

Väl underbyggd roll för analys av HPV vid cervixcancerprevention

■ Elias Rubinstein frågar sig i ett inlägg i LT 4/2007 (sidan 260), i likhet med många andra initierade, varför man inte i detta land redan har infört HPV-testning som ett led i riskbedömningen för utveckling av cervixcancer. Infektion med vissa skhögrisktyper av HPV (HR-HPV) är som bekant en nödvändig men inte tillräcklig faktor för att utveckla denna cancerform. Som svar har Björn Strander m fl (LT 4/2007, sidan 260) hävdad att sådan testning skulle vara olämplig eftersom testet skulle vara ospecifikt och man inte kan behandla infektionen. Vi tror det vore olyckligt om denna uppfattning fick stå helt oemotsagd.

Tvärtom visar alltfler studier att en persisterande HPV-infektion innebär hög risk för senare utveckling av cancer; en risk jämförbar med den vid påvisad högradig CIN/dysplasi. Vidare kan kunskap om eventuell förekomst av HR-HPV vara till stor hjälp för att skilja reaktiva epitelförändringar från precancerösa. Betydande besparingar kan troligen göras både när det gäller personligt lidande och samhällsekonomiskt om en stor andel kvinnor kunde avföras från fortsatt cancerutredning när cellprovskontrollen trots lindriga cellförändringar inte innehåller HR-HPV.

Ytterligare en situation när HPV-testning visat sig vara av värde och fått användning internationellt är när resultatet av en dysplasi behandling skall värderas. Avsaknad av HPV vid första efterkontrollen innebär en försumbar risk för recidiv för en lång följd av år, dvs det negativt prediktiva värdet är nära 100 procent. Försvinnandet av HPV-infektionen efter radikal konisation visar ju dessutom att en HPV-infektion faktiskt också kan behandlas.

Den svenska negativa attityden gentemot en genomtänkt användning av HPV-testning som ett led i cancerpreventionen är ovanlig. I många andra länder (USA, Frankrike, Norge, m fl) använder man sedan flera år detta verktyg, och användbarheten visas av ett stort antal publikationer i vetenskapliga tidskrifter. För den som vill läsa mer rekommenderas till exempel: »The National Guideline Clearinghouse« (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Department of Health and Human Services; <www.guideline.gov>). Läsvärt är

också konsensusdokumentet från American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) om handläggning av kvinnor med förstadium till cervixcancer [JAMA 2002;287:2120-9].

Samtidigt vill vi påpeka att det idag inte finns grund för att använda HPV-infektion som »tumörmarkör« i primärscreening. Det positiva prediktiva värdet tillsammans med kostnaderna för dessa analyser motiverar inte en sådan användning. Erfarenheten av flera länders cellprovskontroller visar klart att den konventionella cytologiska bedömningen ger mycket hög säkerhet när provet upprepas regelbundet. Naturligtvis kan en kvinna inte räkna med kontrollens skyddande effekt om hon inte deltar, något som nyligen också visats i siffror från Malmö.

Nu tillkommer dessutom möjligheten för cancerprevention med vaccinet mot två typer av HR-HPV. Vaccinet är verksamt mot HPV-infektion och inte direkt mot cancer, och eventuella effekter på cancer kommer att visa sig först om decennier. Det är viktigt att påpeka att modernare analysmetoder talar för att infektioner med multipla HR-HPV snarare är regel än undantag. Vi vet inte om det nu aktuella vaccinet korsreagerar med övriga typer eller om vaccineringen endast gör det möjligt för andra typer att driva en utveckling av cancer. Det förefaller därför önskvärt att de kvinnor som vaccineras också testas såväl före som efter vac-

inationen avseende vilka virustyper de eventuellt är bärare av.

Det är vår uppfattning att detektion och typning av HPV kan vara till stor hjälp som komplement till såväl konventionell som vätskebaserad vaginalcytologi. Studier av sådana koncept pågår i Stockholm, och det förvånar oss att tidigare studier i Sverige inte förefaller ha haft denna målsättning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*



Foto: IBL

HPV-testning bör användas även i Sverige för att spåra cervixcancer, anser författarna. Bilden: cervikala cancerceller.

Bo C Johansson

docent, laborator,
klinisk mikrobiologi, virologi F68
bo.johansson@karolinska.se

Sonia Andersson

docent, överläkare,
kinnkliniken

Anders Hjerpe

professor, överläkare, avdelningen för
klinisk patologi och cytologi; samtliga vid

Replik:

Bra att vi är överens

■ »Vi tror det vore olyckligt om denna uppfattning fick stå helt oemotsagd«, skriver Johansson, Andersson och Hjerpe. Men den förblir oemotsagd. Skribenterna slår in helt öppna dörrar och upprepar ståndpunkterna från vår korta replik [1]:

1. Det finns för närvarande inte underlag för att ersätta eller komplettera cytologiprovet i de svenska landstingens screeningprogram med HPV-testning. Hos mer än 90 procent av de HPV-infekterade läker infektionen ut spontant. HPV-testet är alltför kliniskt ospecifikt och skulle sjukförklara all-

för många kvinnor som inte kommer att utveckla cancer.

2. Det finns ett utrymme för testning för högrisktyper av HPV i utredning av lätta och svårvärderade avvikelser i cellprov från screeningen där ett negativt testresultat kan onödiggöra läkarbedömning med kolposkopi.

Vi är alltså överens i de två punkter vi berörde i repliken. På grundval av bland annat den hittills publicerade Stockholmsundersökningen har C-ARG helt nyligen (januari 2007) beslutat infoga användandet av DNA-baserat HPV-test i

möjliga uppföljningar av de vanligaste cellförändringarna – de lätta (CIN1) och de svårvärderade (svårvärderad skiv-epitelatypi). Problemet, som Stockholmsstudien, med stöd av internationella data, visar, är att man inte får kostnadseffektivitet i detta förrän kvinnan är 35–40 år. Eftersom så många kvinnor med cellförändringar i yngre ålder är positiva för testet har det en mycket dålig diskriminerande förmåga. Riktlinjerna kommer alltså att innehålla en åldersgräns.

Skribenterna tar också upp användning av HPV-testning som uppföljning efter behandling av höggradig dysplasi. Denna fråga står på C-ARGs dagordning, men vi kan konstatera att data här ännu inte är lika övertygande. En holländsk studie [2] visar högre förmåga för HPV-test att påvisa histopatologisk dysplasi 3–6 månader efter behandling än cytologiprova, dvs ofullständig behandling. Sensitiviteten var marginellt bättre efter 9–12 månader och likvärdig med cellprov vid 24 månader. En systematisk översikt (där bl a våra svenska studier ingick) påvisade en sensitivitet för HPV-test om 75–93 procent för kvarstående eller ny dysplasi 3–24 månader efter behandling av CIN [3].

Baserat på dessa data skulle ett HPV-test kunna ersätta två cellprov vid uppföljning, vilket inte är någon stor vinst. Det finns inga välgjorda prospektiva studier med tillräcklig statistisk styrka för att kunna jämföra olika uppföljningsstrategier, och när det gäller den mest resurskrävande frågan om långtidsuppföljning efter behandling saknas ännu kunskap om prestanda hos HPV-testning.

Det är viktigt att vaccination mot HPV och cervixcancer följs upp med vetenskapliga studier med frågeställning om den verkliga effekten mot cancer och den kliniska durationen av vaccinet. För detta behövs studier med HPV-typning av framför allt histopatologiska prov för dysplasier och cancer hos de vaccinerade. Sådana studier pågår [4]. Att, som författarna, föreslå att kvinnor och mellanstadie flickor skulle ha någon nytta av att regelmässigt genomgå HPV-test före och efter vaccination ställer vi oss mycket frågande inför.

Den snabba vetenskapliga utvecklingen ger nya perspektiv och möjligheter för prevention av cervixcancer även i ett

land som Sverige där sjukdomen framgångsrikt har bekämpats med gynekologisk cellprovskontroll sedan 1960-talet.

»Samtliga dessa [metoder] måste vetenskapligt granskas och ha bevisad nytta i sitt sammanhang innan de introduceras, en uppgift som C-ARG försöker bidra till ...«

Upptäckten att infektion med högriskvarianter av humant papillomvirus är en nödvändig förutsättning för att utveckla cervixcancer har gett oss möjlighet att för första gången förebygga cervixcancer med primärprevention. Omfattande kliniska prövningar har visat att detta kan ske i form av vaccination mot de två vanligaste onkogena HPV-typerna.

Många metoder gör nu anspråk på att kunna komplettera eller ersätta delar av det framgångsrika screeningprogrammet. Samtliga dessa måste vetenskapligt granskas och ha bevisad nytta i sitt sammanhang innan de introduceras, en uppgift som C-ARG försöker bidra till. Alla intresserade är välkomna att delta i det arbetet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Kristina Elfgrén har varit provare i studier av Gardasil, sponsrade av MSD, där Björn Strander har varit kolposkopist.*

Björn Strander
gynekolog, Göteborg; webmaster i C-ARG (arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention) inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG)
bjorn.strander@swipnet.se

Bengt Andrae
gynekolog, Gävle;
ordförande i C-ARG

Kristina Elfgrén
gynekolog, Stockholm;
sekreterare i C-ARG

REFERENSER

1. Strander B, Andrae B, Elfgrén K. Olämpligt använda ospecifikt test. *Läkartidningen*. 2007;104:260.
2. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2001;84:796–801.
3. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:205–11.
4. Norrby R. Smittskyddsinstutet startar register för uppföljning av vaccination mot humant papillomvirus. *Läkartidningen*. 2006;103:2672.

Missvisande om patientskador i primärvården

■ I *Läkartidningen* 4/2007 (sidan 247) hävdar Jon Ahlberg att primärvården har en anmärkningsvärd frekvens av patientskador. Han hävdar vidare att det inte finns besöksstatistik att jämföra skadefrekvensen med.

Det stämmer inte. Statistik finns och har ventilerats helt nyligen här i LT i mina debattinlägg (49/2006, sidan 3955, och 3/2007, sidan 143) angående arbets- och läkarfördelningen mellan sjukhusvård och primärvård. Riksstatistik redovisas bl a i boken »Den sjuka vården« av Stefan Fölster m fl (Stockholm, Ekerlids, 2003). Där framgår klart att det är stor skillnad i »patientexposition« mellan primärvård och sjukhusvård. I snitt ser varje sjukhusläkare drygt 2 patienter dagligen, statistiskt. En allmänläkare ser i snitt 13 patienter dagligen. Bägge siffrorna inkluderar jour- och akutmottagningars besök.

Stockholms läns landsting, som motsvarar fem–sex normala landsting, redovisade för ett par år sedan nästan lika många besök i primärvård som på sjukhus. Sjukhusen har cirka 5 000 läkare anställda medan primärvården i SLL har cirka 800–900 läkare.

Det innebär, som Fölster visat, att varje allmänläkare belastas med 5–6 gånger så många patientbesök som en sjukhusläkare. Även om forskartid m m räknas bort kvarstår en betydande skillnad.

I förhållande till besöksstatistiken har primärvården en mycket låg frekvens av anmälningar och patientskador.

Det är viktigt att LTs medicinske redaktör gör en rättvis redovisning.

Vi allmänläkare upplever ofta att vi pekats ut på ett ogrundat sätt, samtidigt som man gärna lastar på oss mer arbete och ökar kraven på service och tillgänglighet, detta utan några som helst ökning i vår andel av sjukvårdsbudgeten de senaste 20 åren.

Trots detta är skadefrekvensen i primärvården relativt sett låg, men den skulle bli ännu lägre om arbetsmiljön var mer rimlig än den är på många håll idag.

Kjell Nyman
distriktsläkare,
Lisebergs vårdcentral, Älvsjö, Stockholm
Kjell.Nyman@sll.se