

# KOMPLETTERA SCREENINGEN FÖR CERVIXCANCER!

## Papillomvirustest och kolposkopi skärper diagnostiken

**Humant papillomvirus (HPV) har visat sig vara en av flera möjliga faktorer bakom uppkomsten av cervixcancer. De nordiska länderna har inte, trots intensiv satsning på vaginalcytologin, lyckats mer än halvera dödligheten i cervixcancer. Screeningverksamheten bör därför utvidgas till att omfatta även HPV-test och kolposkopi för att i ett tidigare skede upptäcka epitellesioner.**

Humant papillomvirus (HPV) representerar inga geografiska gränser. Antalet undersökningar beträffande virusets roll i uppkomsten av anogenitala neoplasier har ökat lavinartat över hela världen under de senaste tio åren. Sedan man kunnat påvisa att de onkogen HPV-typernas (16, 18, 31, 33) gen E6 binds till tumörsuppressorgen p53 och E7 till pRB, orsakande funktionell blockering och eventuell degradering, anser man sambandet mellan onkogen HPV och vissa typer av anogenitala neoplasier vara kausalt [1].

Det är dags att tänka globalt, även när det gäller sjukdomspanoraman. Ett bra exempel i detta sammanhang är cervixcancer och dess förstadium, vilka utgör ett hälso- och sjukvårdsproblem av högsta prioritet världen över [2].

### Screeningmetoder

I de länder där cytologisk rutin-screening för cervixcancer tillämpas utgör cervixcancer 4–6 procent av all gynekologisk cancer, i utvecklingsländerna 20–30 procent. I en global aspekt svarar sjukdomen för 15 procent av alla diagnostiserade fall av cancer hos kvinnan, i absoluta tal omkring 465 000 nya fall per år [3].

Antalet kvinnor med diagnostiserad carcinoma in situ ökar snabbt i ett fler-

tal länder. I USA har ökningen varit 200–300 procent [4]; en del av denna ökning är reell incidensökning, en del beror på våra ansträngningar att upptäcka cervixcancer i dess förstadium. I Storbritannien förväntar man sig en fördubbling av mortaliteten för cervixcancer fram till år 2005 [5]. I Norden har vi inte, trots den intensiva och kostnadskrävande satsningen på vaginalcytologin, lyckats mer än halvera dödligheten i cervixcancer.

Den andra etablerade undersökningsmetoden vid cervixlesioner, kolposkopin, har aldrig använts i större skala som screeningmetod. Orsakerna är bl a bristen på enhetlig terminologi resulterande i svårigheter att beskriva och objektivt utvärdera de olika fynden. Möjligheterna att kolpofotografiskt registrera epitel förändringar (cervikografi) har radikalt ändrat situationen.

Under 1990-talet har man allt oftare diskuterat användningen av olika HPV-test även vid screening för cervixcancer. Det största hindret för detta har varit en hög kostnadsnivå då testen är, jämfört med vaginalcytologin, tidskrävande och fordrar DNA-laboratoriets resurser.

### Smear-provets insensitivitet

Schiffman [6] har under fyra års tid följt 18 000 kvinnor som genomgått screening med vaginalcytologi och HPV-bestämning. Preliminära resultat visar att 63 procent av de kvinnor som initialt var smear-negativa men HPV-positiva utvecklade intraepitelial cervixneoplasia (CIN). Nuovo och medarbetare [7] rapporterade att 55 procent av kvinnorna med okarakteristiska smearförändringar, men med ett positivt HPV-test, inom ett år utvecklade lågradig CIN, jämfört med 11 procent av de HPV-negativa kvinnorna.

Cuzick och medarbetare [8] publicerade nyligen ett uppmärksammat material på sammanlagt 2 009 kvinnor uppföljda cytologiskt. Alla kvinnor med cellatypi och/eller positivitet för HPV 16, 18, 31 och 33 remitterades för kolposkopisk evaluering. Hela 44 procent av kvinnor med CIN 2–3 hade negativt cytologiskt prov och uppfångades tack vare HPV-testet. Författarna anser att

HPV-test inte bör ersätta utan komplettera vaginalcytologin.

### Cervixneoplasias naturalhistoria: HPV

The International Agency for Research on Cancer, en WHO-kommitté, har klart uttalat sannolikheten av att sambandet mellan HPV och cervixcancer är kausalt [9].

Lågrisktyperna av HPV (6/11, 42, 43, 44) påvisas som regel i kondylomatösa förändringar i anogenitalsfären samt i lågradigt atypiska skivepitelförändringar. Högrisktyperna (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58) däremot, påträffas såväl höggradig dysplasi som i carcinoma in situ och invasiv cancer, både i skivepitel- och i körtelcancer [10].

Molekylärbiologin stöder starkt de epidemiologiska observationerna: HPV 6/11, E6- och E7-proteinerna binder p53 och pRB alltför svagt för att inducera vare sig immortalisering av keratinocyter in vitro [11], malign transformering in vivo [12] eller för att bli integrerade i humant genom [13]. Å andra sidan finns det en rad välkontrollerade studier vilka fastslår att förekomsten av onkogen HPV-DNA är den gemensamma nämnaren i anogenitala, precancerösa förändringar [14].

### HPV-test i klinisk diagnostik

Virusbestämningens roll i klinisk medicin kan karakteriseras som hjälpmedel vid

1. klinisk forskning,
2. klinisk kvalitetskontroll,
3. klinisk diagnostik,
4. screening av symptomfria kvinnor.

I en rad undersökningar har 10–25 procent av symptomlösa kvinnor med normal vaginalcytologi påvisats vara HPV-DNA-positiva, och ett icke ringa antal av dessa kommer med tiden att utveckla CIN [8, 14]. I riskzonen befinner sig framför allt de 3–5 procent av kvinnorna med onkogen HPV-typer, oavsett det vaginalcytologiska resultatet [14].

Screeningverksamheten har således fått en ny dimension [8] som bör diskuteras förnyingslös.

Vid en primär screening av kvinnor

### Författare

ELIAS RUBINSTEIN

med dr, Uppsala; lärare vid European School of Oncology, Milano.

med eller utan symtom, och oavsett det vaginalcytologiska resultatet, är det viktigaste att veta huruvida patienten har HPV-infektion eller inte, och i det förra fallet vilken kategori (lågrikskontra högrisktyp av HPV) infektionen tillhör. Kolposkopiskt riktade biopsier med efterföljande histopatologisk karakteristik ger den definitiva diagnosen.

Varken vaginalcytologi eller kolposkopi är diagnostiska metoder då såväl sensitiviteten som specificiteten är alltför låg; detta har de senaste årens vetenskap klart demonstrerat. Båda metoderna indikerar atypisk epiteldifferentiering och proliferation, men missar i hög procent HPV-infektionerna [6, 14, 15].

Omkring 3–5 procent av sexuellt aktiva och vid tidpunkten för screeningen helt friska kvinnor är positiva för onkogen HPV, alltså i klinisk mening falskt positiva. Antalet falskt negativa är mycket lågt om en tillräckligt känslig metod används. Vaginalcytologins stora problem är antalet falska negativa svar, speciellt vad förekomsten av HPV-associerade lesioner beträffar [15].

### Kolposkopins värde

Få värdefulla medicinska metoder har i samma grad som kolposkopi stått i motvind, vilket jag diskuterade i min avhandling redan 1981. Orsaken har varit den svårbegripliga terminologin samt svårigheterna att dokumentera fynden. På senare år har situationen radikalt förändrats.

HPV-forskningen har fastslagit kolposkopins stora betydelse i evalueringen och uppföljningen av epitellesioner i hela anogenitalregionen, på penis, i hud och munslemhinna. Metoden ter sig svårbegriplig för en nybörjare men läsning av bra litteratur [16, 17] och sakkunnig handledning ger resultat. Såväl venereologer som urologer och proktologer har upptäckt metoden och instrumentet.

Kolposkopins plats i den totala diagnostiska arsenalen har missuppfattats av många gynekologer. Beträffande metodens och instrumentets detaljer hänvisas till representativ litteratur i ämnet [16, 17], men en viktig princip bör gå efter annan understrykas, nämligen att kolposkopi är den enda metoden som ger såväl lokaliseringen som utbredningen av en cytologiskt upptäckt epitellesion. Kolposkopiskt riktade biopsier har numera blivit ett begrepp som garanterar kvaliteten, och detta gäller såväl histopatologi som HPV-bestämning. Vid en adekvat genomförd kolposkopi strävar man inte efter direkta diagnostiska spekulationer utan en beskrivning av fyndet samt en uppföljning av den enskilde patientens

status medelst upprepade undersökningar.

### Behandla eller följa upp?

Nyare forskning [15] visar att övergång från höggradigt atypiska skivepiteltesioner i invasiv cervixcancer sker i mellan 16 och 40 procent av fallen: dessa bör behandlas.

Det stora problemet är de många låggradiga atypier som diagnostiseras årligen vid mottagningar världen över. Enligt Ostor [18] går 57 procent av dessa förändringar i regress (HPV-infektion som klingar av), 32 procent persisterar, 11 procent progredierar till höggradig dysplasi/carcinoma in situ och 1 procent övergår i invasiv cancer.

Att enbart vaginalcytologiskt följa upp epiteltesioner är icke adekvat. I Luesleys och medarbetares material [19] evaluerades 97 histologiskt låggradiga epiteltesioner: vaginalcytologin gav 35 (36 procent) höggradiga, 47 (48,5 procent) låggradiga dysplastiska förändringar samt 15 (15,5 procent) icke-definierbara lesioner.

### En billig metod

Vid användning av enbart vaginalcytologi vid primär diagnostik eller uppföljning av epiteltesioner är risken för onödiga och kostnadskrävande behandlingar uppenbar. Dessutom missar man omkring hälften av de onkogen HPV-infektionerna [15].

Införandet av kolposkopiskt riktad biopsitagning som en rutinåtgärd vid cytologiskt upptäckta epiteltesioner har på ett avgörande sätt höjt screeningverksamhetens diagnostiska kvalitet och är outhärlig vid extirpation eller destruktion av lesionerna. HPV-bestämning förutsätter alltid representativt material. Att evaluera ett »atypiskt» smear histopatologiskt och molekylärbio-logiskt är dyrt (biopsi och HPV-test kostar idag ca 1 000 kr per prov). En erfaren kolposkopist kan genom att beskriva lesionens karaktär, dess lokalisering och utbredning samt förändringarna vid upprepade undersökningar nedbringa antalet molekylärbio-logiska analyser till en optimal nivå. Det föreligger sällan ett medicinskt krav på att omedelbart utföra en dyr molekylärbio-logisk undersökning vid misstänkta eller sannolika epiteltesioner. Ett värre fel är att utföra denna undersökning på icke-representativt material.

Kolposkopi är en billig procedur som kan utföras vid en sedvanlig gynekologisk undersökning. Viktigt är att känna till och erkänna metodens begränsningar. Den cervikografiska undersökningstekniken har genomgått en snabb utveckling, vilket nyligen har diskuterats av Greenberg och medarbetare [20]. Cervikografi innebär en kol-

pofotografisk kartläggning av eventuella förändringar i cervixepitel och övre vagina, varvid sedvanlig kolposkopisk teknik med ättiksyralösning används. Pensling utförs två gånger varefter två bilder tas av läkare eller specialutbildad medicinsk tekniker. Hela undersökningen tar några få minuter i anspråk, och bilderna granskas sedan av en erfaren kolposkopist på samma sätt som radiologen granskar mammografibilderna.

De kolpofotografiska bilderna graderas (negativa, atypiska, positiva och icke-representativa). I ett material på mer än 12 000 kvinnor var metodens sensitivitet att upptäcka histologisk CIN 89 procent medan cytologins var endast 68 procent [20]. Undersökningen innebär enligt amerikanska undersökningar en total kostnad på omkring 150 svenska kronor per patient och undersökning men innebär å andra sidan att färre kvinnor behöver remitteras till expertenheter för kolposkopi, att ett mindre antal biopsier tas och att ett mindre antal ingrepp utförs [20].

En detaljerad kostnad-nyttaanalys är under arbete.

### Felriktad protektionism drabbar kvinnorna

Greenberg och medarbetare [20] är kritiska mot screeningverksamhetens nuläge och talar om en felriktad protektionism för att bibehålla status quo. Under tiden får ett stort antal kvinnor ett lugnande men felaktigt besked. Varje år rapporteras i USA 14 000 nya fall av invasiv cancer och i hela världen omkring 450 000, vilket gör att cervixcancer fortfarande är »the number one killer of women».

### Litteratur

1. Lewin B, Genes V. Oxford: Oxford University Press, 1994.
2. Pontén J, Adami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995; 60: 1-26.
3. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 1: 184-97.
4. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1991. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 19-36.
5. Beral V, Booth M. Predictions of cervical cancer incidence and mortality in England and Wales. *Lancet* 1986; 2: 495.
6. Schiffman MH. Personal communication to JT Cox. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of HPV. *Bailliere's Clinical Obstetrics & Gynaecology* 1995; 9: 1-37.
7. Nuovo GJ, Moritz J, Walsh LL, Leipzig S. Predictive value of HPV DNA detection by filter hybridization and polymerase chain reaction in women with negative results of colposcopic examination. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 489.
8. Cuzick J, Szaewski A, Terry G, Ho L, ▶

**ANNONS**

**ANNONS**

- Handby A, Maddox P et al. HPV testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345: 1533-6.
9. Brinton LA. WHO International Agency for Research on Cancer. The epidemiology of cervical cancer and HPV. Oxford: IARC Scientific Publications, 1992: 9-10.
  10. Lorincz A, Reid R, Jenson AB, Lancaster WD. HPV infection of the cervix: Relative risk associations of fifteen common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
  11. Woodworth CD, Waggoner S, Barnes W, Kurman RJ. Human cervical and foreskin epithelial cells immortalized by HPV DNAs exhibit dysplastic differentiation in vivo. *Cancer Res* 1990; 50: 3709-15.
  12. Schlegel R. HPVs and human cancer. *Seminars in Virology* 1990; 1: 297-306.
  13. Story A, Pim D, Murray A. Comparison of the in vitro transforming activities of HPV types. *EMBO J* 1988; 7: 1815-20.
  14. Reid R, Lorincz AT. HPV tests. *Bailliere's Clinical Obstetrics & Gynaecology* 1995; 9: 65-103.
  15. Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of HPV. *Bailliere's Clinical Obstetrics & Gynaecology* 1995; 9: 1-37.
  16. Shaffi MI, Dunn JA, Chenoy R, Luesley DM. Digital imaging colposcopy image analysis and quantification of the colposcopic image. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1006-8.
  17. Cartier R, Cartier I. *Practical colposcopy*. 3rd ed. Paris, Laboratoire Cartier, 1993.
  18. Ostor AG. Natural history of CIN; a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186.
  19. Luesley DM, Cullimore J, Redman CWE, Woodman CBJ. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *BMJ* 1990; 300: 1690-3.
  20. Greenberg MD, Sedlacek TV, Campion MJ. Cervical neoplasia: Are adjunctive tests to cervical cytology worthwhile? *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 600-9.

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

## Alternativa läkemedel mot klamydiauretrit

# TETRACYKLIN BOTADE TILL LÄGST PRIS

**Tetracyklin två gånger om dagen i tio dagar är en kostnadseffektiv behandling av klamydiauretrit. Tetracyklin blir billigare och gav, enligt en studie omfattande 669 män, lika bra effekt som lymecyklin.**

Klamydiainfektion är sedan 1988 intagen i smittskyddslagen som samhällsfarlig sjukdom. Patienten är därigenom berättigad till kostnadsfri undersökning och behandling. Det finns flera preparat som är effektiva mot klamydia men oftast används tetracyklin eller erytromycin, på senare tid även azitromycin.

### Rekommenderade preparat

Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation [1] rekommenderade 1986 följande behandling: doxycyklin 200 mg första dagen och därefter 100 mg dagligen, lymecyklin 300 mg  $\times$  2, oxitetacyklin eller tetracyklin 250 mg  $\times$  4 samt erytromycin 500 mg  $\times$  2, och med en behandlingstid på 7 dagar för män och 7-10 dagar för kvinnor. Vid klamydianegativ uretrit rekommenderades behandling i 10 dagar.

Tetracyklin borde kunna ges i doseringen 500 mg  $\times$  2 men kliniska studier över utläkning vid denna dosering har saknats. Dosering med tablettintag 4 gånger dagligen ökar risken för att patienten följer ordinationen sämre än med tablettintag 2 gånger per dag. Biverkningsfrekvensen med den senare doseringen är emellertid dåligt undersökt. Det finns rapporterade esophagusska-

dor efter intag av tetracyklin och oxitetacyklin [2].

Prisskillnaden mellan olika preparat är betydande och billigast är tetracyklin. När studien planerades och genomfördes kostade tio dagars behandling med lymecyklin dubbelt så mycket som tio dagars tetracyklinbehandling. Prisskillnaden har reducerats och är idag 31,50 kronor per behandling (Tetralysal 0,3 g, 20 st, 103 kr, jämfört med Tetracyklin NM Pharma 0,25 g, 40 st, 71,50 kr).

I allmänhet har man i studier haft negativ odling 1-2 veckor efter avslutad behandling. Det saknas dock studier med klinisk och bakteriologisk långtidsuppföljning efter klamydiainfektion.

Avsikten med denna studie var att jämföra två tetracyklinpreparat, lymecyklin och tetracyklin, vad gäller biverkningar samt utläkning såväl 1-2 veckor som 2 månader efter behandlingens slut.

### Fyra kriterier för deltagare i studien

Patienter över 18 år som sökte på Sahlgrenska sjukhusets och Sociala Husets venereologiska mottagningar under tiden november 1989 - februari 1992 erbjöds att delta i studien, under förutsättning att de uppfyllde ett eller flera av följande kriterier:

1. Positiv klamydiaodling från urethra.

2. Sveda och/eller flytning samt fler än fyra polymorfkärniga leukocyter per synfält i metylenblåttfärgat direktstryk från urethra.

3. Fast partner som är klamydiainficerad.

4. Tillfällig partner med klamydiainfektion och subjektiva symtom och/eller objektiva tecken på uretrit.

Män med anamnes tetracyklinallergi, allvarlig systemisk sjukdom, kraftigt nedsatt njur- och/eller leverfunktion, esophagusstriktur eller annan obstruktiv förändring i digestionskanalen utslöts från undersökningen, liksom patienter som deltog i annan klinisk prövning eller som tagit antibiotika senaste månaden.

Patienterna randomiserades och ►

### Författare

BARBRO LINDEMALM-LUNDSTAM

överläkare, hudkliniken, Frölunda specialistsjukhus, Göteborg

GUNNAR JOHANNISSON  
docent, överläkare

GUN-BRITT LÖWHAGEN

docent, överläkare; båda vid huddivisionen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.