredas vem som har gjort själva ingreppet för att åtal skall väckas.

Men inget fall har prövats rättsligt

Lagen i sig borde vara ett gott verktyg för att förhindra könsstympning och vara ett stöd för familjer som är emot att deras döttrar könsstympas. Hittills har enligt uppgift endast ett fåtal fall av kvinnlig könsstympning anmälts och inga har prövats rättsligt, vilket är anmärkningsvärt eftersom lagen är till för

att skydda flickor för detta mycket smärtsamma, stympande och komplikationsfyllda övergrepp.

Se över tillämpningen

FN har i sin konvention om barnets rättigheter från 1990 framhållit att konventionsstaterna, av vilka Sverige är en, skall verka för att avskaffa traditionella sedvänjor som är skadliga för barnens hälsa. Det är mycket angeläget att snarast se över hur lagen har tillämpats och hur den skall tillämpas för att förebygga att flickor i Sverige könsstympas.

Karl-Henrik Gustavson

professor, barnläkare

Uppsala

karl-henrik.gustavson@genpat.uu.se

Referenser

1. Bergström S. Kvinnlig och manlig omskärelse – former av rituellt könsstympning. I: Lundberg PO, red. *Sexologi*. Stockholm: Liber utbildning/Almqvist & Wiksell medicin; 1994. p. 145-53.
2. WHO. Female genital mutilation: an overview. Geneva: World Health Organization; 1998.
3. Almroth S, Almroth-Berggren V, Bergström S. Behov av mer forskning om kvinnlig könsstympning: Brist på kommunikation mellan kvinnor och män bevarar traditionen. *Läkartidningen* 2001;98:5355-60.
4. Pettersson H. Inga polisanmälningar trots ny lag. 5000 flickor och kvinnor i Sverige är eller riskerar att bli könsstympade. *Norrköpings Tidningar*, tisdag 25 april 2000, sidorna 1 och 4.
5. Andersson C. Kvinnlig könsstympning möter den svenska vården: Könsstympning en av många former av kvinnodiskriminering i världen. *Läkartidningen* 2001;20:2470-3.
6. Sörman Nath Y, Ismail N. Ingen frågade mig. En rapport om kvinnlig könsstympning i Sverige. Stockholm: Stiftelsen Kvinnoforum; 2000.