

Statusartikel

Fra hypotese til forebyggelse af HPV og livmoderhalskræft

Susanne Krüger Kjær^{1, 2}

1) Center for kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, 2) Gynækologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2025;187:V10240716. doi: 10.61409/V07240716

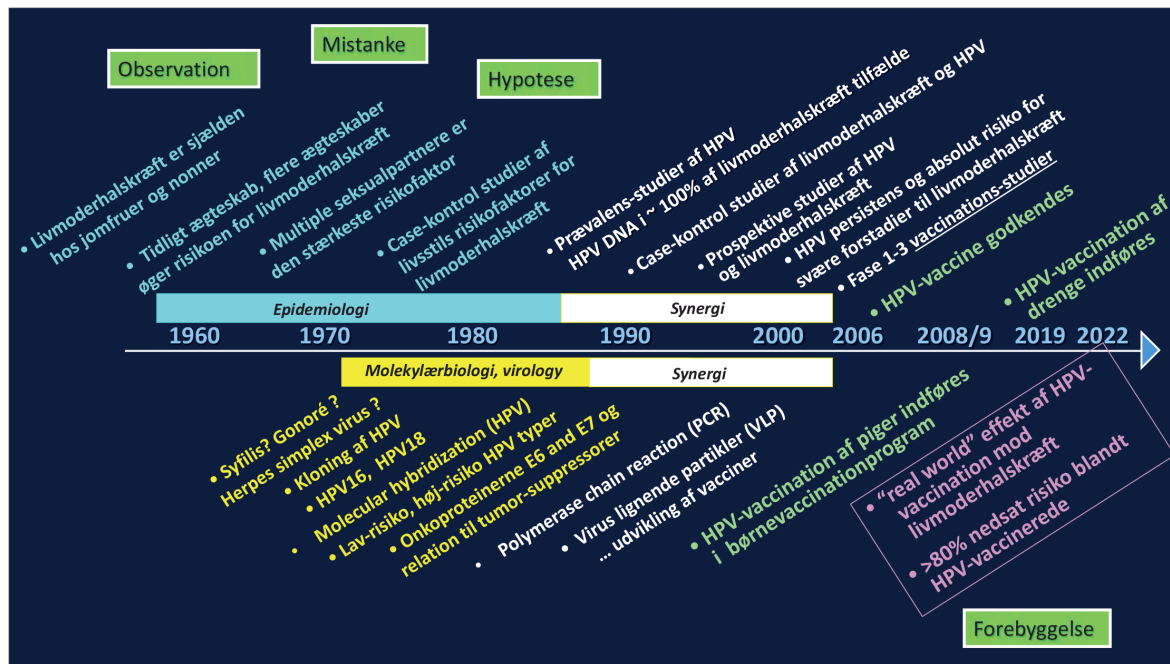
HOVEDBUDSKABER

- Humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig faktor for udvikling af livmoderhalskræft og er også associeret med andre anogenitale kræfttyper. Hos begge køn er HPV associeret med oropharynxcancer og analcancer. Hos mænd er især oropharynxcancer i stigning. HPV er således også en vigtig årsag til kræft hos mænd.
- Tværdisciplinært samarbejde har ledt til udvikling af en vaccine mod HPV, som kan forebygge op til 90% af livmoderhalskræfttilfælde.
- Elimination af livmoderhalskræft ved hjælp af screening og HPV-vaccination er nu inden for rækkevidde.

Livmoderhalskræft er et globalt problem og har på verdensplan tidligere ligget som den hyppigste eller andenhyppigste kræftform hos kvinder [1]. I Danmark var livmoderhalskræft i 1960'erne den tredjehyppigste kvindelige kræftform med næsten 900 nye tilfælde pr. år svarende til en aldersstandardiseret incidens på mere end 40 pr. 100.000, men i dag er det den 13.-hyppigste med en incidens på < 10 pr. 100.000. Hvad er der sket i mellemtiden? Hvordan er vi gået fra at vide kun lidt om ætiologien til livmoderhalskræft til at stå med en forebyggende vaccine på kun ca. 50 år?

Dette er et resultat af flere ting såsom en udvikling i de videnskabelige discipliner og teknikker inden for epidemiologi, virologi, molekylærbiologi og immunologi, men først og fremmest har et udtalt tværdisciplinært samarbejde været nøglen til, at dette har været muligt. Nedenfor beskrives nedslagspunkter i historien – eventyret – som har været vigtige i denne succeshistorie, og i **Figur 1** præsenteres et skematisk overblik.

FIGUR 1 Vigtige nedslagspunkter i historien om humant papillomvirus (HPV) og livmoderhalskræft.



Epidemiologi – fra observation til hypotese

Allerede i 1840 rapporterede *Mario Rigoni Stern*, at livmoderhalskræft var mere hyppig hos gifte kvinder og enker end hos jomfruer og nonner [2], selv om der efterfølgende blev sat spørgsmålstejn ved hans metode. I senere epidemiologiske studier fandt man, at kvinder, der blev gift tidligt, og kvinder med flere ægteskaber havde en øget risiko for livmoderhalskræft [3]. Da det blev mere acceptabelt at spørge direkte om seksualvaner, fandt man, at et stigende antal seksualpartnere var forbundet med en øget risiko for livmoderhalskræft [4]. Dette førte til hypotesen om en sammenhæng mellem en seksuelt overført infektion og livmoderhalskræft.

Livmoderhalskræft som en seksuelt overført sygdom

I jagten på det ætiologiske infektiøse agens var der flere mulige kandidater i spil som f.eks. syfilis, gonore og ikke mindst herpes simplex-virus (HSV) type 2 (HSV-2). Sidstnævnte hvilede på, at dyreeksperimentelle studier havde påvist et onkogenet potentiale af HSV, og flere serologiske studier fandt en øget forekomst af HSV-2-antistoffer hos kvinder med livmoderhalskræft sammenlignet med matchede kontrolpersoner [5]. Derimod var der ikke succes med at identificere HSV-2-DNA i tumorerne, hvilket gjorde denne sammenhæng mindre sandsynlig [6].

I slutningen af 1970'erne fremkom *Harald zur Hausen* med hypotesen, at humant papillomvirus (HPV) kunne spille en rolle i ætiologien til livmoderhalskræft [7]. Identifikationen og kloningen af HPV16 og efterfølgende af HPV18 [8, 9], samt at DNA fra disse to såkaldte højrisiko-HPV typer fandtes i en stor del af livmoderhalskræfttilfælde, var nogle af de første essentielle skridt i kampen mod denne kræftform. Det blev senere påvist, at HPV-DNA er til stede i > 99% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, hvilket førte til konklusionen, at HPV er en nødvendig faktor i udviklingen af livmoderhalskræft [10].

Molekylærbiologi – vigtige fremskridt

Initialt var påvisning af HPV baseret på metoder som f.eks. in situ-hybridisering, dot blot-hybridisering og Southern blot. Dette udgjorde i sig selv et fremskridt, men i nogle sammenhænge var metoderne begrænset af at være enten meget arbejdskrævende, kun kunne bruges på væv eller at have en lav sensitivitet. Det var et vigtigt skridt, da PCR-metoder blev taget i brug til bestemmelse af tilstedeværelse af HPV-DNA i biologiske prøver.

På baggrund af udviklingen i laboratorieteknikker som f.eks. kloning og DNA-sekventering er der identificeret langt flere end 200 HPV-typer, og omkring 40 typer har affinitet for epitelet i anogenitalregionen. Baseret på deres onkogene potentiale kan de klassificeres som lavrisiko- eller højrisikotyper. Lavrisikotyperne inkluderer f.eks. HPV6 og HPV11, der oftest forårsager benigne forandringer som kønsvorter, mens højrisikotyperne omfatter HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 og 68, hvoraf HPV16 er langt den mest onkogene og med et varierende onkogen potentiale for de øvrige [11]. Der er utallige molekylærbiologiske resultater, som har været vigtige for forståelsen af HPV's rolle i den karcinogene proces; nævnes kan bl.a. opdagelsen af, at HPV-genomet kan integreres i det cellulære DNA, at integration kan påvirke det virale E2, og dette kan medføre en overekspression af onkoproteinerne E6 og E7, som er vigtige i den maligne transformation. E6-proteinet kan bindes til p53, og E7 kan bindes til retinoblastomproteinet og dermed nedsætte aktiviteten af disse tumorsuppressorgener [12].

Synergi – HPV's naturhistorie

Baseret på en kombination af resultater fra molekylærbiologiske og epidemiologiske studier opstod der fra starten af 1990'erne en synergi. Udviklingen i molekylærbiologien gjorde det muligt at udføre større epidemiologiske studier af celleprøver fra livmoderhalsen baseret på en meget sensitiv test. I HPV-prævalensstudier, hvor eksponering til HPV blev bestemt ved hjælp af PCR, blev det klart, at anogenital HPV-infektion er meget hyppig, og at stort set alle seksuelt aktive individer vil have haft HPV på et tidspunkt i livet. I efterfølgende followupstudier fandt man, at hovedparten af HPV-infektioner vil gå væk af sig selv (cleares) inden for 1-2 år ved hjælp af immunsystemet – uden at have givet symptomer. Man fandt desuden, at hos nogle bliver HPV-infektionen persisterende, og dette kan lede til celleforandringer, som kan udvikle sig til cancer, hvis de ikke behandles (Figur 2). I prospektive kohortestudier af tusindvis af kvinder fandt man desuden, at den absolutte risiko for at udvikle svær cervikal intraepitelial neoplas (CIN3) eller cancer var særdeles høj hos kvinder med persisterende HPV-infektion [13, 14]. Således rapporterede et dansk prospektivt studie, at den absolutte risiko for at udvikle CIN3+ inden for 12-års followup var større end 45% hos kvinder, der havde en persisterende HPV16-infektion. Til sammenligning var den absolutte risiko kun 6% efter infektion med højrisiko-HPV-typer, der ikke inkluderede HPV16, 18, 31 og 33, og blandt HPV-negative kvinder var den så lav som 3% [11].

FIGUR 2 Trin i naturhistorien af humant papillomvirus (HPV) og udvikling af livmoderhalskræft.



HPV og screening mod livmoderhalskræft

Disse fund og lignende resultater har haft stor betydning i vurderingen af, om HPV potentielt kunne spille en rolle i screeningen mod livmoderhalskræft. På nuværende tidspunkt er mange lande ved at indføre eller har allerede indført HPV-testning som den primære metode i livmoderhalskræftscreeningen – dette gælder også i Danmark. I denne screening er HPV-testning mere sensitiv, men mindre specifik end en cervixcytologi. Den påviser flere tilfælde af CIN3+, men det sker på bekostning af, at flere kvinder henvises til kolposkopi [15]. En vigtig ting ved brugen af HPV som den primære screeningstest er den høje negative prædiktive værdi, der medfører, at HPV-negative kvinder kan screenes med langt større interval end ved en negativ cervixcytologisk test [11].

HPV og andre kræfttyper end livmoderhalskræft

Efter at den stærke sammenhæng mellem HPV og livmoderhalskræft var etableret, blev det i efterfølgende studier klart, at HPV også er involveret i andre anogenitale kræfttyper og forstadier hertil hos kvinder – f.eks. vaginalcancer og vulvacancer [16]. Yderligere blev der identificeret en sammenhæng hos mænd mellem HPV og peniscancer [17]. Hos begge køn er HPV associeret med analcancer og oropharynxcancer [18], og især sidstnævnte er stigende hos mænd. I Danmark diagnosticeres der hvert år > 900 kræfttilfælde og > 4.700 svære forstadier til kræft, som er HPV-associeret [19].

Vaccination mod HPV

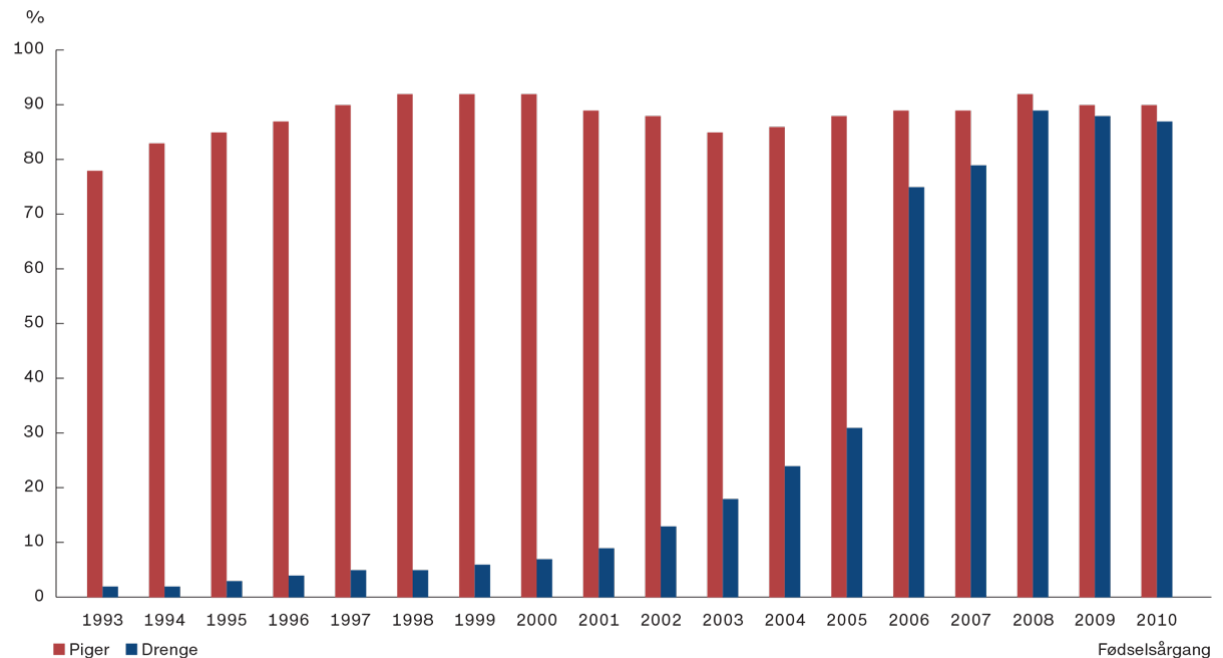
Den indgående forståelse af HPV's naturhistorie og erkendelsen af HPV som den vigtigste og en nødvendig årsag til livmoderhalskræft skete igennem et stærkt samarbejde mellem forskellige forskningsdiscipliner, og dette muliggjorde og initierede udviklingen af en vaccine mod HPV. Da HPV ikke kan dyrkes in vitro, kom løsningen via udvikling af en subunit-vaccine baseret på dannelse af typespecifikke tomme L1/L2-viruslignende partikler (VLP). Vaccinerne er lavet på basis af et enkelt virusprotein og er derfor både noninfektøse og nononkogene. Virkningen af HPV-vaccinerne er baseret på, at disse VLP'er virker som antigener, der kan aktivere det humorale immunsystem til at producere specifikke neutraliserende antistoffer. Nogle af de mest udbredte vacciner er den bivalente (beskytter mod HPV16, 18), den kvadrivalente (beskytter mod HPV6, 11, 16, 18) og den nonavalente vaccine (beskytter mod HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). HPV16 og 18 er associeret med op til 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde, mens højrisiko-HPV-typerne i den nonavalente er årsag til ca. 90% [20].

I et af de første kliniske proof-of-principle-studier fandt man, at vaccination mod HPV16 signifikant mindskede forekomsten af HPV16-infektion og HPV16-relateret CIN [21]. Efterfølgende viste store randomiserede kliniske trials en meget høj effektivitet (> 90% beskyttelse) og en god sikkerhedsprofil af HPV-vaccinerne [20]. På dette grundlag blev den første HPV-vaccine godkendt i 2006.

Gratis HPV-vaccination blev implementeret i Danmark for 12-årige piger i børnevaccinationsprogrammet i januar 2009. Forud herfor (oktober 2008) blev det første catch-up-program introduceret til piger i alderen 13-15 år, og det andet catch-up-vaccinationsprogram, der omfattede kvinder op til det 27. år, blev implementeret i 2012. Fra august 2019 blev programmet udvidet til at inkludere drenge, dog med en mere begrænset catch-up-strategi. Siden 2017 har man i Danmark brugt den nonavalente vaccine i vaccinationsprogrammerne.

Danmark har generelt haft god tilslutning til HPV-vaccination (> 80%), men i 2015-2016 kom der et betydeligt fald i deltagelsen som et resultat af en offentlig debat om mulige bivirkninger ved HPV-vaccination [22]. I dag er deltagelsen tilbage på niveauet før krisen – også for de fødselsårge, der var mest berørt [23] (Figur 3).

FIGUR 3 Andel (%), som har initieret humant papillomvirus (HPV)-vaccination pr. oktober 2024 i Danmark [23].



Oprindeligt var HPV-vaccination lagt an på tre doser. I 2014 blev der i Danmark og mange andre lande indført todosisvaccination, hvis vaccination blev initieret, inden man fyldte 15 år. På nuværende tidspunkt har flere lande ændret deres vaccinationsprogram (off label) til at omfatte en enkelt dosis [24]. Dette er udsprunget af resultater fra kliniske trials, som bl.a. har vist en 98% effektivitet af etdosis-HPV-vaccination i op til tre år [25]. En etdosisstrategi vil være en fordel rent økonomisk og formentlig også øge deltagerprocenten, men det vil være vigtigt kontinuerligt at monitorere vaccinsens virkning.

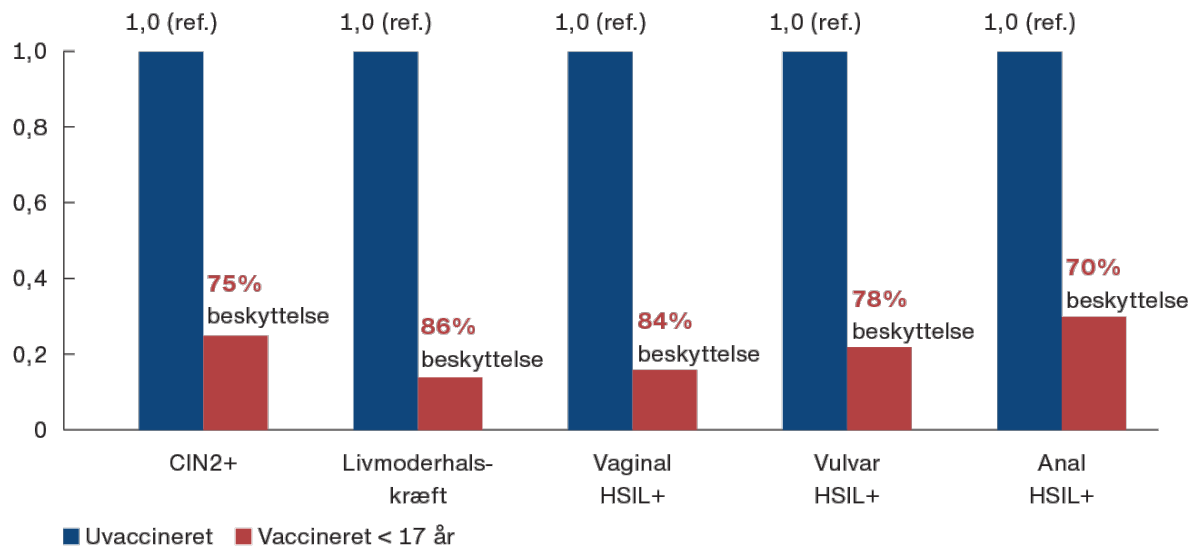
Varighed af HPV-vaccinens virkning

Det har stor betydning, hvor længe man kan regne med, at den høje effektivitet af HPV-vaccination vil vare. Er en booster-dosis nødvendig, og i givet fald: Hvor tidligt er det nødvendigt at give den? I de nordiske lande har man fulgt de kvinder, som blev vaccineret i nogle af de kliniske trials – dvs. kvinder, som er vaccineret ca. fire år, før HPV-vaccination blev godkendt. I disse studier er der på nuværende tidspunkt vist en næsten 100% effektivitet af f.eks. den nonavalente vaccine i op til 12 år [26].

»Real world«-effektivitet af HPV-vaccination

Selv om de randomiserede kliniske fase 3-trials viste en meget høj effektivitet, er det stadig vigtigt at monitorere vaccinsens virkning på »real world«-data. Sverige og Danmark var de første lande i verden, som viste en signifikant »real-world«-effekt af HPV-vaccination over for livmoderhalskræft [27]. Danmark har også spillet en vigtig rolle i at kunne vise »real world«-effekt af HPV-vaccination over for svære forstadier til vulvacancer, vaginalcancer og analcancer, med en betydelig reduktion i risikoen blandt vaccinerede [28] (Figur 4).

FIGUR 4 »Real world«-effektivitet af HPV-vaccination hos kvinder. Sammenligning af kvinder vaccineret inden det 17. år med uvaccinerede kvinder.



CIN = cervikal intraepitelial neoplas; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion.

Diskussion

WHO har nu annonceret en global strategi og et mål om at eliminere livmoderhalskræft (defineret som en incidens på < 4 tilfælde pr. 100.000). For at dette mål kan nås, anbefaler WHO følgende: 90% af alle piger skal HPV-vaccineres inden det 15. år, 70% skal deltage i screening mod livmoderhalskræft, og mindst 90% af unormale screeningsfund skal opfølges og behandles. I nogle højindkomstlande vil dette være muligt, men i lav- og middelhøjindkomstlande er dette en meget stor udfordring. Sidstnævnte områder er desværre også dér, hvor byrden af livmoderhalskræft er størst. I Danmark er det for nylig vist, at for kvinder i alderen 20-29 år er incidensen af livmoderhalskræft faldet fra 11 pr. 100.000 (2009-2011) til 3 pr. 100.000 i 2020-2022, dvs. under eliminationsniveau [29].

Det er foreslået, at et mål om elimination ikke kun skal gælde for livmoderhalskræft og kvinder, men også for andre HPV-relaterede kræftformer og mænd [30]. I Danmark er oropharynxcancer stigende – især hos mænd – og har nu indhentet antallet af livmoderhalskræfttilfælde [19], så HPV nu også er en vigtig årsag til kræft hos mænd, hvilket peger på værdien af HPV-vaccination af mænd op til i det mindste 26. år som for kvinder. Historien om HPV er fantastisk, men der er stadig meget, vi skal gøre for at sikre, at disse fremskridt kommer alle til gode – uanset køn, social status og geografi.

Korrespondance *Susanne Krüger Kjær*. E-mail: susanne@cancer.dk

Antaget 31. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. april 2025

Interessekonflikter SKK oplyser økonomisk støtte eller interesse i MSD. Forfatteren har udfyldt en ICMJE-formular, som er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V10240716

doi 10.61409/V07240716

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

From hypothesis to prevention of HPV and cervical cancer

Epidemiologic studies identified sexual factors as substantial risk factors for cervical cancer. This was followed by the hypothesis by *zur Hausen* that human papillomavirus (HPV) was the etiologic infectious agent. Development in molecular technology initiated a period of synergy where collaboration between different disciplines led to the recognition of HPV as a necessary factor in cervical carcinogenesis and subsequently to the development of a vaccine against HPV. Together with cervical cancer screening, this review finds that HPV vaccination should make it possible to eliminate cervical cancer in the not-so-distant future.

REFERENCER

1. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers Bulletin of the World Health Organization. 1984;62 (2):163-82
2. Rigoni-Stern A. [Statistics relating to cancerous diseases]. Gior Servire Progr Pathol Terap. 1842;2:507-17
3. Terris M, Oalman MC. Carcinoma of the cervix: an epidemiologic study. JAMA. 1960;174(14):1847-51
4. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer – overview. I: Munoz N, Bosch FX, Shah K, Meheus A, red. The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. IARC Scientific Publications, No. 119, International Agency for Research on Cancer, 1992:2-23
5. Nahmias AJ, Naib ZM, Josey WE. Epidemiological studies relating genital herpetic infection to cervical carcinoma. Cancer Res. 1974;34(5):1111-7
6. Zur Hausen H. Oncogenic herpes viruses. Biochem Biophys Acta. 1975;417(1):25-53. [https://doi.org/10.1016/0304-419x\(75\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0304-419x(75)90007-4)
7. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976;36(2 pt 2):794
8. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983;80(12):3812-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.12.3812>
9. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. EMBO J. 1984;3(5):1151-7. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1984.tb01944.x>
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1)
11. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010;102(19):1478-88. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq356>
12. Mütter K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley PM. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. Cancer Surv. 1992;12:197–217
13. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1072-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji187>
14. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res. 2006;66(21):10630-6. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1057>
15. Lindquist S, Kjær SK, Frederiksen K et al. Comparative analysis of HPV testing versus cytology in Danish cervical cancer screening: insights from a large-scale implementation study. Gynecol Oncol . 2024;191:45-55.

- <https://doi:10.1016/j.vgyo.2024.09.013>
16. Rasmussen CL, Thomsen LT, Baandrup L et al. Time trends in prevalence of p16 positivity and combined HPV/p16 positivity in a large cohort of Danish vulvar cancer patients. *Int J Cancer*. 2023;152(11):2424-2432. <https://doi:10.1002/ijc.34446>
 17. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16^{INK4a} in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):145-158. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(18\)30682-X](https://doi:10.1016/S1470-2045(18)30682-X)
 18. Lauritzen BB, Grønlund MW, Jakobsen KK et al. Epidemiological trends and survival of oropharyngeal cancer in a high HPV-prevalent area: a Danish population-based study from 2000 to 2020. *Int J Cancer*. 2024;155(12):2169-2179. <https://doi:10.1002/ijc.35099>
 19. Rasmussen ELK, Lindquist S, Baandrup L et al. Human papillomavirus-associated cancers, precancers, and genital warts in Denmark, 2000-2022 – current burden of disease and population impact of multi-cohort HPV vaccination. *Prev Med*. 2024;189:108165. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.108165>
 20. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S367-S378. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa621>
 21. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM. Proof of principle study investigators. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020586>
 22. Suppli CH, Hansen ND, Rasmussen M et al. Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark – the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1360. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6268-x>
 23. Statens Serum Institut. Overvågning i tal, grafer og kort. HPV 1 piger, Vaccinationstilslutning, 2024. <https://statistik.ssi.dk/sygdomsdata/?vaccination=5&sex=0&landsdel=100&xaxis=Cohort&show=Graph&datatype=Vaccination> (15. okt 2024)
 24. Drolet M, Laprise JF, Chamberland É. Switching from a 2-dose to a 1-dose program of gender-neutral routine vaccination against human papillomavirus in Canada: a mathematical modelling analysis. *CMAJ*. 2024;196(33):E1136-E1143. <https://doi.org/10.1503/cmaj.240787>
 25. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA et al. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med*. 2023;29(12):3224-3232. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02658-0>
 26. Kjaer SK, Falkenthal TEH, Sundström K et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2377903. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2377903>
 27. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1329-1335. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab080>
 28. Baandrup L, Maltesen T, Dehlendorff C, Kjaer SK. Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer – a real-world effectiveness study. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(2):283-287. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad189>
 29. Lynge E, JB Schroll, Andersen B et al. Cervical cancer incidence in Denmark: disentangling determinants of time trend. *Int J Cancer*. 2024;155(10):1769-1779. <https://doi.org/10.1002/ijc.35081>
 30. Bornstein J, Sacinti KG, Preti M. Changing the paradigm: elimination – not only of cervical cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2024;54:101445. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2024.101445>