

Varje år drabbas 100 kvinnor i Sverige av cervixcancer i onödan

HPV-analyser bör införas i den gynekologiska hälsokontrollen av medelålders och äldre kvinnor. En pilotstudie visar att vi i Sverige i så fall skulle kunna undvika mer än 100 fall per år av livmoderhalscancer. Det återstår knappt några argument emot – den stora frågan är snarare varför förändringsarbetet inte redan påbörjats.

I Sverige drabbas varje år uppskattningsvis 100 kvinnor helt i onödan av livmoderhalscancer. Det framgår av en omfattande epidemiologisk och nationell studie av livmoderhalscancer [1]. Nästan 25 procent av de kvinnor som får diagnosen har regelbundet deltagit i den gynekologiska cellprovstagningen, men alla prov har varit normala.

Den gynekologiska hälsokontrollen, som numera oftast kallas gynekologiska cellprovstagningen därför att den inte ska uppfattas som en generell hälsoundersökning, introducerades i slutet av 1960-talet i Sverige. Hälsokontrollen har varit framgångsrik. Den har reducerat frekvensen livmoderhalscancer med uppskattningsvis 50 procent [2].

När screeningen startade var livmoderhalscancerens grundläggande orsak okänd, även om ett samband med tidig sexualdebut, många sexualpartner och upprepade underlivsinfektioner var väl etablerat sedan lång tid tillbaka. Så småningom blev det uppenbart att livmoderhalscancer orsakas av vissa typer av humant papillomvirus (HPV), och nu vet man att onkogent HPV-DNA kan extraheras ur så gott som alla fall av skivepitelcancer, dess olika förstadiet och de flesta fall av adenokarcinom i

cervix uteri. Det är för den upptäckten som Harald zur Hausen 2008 tilldelas Nobelpriset i fysiologi eller medicin [3].

När orsaken klarlagts blev det naturligt att fråga sig vilken metod som var mest effektiv för att förebygga livmoderhalscancer och om HPV-analyser kunde vara ett komplement till cytologisk screening eller eventuellt ett alternativ.

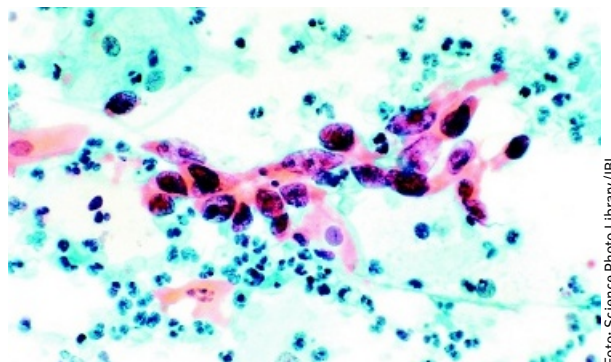
I den ovan refererade studien [1] skildras styrkan och svagheter i den befintliga cytologiska screeningen. De resultat som presenteras i artikeln är delvis kända sedan tidigare, men arbetet har väckt internationellt uppseende framför allt beroende på materialets omfattning och noggranna bearbetning. Där framgår att 64 procent av de kvinnor som får livmoderhalscancer inte har deltagit i den organiserade screeningen och att 24,5 procent får cancer trots att de har gått på regelbundna kontroller. I det senare fallet har upprepade cellprov varit helt normala.

Retrospektiva studier av HPV-prevalens hos kvinnor med livmoderhalscancer försvåras, som ovan beskrivits, av att dessa kvinnor i regel saknar tidigare tagna cellprov [4]. Resultatet av denna studie överensstämmer med våra egna erfarenheter. Under åren 2004–2005 diagnostiserades trettiofall av livmoderhalscancer på Akademiska sjukhuset i Uppsala. I nio fall förekom skivepitelcancer hos kvinnor som kontinuerligt deltagit i den organiserade gynekologiska cellprovstagningen. Allt cellmaterial skapades utifrån de ar-

kiverade glasen och analyserades med avseende på förekomst av HPV-DNA. För analysen utfördes DNA-sekvensering efter PCR-amplifiering av högrisk-HPV-DNA. För de nio kvinnorna med en medelålder på 48 år (30–75 år) hade totalt insamlats 68 normala cellprov, vilket motsvarar 7,5 prov per kvinna. I arkivet kunde 51 av dessa cellprov insamlas, och 75 procent (38/51) var positiva med högrisk-HPV. Den positiva HPV-analysen kunde påvisas från 1,5 till 33 år tillbaka i tiden (medelvärde 13,5 år). Tid från diagnos till sista prov var i medeltal 4,4 år (spridning 0,75–12 år). Sju kvinnor var infekterade med HPV typ 16 och två med HPV typ 18. Tre av de kvinnor som var HPV typ 16-positiva hade initialt en infektion med virustyperna 18, 45 eller 67.

Den information som denna pilotstudie ger är att om HPV-analysen hade utförts i den primära screeningen, antingen som ett alternativ eller i kombination med cellprovstagning, så hade dessa cancerfall sannolikt kunnat förebyggas. I det större perspektivet innebär det 25 procent färre fall av livmoderhalscancer i landet, vilket motsvarar mer än 100 fall per år.

Motståndare till detta synsätt har som sina främsta argument att HPV-analyser är dyra och att många kvinnor har en HPV-infektion utan att några cellförändringar går att konstatera. Argumenten är dock åtminstone delvis helt felaktiga. HPV-analyserna blir kontinuerligt billigare, och kostnaden närmar sig



Antalet fall av livmoderhalscancer (bilden) kan ytterligare minskas genom införande av HPV-analyser i den gynekologiska hälsokontrollen, anser artikelförfattarna.

Foto: Science Photo Library/IBL

EVA BENGTSOON

cytodiagnostiker, avdelningen för klinisk cytologi

MONICA LINDELL

dr med sc, avdelningen för klinisk cytologi

INGRID WIKSTRÖM

överläkare, med dr, kvinnokliniken

ERIK WILANDER

professor, överläkare, avdelningen för klinisk cytologi; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala
erik.wilander@akademiska.se

nu den för vanliga cellprov. Åsikten att många kvinnor har övergående HPV-infektioner och inte har några cellförändringar är giltig framför allt beträffande unga kvinnor. HPV-infektionens prevalens sjunker med åldern, och hos medelålders och äldre kvinnor är det ungefär lika många som har cellförändringar som positivt test för högrisk-HPV [5]. I den åldern har HPV-analysen både större känslighet och specificitet. Hos äldre kvinnor är cellprovet inte sällan direkt missvisande eftersom HPV-analysen samtidigt är negativ [6, 7].

Det återstår nu knappast några argument mot att införa HPV-analys i den

primära screeningen hos medelålders och äldre kvinnor. Den stora frågan är varför förändringsarbetet inte redan påbörjats.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:605-6.
2. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer.* 1999;81:159-66.

3. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology.* 1991;184:9-13.
4. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sörensen P, Frisch M, Andersen PK, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2000;60:6027-32.
5. Wikström I, Stenwall H, Wilander E. Low prevalence of high-risk HPV in older women not attending organized cytological screening: a pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:554-5.
6. Gustafsson L, Sparén P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergström R, et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer.* 1995;63:804-9.
7. Wikström I, Wilander E. HPV-test för kvalitetskontroll av gynekologiska cellprov. *Läkartidning.* 2008;105:3560-4.

APROPÅ! Regeringens forsknings- och innovationsproposition

Framgångsrik klinisk grundforskning

■ Regeringen har aviserat en betydande extrasatsning direkt till universitet och högskola i sin forsknings- och innovationsproposition, med successiv ökning upp till 1,5 miljarder kronor år 2012. Medicinsk forskning är här ett prioriterat område tillsammans med teknik och klimatforskning. Det statliga finansieringsanslaget anger en stark inriktning på såväl grundforskning som den efterföljande kliniska forskningen.

En framgångsrik medicinsk grundforskning är en förutsättning för en bärkraftig klinisk forskning. Det vore därför olyckligt om det skulle uppkomma ett motsatsförhållande mellan medicinsk grundforskning och klinisk forskning. I begreppet medicinsk grundforskning bör enligt mitt förmenande också ingå klinisk grundforskning som avser att vinna ny kunskap om bl a genetiska, cellulära och organrelaterade funktioner, som kan överföras till kliniskt relevant kunskap och tillämpning.

Ett exempel på framgångsrik riktad klinisk grundforskning är när Gunnar Johansson på blodcentralen, Akademiska sjukhuset i Uppsala, i samarbete med Hans Bennich vid institutionen för biokemi och Leif Wide vid avdelningen för klinisk kemi vid samma sjukhus, påvisade att allergi orsakas av en helt ny immunoglobulinklass, IgE, och kunde klargöra hur allergi uppkommer [1]. Leif Wide utvecklade känsliga radioimmunologiska diagnostika, som lade grunden till Pharmacias världsledande position inom allergidiagnostik.

Ett annat exempel är Gunnar Ronquists vid avdelningen för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset, upptäckt 1977 av membranomgärdade organellära strukturer i prostatavätskan, som gavs beteckningen prostasomer [2, 3]. De fungerar som cellbudbärare, möjliggör spermies befruktning av ägget och har bl a potential för terapeutiska antitumörvacciner och som terapeutiska immunogener.

Kartläggningen av människans arvs-massa och den snabba utvecklingen inom klinisk molekylärgenetisk forskning baserad på familjematerial av ärftliga sjukdomar har givit nya möjligheter att påvisa sjukdomars anlag och patogenes. Som exempel har Lars Lannfelts forskargrupp på Rudbecklaboratoriet vid Akademiska sjukhuset, som studerar Alzheimers sjukdom, påvisat en specifik mutation, den s k arktiska mutationen, i en stor familj med Alzheimers sjukdom. Molekylärbiologiska undersökningar av denna mutation har visat att det är lösliga betaamyloidfibriller som skadar nervcellerna i hjärnan [4].

En tidigare okänd DNA-förändring, som påvisats via DNA-baserade familjeundersökningar, är ostabila dynamiska mutationer i vissa gener bestående av en trinukleotidsekvens som upprepats ett flertal gånger, s k tripplettamplifiering, och som har visat sig orsaka ett flertal neurologiska sjukdomar [5].

Utvecklingen inom molekylärgenetiken möjliggör effektivare förebyggande åtgärder och riktad, individualiserad be-

handling under begreppen molekylär medicin och farmakogenomik [6, 7].

Detta är några exempel från en omfattande grundforskning som bedrivs vid många av landets universitetskliniker och som kan rubriceras som klinisk grundforskning, och som ofta är av direkt intresse för läkemedels bolagen.



KARL-HENRIK GUSTAVSON

professor emeritus, barnläkare, klinisk genetiker, avdelningen för klinisk genetik, Rudbecklaboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala
karl.henrik.gustavson@genpat.uu.se

REFERENSER

1. Johansson SG, Bennich H, Wide L. A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology.* 1968;14:265-72.
2. Ronquist G, Brody I. The prostasome: its secretion and function in man. *Biochim Biophys Acta.* 1985;822:203-18.
3. Ronquist G. Prostatasomer och exosomer – cellbudbärare med terapeutisk potential. *Läkartidning.* 2007;104:784-6.
4. Sahlin C, Lord A, Magnusson K, Englund H, Almeida CG, Greengard P, et al. The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase. *J Neurochem.* 2007;101:854-62.
5. Johansson J, Holmgren G, Forsgren L, Holmberg M. Växande gener orsakar neurologiska sjukdomar. *Läkartidning.* 1999;96:897-900.
6. Landegren U, Kamali-Moghadam M, Nilsson M. Verktyg för molekylär medicin. Ny teknik ger framtida möjligheter. *Läkartidning.* 2006;103:2947-52.
7. Gustavson KH, Landegren U. Gnotic seauton – känn dig själv. Vill du kartlägga din arvs massa? *Läkartidning.* 2008;105:345-6.