Dags att utrota livmoderhalscancer!

– snart kan frukterna skördas av en intensiv utveckling inom screening

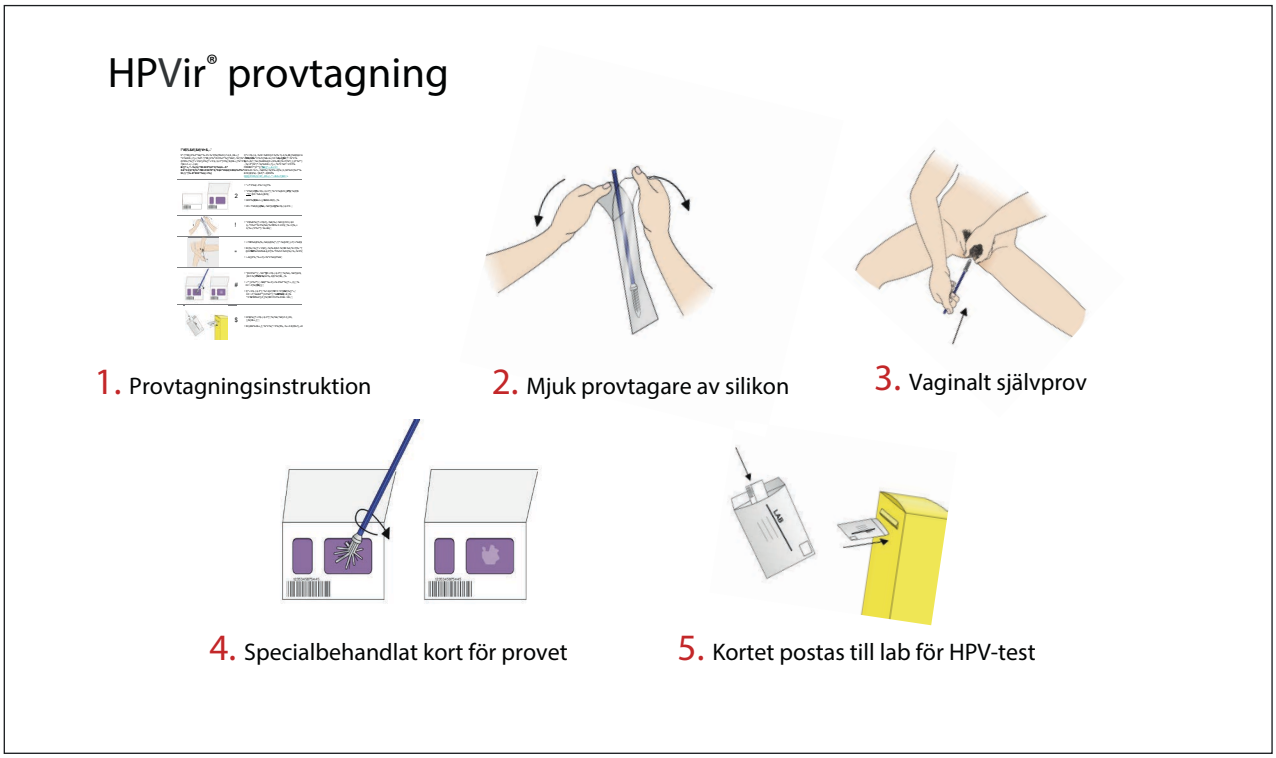
Livmoderhalscancer kan bli det första exemplet på att det går att utrota en cancersjukdom. Genom att spetsa till screeningen kan vi mer effektivt identifiera kvinnor med förstadier och ge dem adekvat behandling. Vaccinationsprogrammet håller redan på att trycka tillbaka HPV i den unga generationen, och tillsammans kommer detta att ge allt färre fall. Men än återstår mycket arbete för att uppnå denna nollvision. En viktig del är att utveckla en mer kostnads- och behandlingseffektiv screening, skriver här professor **Ulf Gyllensten** vid Uppsala universitet.

Införandet av det organiserade screeningprogrammet för att identifiera kvinnor med cellförändringar i slutet av 1950-talet, halverade antalet kvinnor som utvecklade livmoderhalscancer. Från mitten på 1980-talet har screeningen dock nått en platå och antalet fall har slutat att minska. Det beror troligen på flera orsaker, men det är främst två skäl man pekar på. Först en bristande täckningsgrad, där cirka 20–30 procent av kvinnorna inte deltar i screeningen trots att de kallas varje år. Och dessutom att det tidigare screeningtestet (cytologi) har en för låg sensitivitet, vilket kan ge falskt negativa provsvar. Genom att åldersgränsen för att inbjudas till screeningen lagts lågt (tidigare cirka 58 år) har också en stor grupp äldre kvinnor inte deltagit, trots att risken att utveckla livmoderhalscancer och avlida av denna, ökar med åldern.

Bristerna i screeningen har med tiden blivit allt mer uppenbara, samtidigt som den primära orsaken till livmoderhalscancer, infektion med onkogena former av HPV, tidigare inte varit fokus i screeningen. Det har tagit nästan 40 år från att det vetenskapliga beviset för att livmoderhalscancer orsakas av HPV publicerades (1983), till att denna kunskap idag ligger till grund för screeningens upplägg, i form av primärscreening baserat på HPV-test. Skall det verkligen behöva ta så lång tid innan en så banbrytande vetenskaplig upptäckt kommer till klinisk nytta? Sätt det i jämförelse med vad vi upplevt det senaste året, när nya covid 19-vaccin, tester och mediciner utvecklats och genomgått kliniska prövning, och nått behövande patienter inom en tidsram av månader.

ÄNDRADE REKOMMENDATIONER

De senaste åren har Socialstyrelsens rekommendationer för screeningen för livmoderhalscancer stegvis ändrats från att förorda användningen av cytologi som primärtest och HPV som reflextest för kvinnor med avvikande cellprov, till att istället använda HPV som primärtest och cytologi som reflextest. Tanken med det nuvarande upplägget är att ett HPV-test har en bra sensitivitet, och att man med cytologi som reflextest skall hitta de kvinnor som redan utvecklat cellförändringar. Ett pro-



Figur 1. Självprovtagning för HPV-test enligt HPVir-metoden. Provet tas med en mjuk silikonborste och appliceras på provtagningskortet. Ett färgomslag på kortet visar att materialet (vaginalsekret) har fastnat på kortet. Efter att materialet torkat kan kvinnan skicka kortet via vanlig post till laboratoriet för HPV-test.

”Ett problem är ett antal kvinnor är HPV-infekterade, och därmed i riskzonen att få cancer, men har i screeningögonblicket normala cellprov med cytologi. En del av dessa kommer med stor sannolikhet att spontant läka ut sin infektion, men några kommer troligen senare att utveckla cellförändringar.”

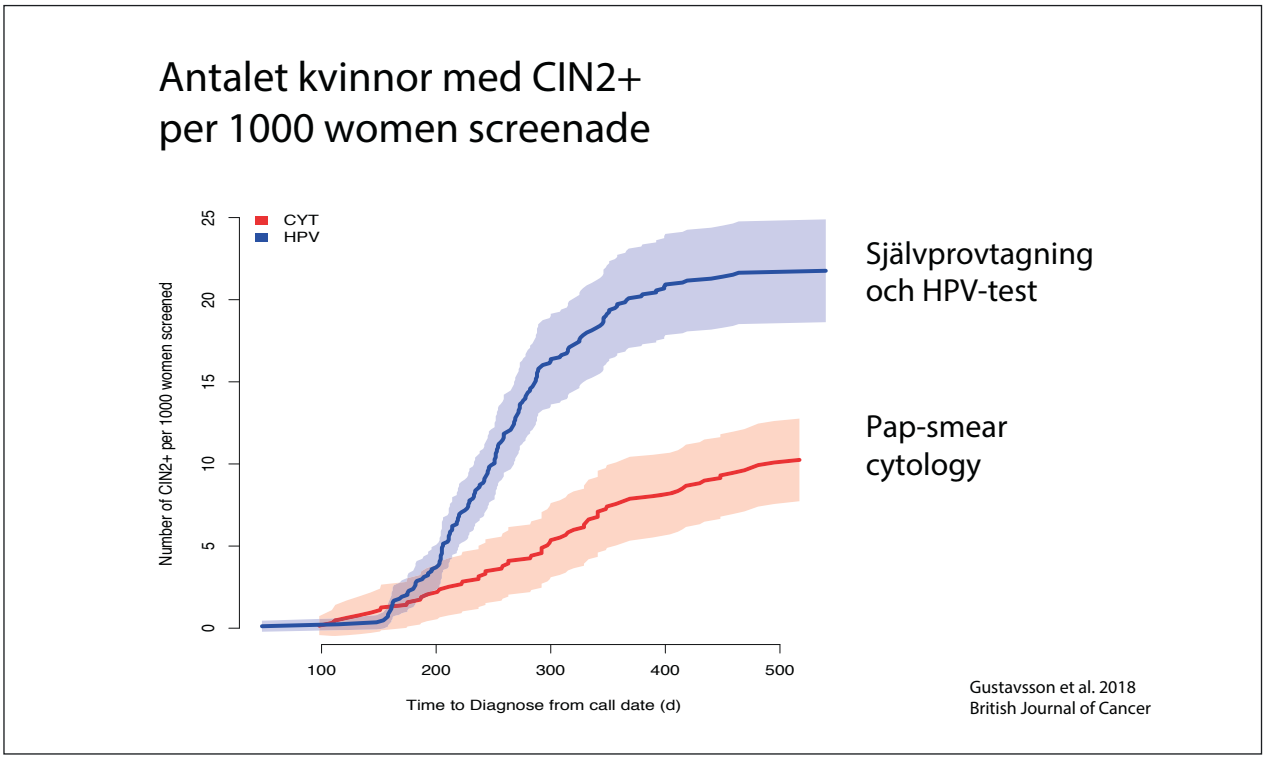
blem är ett antal kvinnor är HPV-infekterade, och därmed i riskzonen att få cancer, men har i screeningögonblicket normala cellprov med cytologi. En del av dessa kommer med stor sannolikhet att spontant läka ut sin infektion, men några kommer troligen senare att utveckla cellförändringar. För denna grupp av kvinnor har man introducerat mer komplicerade uppföljningsstrategier.

Vi har under ett antal år utvecklat och validerat en alternativ strategi för att åtgärda bristerna i den nuvarande screeningen. Denna modell, kallad HPVir, bygger på fyra delar, 1) självprovtagning av vaginalsekret på ett provtagningskort som kvinnan skickar in till laboratoriet med vanlig post för en HPV-test, 2) en känslig test för högrisk HPV, 3) uppföljning av HPV-positiva kvinnor genom att upprepa självprovtagningen och HPV-testet inom tre–fyra månader. Syftet är att hitta kvinnor med långvarig (kronisk) HPV-infektion. De flesta kvinnor (och män) kan spontant läka ut en HPV-infektion och behöver ingen behandling, men ett antal blir inte av med sin infektion, och dessa kan över tid utveckla cancer. Under de tre–fyra månaderna mellan de två HPV-testerna brukar cirka 40 procent av kvinnorna läka ut infektionen spontant, och dessa behöver ingen uppföljning. 4) Dessutom tycker vi att man skall erbjuda självprovtagning till kvinnor ända upp till 80 år, för att dessa skall få samma skydd under hela sitt liv.

MÅSTE VALIDERAS KLINISKT

När vi började med att erbjuda självprovtagning (2009) i Uppsala var detta i första hand för att nå de kvinnor som inte deltar i screeningen. Satsningen var mycket lyckad, och nästan 40 procent av de kvinnor som inte deltagit under mer är sex år tog ett självprov och kunde därmed screenas. För att självprovtagning för HPV-test skall kunna erbjudas som ett likvärdigt alternativ till provtagning av vårdpersonal måste både provtagningsmaterial och HPV-test valideras kliniskt, som ett sammanhängande koncept.

HPVir-konceptet har validerats i en lång rad studier. När kvinnan tar ett självprov är det sekret från vagina som provtas, det vill säga inte prov från livmodertappen (cervikala celler) som när vårdpersonal tar provet. Det är därför nödvändigt att validera att självprovtagning från vaginalsekret ger ett lika tillförlitligt påvisande av en HPV-infektion som när vårdpersonal tar ett



Figur 2. Jämförelse mellan screening baserad på självprovtagning och upprepat HPV-test och screening baserad på cytologi och uppföljande HPV-test med avseende på detektionen av kvinnor med allvarlig dysplasi (CIN2+). Strategin med självprovtagning resulterade i detektiven av mer än dubbelt så många kvinnor med CIN2+. Resultaten från randomiserad studie (ref 6).

prov på livmodertappen. Vi har i ett antal studier visat att HPV-screening baserad på självprovtagning med HPVir är lika tillförlitlig som när vårdpersonal tar provet, både för att identifiera kvinnor med en HPV-infektion som för att hitta allvarliga cellförändringar (CIN2+ eller HSIL).

En annan viktig fråga är om provet kan tas när som helst under menscykelns blödningsfria dagar. I en unik studie lät vi ett antal kvinnor ta ett självprov varje dag under en hel menscykel, och vi kunde visa att HPVir ger samma testsvar alla dagar under hela provtagningsperioden; antingen var man HPV-positiv eller HPV-negativ. Detta gör att kvinnan tryggt kan ta provet när det passar henne själv, utan tanke på menscykelns faser.

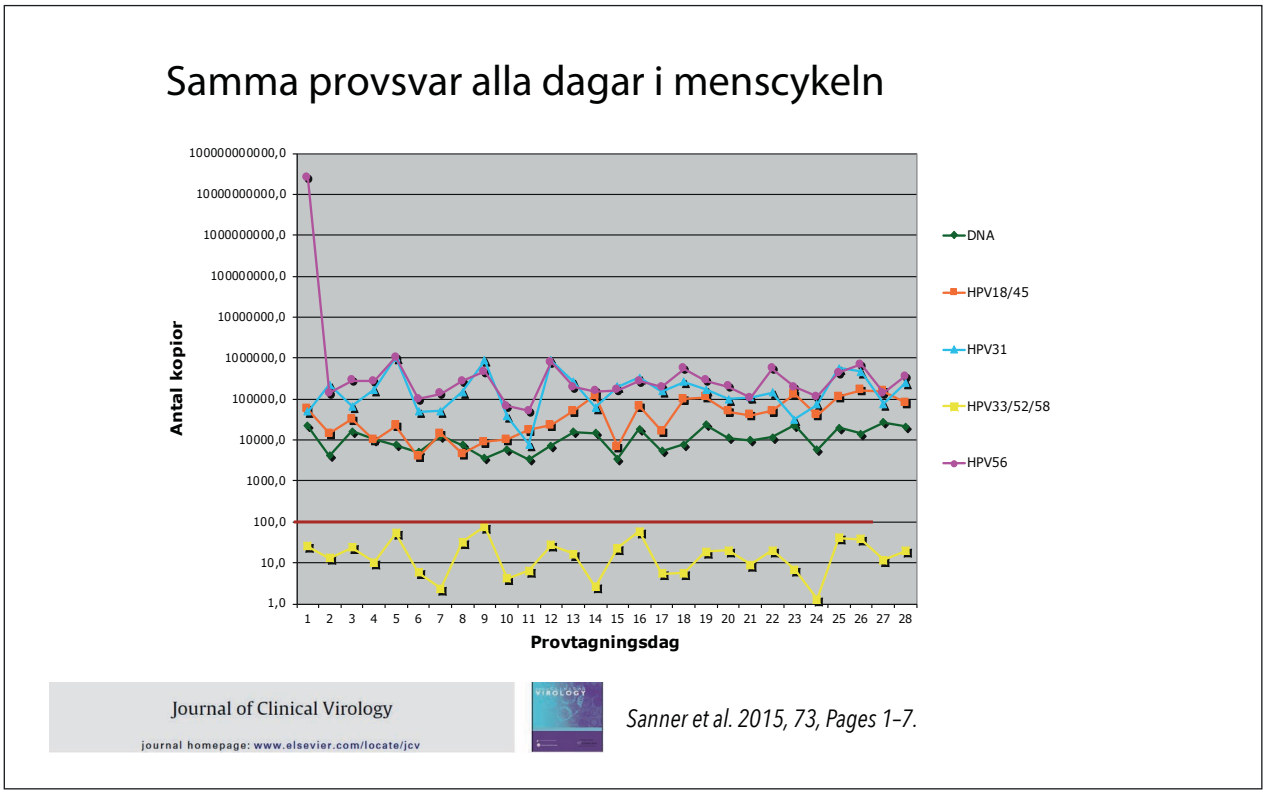
Det provkort vi använder är mycket robust och provmaterialet på kortet är stabilt även i rumstemperatur under mycket lång tid (mer än 15 år). Detta innebär att prover som eventuellt kan bli försenade under posttransport eller hamna på villovägar fortfarande ger säkra analyssvar. Kort med provmaterial är dessutom smittsäkert för den personal som ska hantera dem. I en studie undersökte vi prov tagna i djungelbyar i Laos, och trots att de legat i tropisk temperatur med hög fuktighet under lång tid, fungerade HPV-testet perfekt. Provtagningskortet gör också att det blir enkelt och billigt med biobankning av kliniska prover.

REPETERAT SJÄLVPROV

För att förbättra sensitivitet i screeningen använder vi oss av repeterat självprov och HPV-test, för att hitta kvinnor med allvarliga cellförändringar. Genom en stor randomiserad klinisk studie i Uppsala kunde vi visa att med repeterat självprov och HPV-test kunde vi identifiera dubbelt så många kvinnor med allvarliga cellförändringar i jämförelse med den kliniska rutin som då användes i Uppsala, vilken byggde på kallelse till barnmorska, cellprov och cytologi som primärtest och HPV som reflextest. Skillnaden mellan dessa två strategier hade troligen varit något mindre om vi hade kunnat jämföra med den idag rekommenderade strategin, det vill säga HPV-test som primärtest och cytologi som reflextest.

Vår strategi med HPVir var också betydligt snabbare från kallelse till diagnos, vilket minskar risken för kvinnan att utveckla allvarliga cellförändringar eller cancer i väntan på sitt provsvar. Användningen av repeterat HPV-test, som ger hög sensitivitet, gör att fler kvinnor med allvarlig diagnos (CIN2+ eller HSIL) identifieras, och enligt vårdprogrammet bör dessa erbjudas behandling eller vara under observation. Det pågår flera projekt för att utveckla ett uppföljande test för att

”För att självprovtagning för HPV-test skall kunna erbjudas som ett likvärdigt alternativ till provtagning av vårdpersonal måste både provtagningsmaterial och HPV-test valideras kliniskt, som ett sammanhängande koncept.



Figur 3. När under menscykeln är ett självprov informativt för HPV-test? För att svara på detta gjorde vi en studie (ref 3) där ett antal kvinnor tog ett självprov varje dag under en månad. I bilden visas resultaten för en av dessa kvinnor, med mängden av olika HPV-typer på y-axeln under de enskilda dagarna (x-axeln). I detta fall var kvinnan infekterad med ett antal olika HPV-typer och infektionen kunde detekteras alla dagarna. Studien visade att testet gav samma svar oavsett vilken dag i menscykeln kvinnan tog provet, och att självprovtagning därför inte är beroende av vilken dag provet tas.

skilja de kvinnor med CIN2+ eller HSIL som spontant skulle kunna läka ut sina cellförändringar från de som har hög risk att utveckla cancer. Ett sådant test skulle bidra till att minska överbehandlingen, och de gynekologiska klinikerna skulle kunna fokusera uppföljningen på de kvinnor som löper den största risken.

Den ökande medellivslängden gör att det finns en stor grupp kvinnor som inte har deltagit i screening under ett antal år och åtnjutit det skydd som deltagande i screening erbjuder. HPVirkonceptet har validerats och fungerar bra för självprovtagning och HPV-test för kvinnor upp till 80 års ålder. Resultaten visar att kvinnor i alla åldrar enkelt och tillförlitligt kan ta ett självprov för HPV-test. Prevalensen av högrisk HPV bland äldre kvinnor (cirka fyra procent i våra studier) är något lägre än bland kvinnor som idag ingår i screeningen (fem–sex procent i våra studier), men dessa kvinnor är precis som den yngre gruppen i riskzonen att utveckla allvarliga cellförändringar som kan leda till cancer. Det måste ju betraktas som självklart att även denna åldersgrupp skall erbjudas en effektiv screening, när det nu finns utprovade och kostnadseffektiva metoder.

GER STORA BESPARINGAR

Huvudorsaken till att använda självprovtagning är att det ger högre deltagande i screeningen, och därmed en mer effektiv cancerprevention. Men självprovtagning kan också innebära stora besparingar för samhället och individen. Våra hälsoekonomiska studier har visar att en screening som bygger på självprovtagning och repeterat HPV-test kan medföra besparingar med upp till 50 procent för vården. För Sverige som helhet, där screening uppskattas kosta cirka 500 mkr per år, innebär det ansenliga besparingar. Och till detta kommer besparingar för kvinnan som inte behöver ta ledigt från jobbet eller bekosta en resa till vårdcentral. Det finns således både ekonomiska och kliniska argument för att självprovtagning borde erbjudas och införas för de kvinnor som så önskar. Det senaste året har självprovtagning börjat användas i flera länder. I flera regioner i Sverige pågår storskaliga försök med självprovtagning. Socialstyrelsen utfärdade våren 2020 tillfälliga rekommendationer som ger regionerna möjlighet att erbjuda självprovtagning med anledning av covid 19-pandemin. För närvarande pågår en översyn av rekommendationerna och givet det starka vetenskapliga stödet för att självprovtagning är tillförlitligt, så är det hög tid att Socialstyrelsen förordar denna möjlighet.

Det dock viktigt att de koncept för självprovtagning som skall tas i bruk har genomgått omfattande klinisk validering. För att självprovtagning skall ge tillförlitliga resultat måste hela kedjan, från provtagningsmaterial till HPV-test ha genomgått en validering tillsammans. Att bara, som vissa regioner har gjort, använda en provtagare utvecklad för andra ändamål och kombinera det med ett HPV-test optimerat för cellprover från cervix, gör att det inte går att garantera screeningens kvalitet. Metastudier av självprovtagning pekar just på att olika provtagningsmetoder har olika

sensitivitet, och att det efterföljande HPV-testet måste ha tillräcklig känslighet för att kompensera för eventuella skillnader i provtagningen.

En ytterligare förändring av den nuvarande screeningen vore att erbjuda även yngre kvinnor (23–30 år) HPV-test istället för cytologi. HPV-prevalensen i denna åldersgrupp är högre och infektionsmönstret mer dynamiskt än i äldre ålder. Många läker ut en infektion men blir ånyo infekterade, men med repeterad HPV-test skulle man effektivt kunna ringa in de unga kvinnor som inte spontant läker ut sina infektioner och fokusera uppföljningen därefter.

Det andra åtgärden för att kunna utrota livmoderhalscancer är att vaccinationsprogrammet fortsätter, så att framtida generationer får ett fullgott skydd. De nuvarande vaccinerna är profylaktiska och täcker huvuddelen av de cancer-associerade HPV-typerna, men det pågår satsningar för att vaccinera om de flickor som fick den första generationen av HPV-vaccin, som hade en mer begränsad täckning av HPV-typer, och även erbjuda kvinnor i samma ålder som inte fick något vaccin en möjlighet.

Sammantaget finns det anledning att vara optimistisk och tro att livmoderhalscancer går att utrota. Det gäller i första hand i västvärlden, eftersom det i många delar av världen saknas screening och vaccinationsprogrammen har ännu inte samma omfattning. Men givet att utvecklingen fortsätter, kommer denna börda för kvinnohälsan även på global nivå att kunna utraderas.

REFERENSER

1. Use of FTA card for dry collection, transportation and storage of cervical cell specimen to detect high-risk HPV. Gustavsson I, Lindell M, Wilander E, Strand A, Gyllensten U. J Clin Virol. 2009 Oct;46(2):112-6. doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.021.

2. Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. Gustavsson I, Sanner K, Lindell M, Strand A, Olovsson M, Wikström I, Wilander E, Gyllensten U. J Clin Virol. 2011 Aug;51(4):255-8. doi: 10.1016/j.jcv.2011.05.006.

3. Daily self-sampling for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing. Sanner K, Wikström I, Gustavsson I, Wilander E, Lindberg JH, Gyllensten U, Olovsson M. J Clin Virol. 2015 Dec;73:1-7. doi: 10.1016/j.jcv.2015.09.016)

4. Detection of human papillomavirus among women in Laos: feasibility of using filter paper card and prevalence of high-risk types. Phongsavan K, Gustavsson I, Marions L, Phengsavanh A, Wahlström R, Gyllensten U.Int J Gynecol Cancer. 2012 Oct;22(8):1398-406.

5. Short-time repeat high-risk HPV testing by self-sampling for screening of cervical cancer. Gyllensten U, Sanner K, Gustavsson I, Lindell M, Wikström I, Wilander E. Br J Cancer. 2011 Aug 23;105(5):694-7. doi: 10.1038/bjc.2011.277).

ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE[1]

*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.[1]

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserad cytostatika.

Overall population: median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50–0.76], *P*<0.0001).
HRd population: median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31–0.59], *P*<0.0001).
PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.[1]

Abbreviations
CI, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRd**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival.

References
1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé juli 2021, fass.se.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2021 GSK group of companies or its licensor.
PM-SE-NRP-JRNA-210002, 20210914

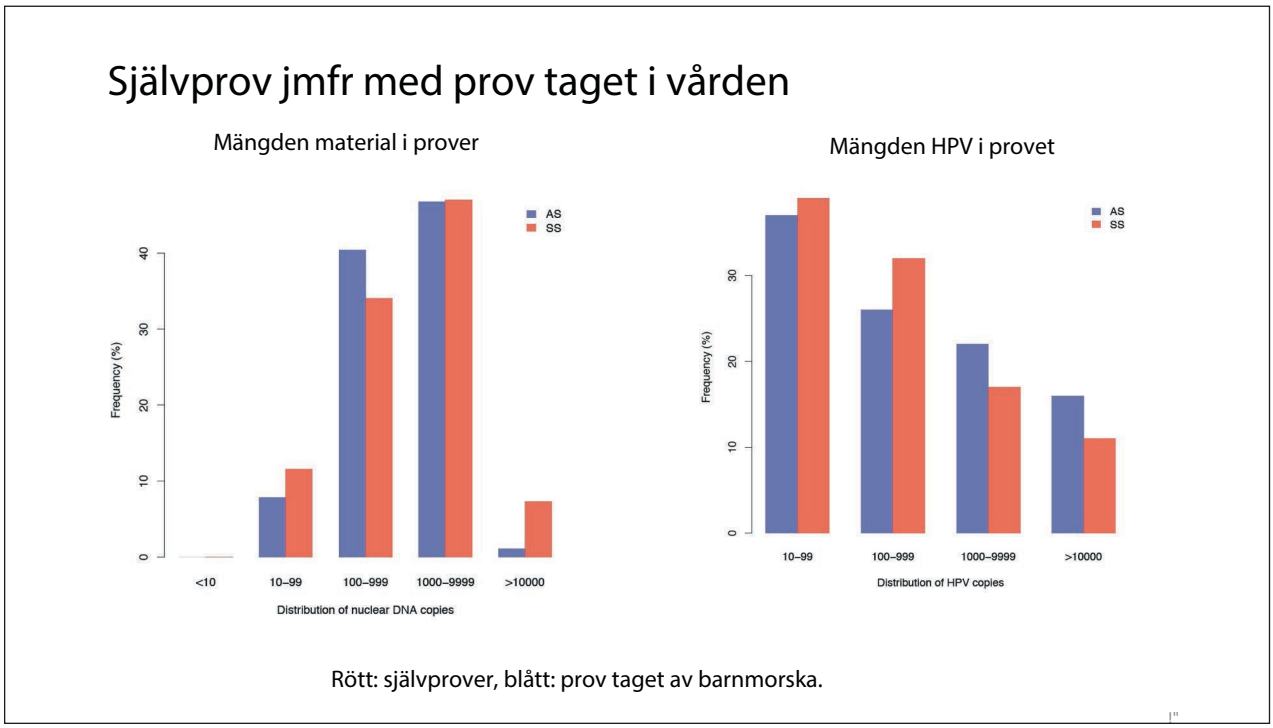
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Zejula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02 Övriga antineoplastiska medel
Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.
Dosering: Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.
Varningar och försiktighet: Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2021-07-23. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com



Figur 4. Jämförelse mellan självprovtagning (SS) och provtagning i vården (av barnmorska eller läkare) (AS) för HPV-test.Resultat av randomiserad studie med avseende på hur mycket material som finns i provet (vänstra histogrammet) och mängden HPV (högra histogrammet). Ingen skillnad kunde uppvisas mellan de olika typerna av provtagning när det gäller vare sig mängden provmaterial eller i påvisbarheten av HPV (ref 7).

6. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than twofold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. I Gustavsson, R Aarnio, M Berggrund, J Hedlund-Lindberg, A-S Strand, K Sanner,, I Wikström, S Enroth, M Olovsson and U Gyllensten. British Journal of Cancer, 2018, 1–9 | doi: 10.1038/bjc.2017.485

7. Randomised study of HPV prevalence and detection of CIN2+ in vaginal self-sampling compared to cervical specimens collected by medical personnel. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Sanner K, Wikström I, Enroth S, Olovsson M, GyllenstenU. Int J Cancer. 2019 Jan 1;144(1):89-97. doi: 10.1002/ijc.31637. Epub 2018 Oct 29.

8. Comparison of vaginal self-sampling and cervical sampling by medical professionals for the detection of HPV and CIN2+: A randomized study, Riina Aarnio, Isabella Isacson, Karin Sanner,Inger Gustavsson, Ulf Gyllensten, Matts Olovsson. Int. J. Cancer. 2021;1–9. DOI: 10.1002/ijc.33482

9. Cervical dysplasia in elderly women performing repeated self-sampling for HPV testing. Lindström AK, Hermansson RS, Gustavsson I, Hedlund Lindberg J, Gyllensten U, Olovsson M. PLoS One. 2018 Dec 5;13(12):e0207714. doi: 10.1371/journal.pone.0207714. eCollection 2018.

10. Projected cost-effectiveness of repeat high-risk human papillomavirus testing using self-collected vaginal samples in the Swedish cervical cancer screening program. Östensson E, Hellström AC, Hellman K, Gustavsson I, Gyllensten U, Wilander E, Zethraeus N, Andersson S. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jul;92(7):830-40. doi: 10.1111/aogs.12143. Epub 2013 Apr 22.

11. Cost-effectiveness analysis of repeated self-sampling for HPV testing in primary cervical screening: a randomized study. Riina Aarnio, Ellinor Östensson, Matts Olovsson, Inger Gustavsson, Ulf Gyllensten. BMC Cancer; 2020; 20:645. https://doi.org/10.1186/s12885-020-07085-9.

12. Real-time PCR-based system for simultaneous quantification of human papillomavirus types associated with high risk of cervical cancer. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. J Clin Microbiol. 2003 Jul;41(7):3221-8.

13. Comparison between the Hybrid Capture 2 and the hpVIR real-time PCR for detection of human papillomavirus in women with ASCUS or low grade dysplasia. Gustavsson I, Juko-Pecirep I, Backlund I, Wilander E, Gyllensten U. J Clin Virol. 2009 Jun;45(2):85-9. doi: 10.1016/j.jcv.2009.04.012. Epub 2009 May 17.

14. Clinical validation of the HPVIR high-risk HPV test on cervical samples according to the international guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical cancer screening. Gustavsson I, Aarnio R, Myrnäs M, Hedlund-Lindberg J, Taku O, Meiring T, Wikström I, Enroth S, Williamson AL, Olovsson M, Gyllensten U. Virol J. 2019 Aug 22;16(1):107. doi: 10.1186/s12985-019-1216-7.

15. Acceptability of self- collection for human papillomavirus detection in the Eastern Cape, South Africa. Ongeziwe Taku, Tracy L. Meiring, Inger Gustavsson, Keletso Phohlo, Mirta Garcia- Jardon, Zizipho Z. A. Mbulawa, Charles B. Businge, Ulf Gyllensten, Anna-Lise Willamsson. PLoS ONE 2020; 15(11): e0241781. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0241781

INGER GUSTAVSSON, FORSKNINGSINGENJÖR OCH ANSVARIG FÖR HPV-LAB VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, INGER.GUSTAVSSON@IGP.UU.SE

ULF GYLLENSTEN, PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ULF.GYLLENSTEN@IGP.UU.SE