

Bóluefni við leghálskrabbameini – kostir og gallar



Jón Svararsson/MOTIV mynd

Kristján Sigurðsson, yfirlæknir á Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands.

Fyrr 43 árum, árið 1964, hófst leghálskrabbameinsleit með frumustroki hér á landi og síðan hefur mikið vatn runnið til sjávar. Nú er vitað að svokölluð HPV-veira (Human Papilloma Virus) er nauðsynlegur þáttur en ekki nægjanlegur til þess að orsaka leghálskrabbamein. Greindir hafa verið yfir 150 stofnar af veirunni en um 40 þeirra tengjast kynfærunum.

Talið er að meira en 40-50% kvenna smitist af HPV fyrir 25 ára aldur. Öflugt leitarkerfi Krabbameinsfélagsins hefur lækkað bæði nýgengi leghálskrabbameins og dánartíðni síðustu áratugi. Fyrir um einu ári var fyrsta bóluefnið Gardasil® frá Merck gegn fjórum undirstofnum HPV-veirunnar sett á markað og fyrir fáum vikum kom GlaxoSmithKline fram með bólu-

efnið Cervarix® gegn tveimur undirstofnum veirunnar. Kristján Sigurðsson, yfirlæknir á Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands, ræddi í viðtali við Lyfjatíðindi um HPV-veiruna, forstigsbreytingar, leghálskrabbamein, kosti og galla bæði leitarkerfisins og bóluefnanna sem og nauðsyn þess að fylgjast vel með nýjungum á þessu sviði.

Hver eru tengsl leghálskrabbameins og HPV-veirunnar? Hvenær uppgötvuðust þessi tengsl og hvað er langt síðan farið var að vinna að bóluæfni gegn veirunni?

„Tengsl leghálskrabbameins og HPV-veirunnar eru alveg á hreinu. Það er talið að HPV-veiran sé nauðsynleg en ekki nægjanlegur orsakavaldur leghálskrabbameins. Það þýðir einfaldlega að jafnvel þótt kona sýkist af HPV-veirunni þá þarf hún ekki að fá leghálskrabbamein, það þarf að auki aðra samverkandi þætti eins og t.d. aðrar sýkingar. Jafnvel samfarir geta leitt til þess að rof verður í slímhúðinni í leggöngunum sem leiðir til að veiran kemst þar inn í grunnfrumulag

HPV-smit er einkennalaust og því er ekkert sem getur varað konur við frumubreytingum eða krabbameini á byrjunarstigi (hulinstigi) í leghálsi. Þess vegna er hin markvissa hópleit Leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins svo mikilvæg.

(basal þekjulag) yfirhúðarinnar. Hún þroskast þar í frymi frumnanna, kemst inn í kjarna þeirra og tengist erfðaefninu (litningana) sem leiðir til brenglunar á litningunum. Í þessu ferli verða fyrstu greinanlegu breytingarnar í frymi frumnanna og nefnast þær koilocytosis, sem er bjartur vel afmarkaður baugur í frymi þeirra frumna sem sýktar eru. Síðan þróast mismunandi stig forstigsbreytinga, frá dysplasiu I sem eru vægar forstigsbreytingar, síðan dysplasiu II sem eru meðalsterkar forstigsbreytingar, dysplasiu III sem eru sterkar forstigsbreytingar og loks setkrabbamein (carcinoma in situ) sem getur þróast í ífarandi leghálskrabbameini,“ segir Kristján.

Hver er þróunarferill og meðferð forstigsbreytinga?

Hvað varðar þróunarferil HPV sýkinga og forstigsbreytinga þá segir Kristján að áætlað sé að um 80% allra kvenna smitist einhvern tíma á sínu lífskeiði af HPV. „Ónæmiskerfi kvennanna eyðir langflestum þessara sýkinga og það er því aðeins lítill hluti sýkinganna er leiðir til eiginlegra forstigsbreytinga. Talið er að þó konan fái slíka forstigsbreytingu muni allt að 70% vægra breytinga hverfa aftur af sjálfu sér og allt að 40%-50% sterkra breytinga einnig. Það er því á endanum aðeins lítill hluti sýktra kvenna sem myndar krabbamein. Reynsla okkar sýnir að best er að fylgjast með vægu breytingunum með nýju frumustroki sem tekið er að sex mánuðum liðnum. Ef konan hefur sterka forstigsbreytingu eða endurtekna væga breytingu fer hún í leghálsspeglun með vefjasýnatöku. Ef vefjasýni staðfesta sterkar forstigsbreytingar þá er gerður keiluskurður þar sem neðsti hluti leghálsins er fjarlægður. Þessi aðgerð er gerð í svæfingu sem dagdeildaraðgerð og konan er aðeins fáa daga frá vinnu.“

Tengslin uppgötvuð

Það var árið 1983 sem þýski vísindamaðurinn Harald zur Hausen sýndi fram á að HPV-16 veiran veldur forstigsbreytingum og krabbameini í leghálsi. En Kristján segir að HPV-veiran sé margbrotin þó hún sé ekki margflókin að byggingu „Uppbygging veirunnar sjálfar er í sjálfu sér ekki svo flókin en það að hún hefur svo marga undirstofna gerir málin snúin. Undirstofnarnir eru yfir 150. Þessir stofnar finnast víðs vegar í líkamanum en í kynfærunum eru stofnarnir um 40. Þessir skiptast svo niður í lág-áhættustofna og há-áhættustofna með tilliti til krabbameinsáhættu. Í þeim flokki sem teljast til há-áhættustofna eru um 15 undirstofnar sem beinlínis tengjast krabbameini í leghálsi og af þeim eru HPV-16 og HPV-18 algengastir. Það er ekki bara leghálskrabbamein sem tengist þessum tveimur stofnum heldur einnig krabbamein í burðarbörmum, leggöngum, endaparmi, munnholi og hálsi. Þeir hafa líka tengst krabbameini í getnaðarlim á körlum. Þannig að þessi veira kemur víða við.“

Kristján segir að tveir af lág-áhættustofnunum, HPV-6 og HPV-11, valdi um 90% af kynfæravörtum (condylomata). „Þessir góðkynja stofnar geta einnig valdið vörtusjúkdómi í öndunarvegi hjá nýfæddum og ungum börnum en það er afar sjaldgæfur sjúkdómur.“

En hverjar eru smitleiðirnar? Hvernig berst veiran á milli fólks?

„Smitleiðirnar eru í 99% með samförum en það er ekki hægt útloka aðrar smitleiðir,“ segir Kristján. „Hvað varðar börn þá er ekki alltaf hægt að ganga að því vísu að börn sem eru smituð af veirunni hafi orðið fyrir kynferðislegri misnotkun, veiran virðist geta smitast á annan hátt og þá með beinni snertingu á milli fólks. En þegar um er að ræða leghálskrabbamein er í yfirgnæfandi meirihluta um kynsmit að ræða. Veiran kemst þá eins og ég sagði áðan í gegnum rof á slímhúðinni, sem er oftast á þeim hluta leghálsins þar sem flöguþekja og kirtilþekja mætast, oftast kallaður skiptireitur. Á því svæði eru frumskipti hvað tíðust og það er sá staður sem er hvað viðkvæmastur fyrir þessari veiru, en veiran kemst þar auðveldlega inn í grunnfrumulag yfirhúðarinnar.“

HPV-smit er einkennalaust og því er ekkert sem getur varað konur við frumubreytingum eða krabbameini á byrjunarstigi (hulinstigi) í leghálsi. „Þess vegna er hin markvissa hópleit Leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins svo mikilvæg. Ef kona hefur aldrei verið við karlmann kennd þá eru óverulegar líkur á því að hún greinist með forstigsbreytingar. Ég get hins vegar ekki fullyrt um að HPV-veiran smitist ekki á annan hátt en þær smitleiðir eru afar ólíklegar og þá óverulegar.“

Aukning á forstigsbreytingum hjá yngri konum

Kristján segir að hlutfall yngri kvenna sem greinast með forstigsbreytingar fari sífellt hækkandi. „Tíðni forstigsbreytinga hjá konum sem mæta í hópleitina hefur farið stöðugt vaxandi eftir 1980. Tíðnin hefur hækkað marktækt bæði í aldursþópnum 20-24 ára og 25-29 ára. Í reynd hefur frá sama tíma einnig orðið aukning á ífarandi leghálskrabbameini hjá konum

Við höfum náð mjög góðum árangri sem kemur fram í um 83% lækkun í dánartíðni sjúkdómsins.

Um 76% þeirra sem greindust með leghálskrabbamein á síðastliðnum 5 árum voru á fyrsta stigi (sjúkdómurinn takmarkaður við leghálsinn) og 60% þeirra voru á hulinstigi sjúkdóms, þar sem unnt er að beita keiluskurði einum og sér.

undir 35 ára. Sem betur fer greinast flest þessara krabbameina á byrjunarstigi eða svonefndu hulinstigi en þar dugar keiluskurður sem meðferð ein og sér, og getum við þakkað það öflugni eftirlitskerfi Leitarstöðvarinnar að konurnar greinast þetta fljótt.

Yfirlæknirinn segir engan vafa leika á því að þessi hækkandi tíðni forstigsbreytinga og ífarandi leghálskrabbameins sé vegna aukinnar tíðni HPV-sýkinga sem aftur tengjast breyttum lífsstíl. „Það sem ég á við með breyttum lífsstíl er frjársari kynlífshegðan og reykingar, líka aukning í kynsjúkdómum, klamydíusmiti og öðrum smitsjúkdómum sem auðvelda aðkomu veirunnar að frumum í grunnþekju leghálsslímhúðinnar. Í faraldsfræði þurfa orsakavaldar að uppfylla ákveðin skilyrði áður en unnt er að segja að þeir séu réttnefndir orsakavaldar og HPV-veiran uppfyllir flest ef ekki öll þessara skilyrða. Hún er sem sagt nauðsynlegur en ekki nægjanlegur þáttur í orsaka-keðjunni eins og ég hef áður sagt.“

Gæti þetta þá fallið undir lífsstílsjúkdóm?

„Já, það má segja það en það þarf tvo til. Karlmenn sýkjast af HPV-veirunni líka og það hefur sýnt sig að veiran berst með karlmanni yfir til konu.“

En hvað gerist þegar kona verður fyrir smiti, hver er þróunarferill veirunnar og hvað verður síðan um veiruna?

„Hún fer inn í grunnþekjuna eins og áður segir, sest þar að og getur síðan á löngum tíma valdið forstigsbreytingum. Menn hafa talað um að leghálskrabbamein þróist á 10-15 árum. Það getur svo sem vel verið að í flestum tilfellum sé þróunarferillinn mjög langur. En við höfum séð í gögnum Leitarstöðvar að forstigsbreytingar og hulinstig leghálskrabbameina hafa þróast á miklum mun styttri tíma eða allt að þremur árum eftir síðustu eðlilegu skoðun. Það eru því engin 10-15 ár sem þarf til í þeim tilfellum.“

Er hægt að rannsaka hvað þessi þróunarferill er langur og ef svo er hvaða þýðingu hefur það fyrir leitarstarfið?

„Við höfum kannað efnivið Leitarstöðvar sem hefur að geyma öll frumu- og vefjasvör frá upphafi leitar 1964. Þessi gögn sýna að leit þarf að byrja við tvítugt með mætingu á 2-3 ára millibili. Millibilið má þó lengja í 4 ár eftir 35-40 ára aldur ef konan hefur ekki sögu um frumubreytingar fyrir þann aldur. Við höfum jafnframt kannað dreifingu mismunandi HPV-stofna í sterkum forstigsbreytingum og krabbameinum. Það þarf þó einnig að kanna útbreiðslu þessara tegunda í vægum forstigsbreytingum og hjá konum með eðlileg frumustrok og jafnframt breytingar á lífsstíl kvenna svo unnt sé að skilja betur forsendur þeirrar aukningar sem hefur orðið í tíðni forstigsbreytinga og krabbameina meðal yngri kvenna. Þessar rannsóknir eru einnig nauðsynlegar til að gera sér grein fyrir áhrifum HPV-bóluefna á tíðni sjúkdómsins og framtíðarskipan krabbameinsleitarinnar.“

Bóluefni við leghálskrabbameini

Bóluefnin sem hingað til hafa verið framleidd eru byggð á grunni „veirulíkra próteina“ sem innihalda ekki erfðaeftirveirunnar en eru framleidd úr próteinum í hjúp (capsula) sem umlykur erfðaeftirveirunnar. Veirulíku próteinin sem kallast VLP (virus like particle) geta ekki

valdið sýkingu en geta örvað ónæmiskerfi líkamans eins og hinar „raunverulegu“ veirur.

Gardasil® frá Merck og Cervarix® frá GlaxoSmithKline eru þau bóluefni sem hafa fengið markaðsleyfi hjá Evrópu-sambandinu og gildir markaðsleyfið fyrir öll aðildarlönd sambandsins í Evrópu og hins Evrópska efnahagssvæðis, þ.m.t. Ísland. Þessi bóluefni beinast bæði gegn HPV 16/18 sem valda leghálskrabbameini og Gardasil® beinist að auki gegn HPV 6 og 11 sem orsaka um 90% af kynfæra-vörtum eins og fyrr segir. Cervarix® inniheldur nýjan ónæmisvaka, AS04 og segir framleiðandinn að AS04 sé öflugri en sá hefðbundni ónæmisvaki sem Gardasil inniheldur. Að sögn Kristjáns er of fljótt að segja nokkuð um hvort ónæmissvör AS04 hafi lengri verkun en sú hefðbundna. Bæði bóluefnin eru hugsuð sem viðbót við þá skipulögðu krabbameinsleit sem fólk þekkir.

Kristján segir bóluefni gegn HPV 16/18 stofnum veirunnar vissulega gleðiefni og muni þau að öllum líkindum lækka verulega tíðni sjúkdómsins af völdum þeirra tveggja stofna sem í þeim eru. „Samkvæmt íslenskum rannsóknum ættu bóluefnin að geta lækkað nýgengi leghálskrabbameins um 60% vegna þess að þessir stofnar finnast í um 60% leghálskrabbameina hér á landi en þeir finnast eingöngu í 40% sterkra forstigsbreytinga, og þar eru aðrir HPV-stofnar algengari. Maður veit auðvitað ekki hvort hinir stofnarnir taka yfir það tómarúm sem myndast þegar búið er að slá út tvo sterkustu stofnana HPV 16/18. Þegar búið er að bólusetja gegn HPV 16/18 þá stendur eftir hópur kvenna, eða um 40% leghálskrabbameina, þar sem bóluefnið dugar ekki. Það er nokkuð alvarleg staða ef bólusettar konur telja sig vera komnar í einhvern hóp öruggra kvenna sem fái ekki leghálskrabbamein vegna þess að þær hafa verið bólusettar. Það er falskt öryggi. Ef slíkt gerist þá er betur heima setið en af staði farið og því er mjög mikilvægt að upplýsa þær stúlkur sem fá bólusetningu um takmarkanir þessa bóluefnis,“ segir Kristján. „Það er einnig annað sem við þurfum að fylgjast mjög vel með og það er hvaða áhrif það hefur að slá út ákveðna stofna og þá hvort

einhverjir aðrir stofnar nái fótfestu í þeirra stað, eins og t.d. hefur gerst með sýklalyfin og bakteríurnar. Gætu komið upp einhverjir nýir stofnar sem eru ónæmir gegn bóluefninu? Langtíma eftirlit er því nauðsynlegt til að kanna gildi slíkra spurninga.“

En hver verður þróun HPV- bóluefnis þegar til framtíðar litið?

„Í bóluefninu eru veirulík prótein sem hvetja til myndunar mótefna sem aftur útrýma veirunni. Þar sem illkynja undirstofnar HPV-veirunnar eru að minnsta kosti 15 þá þyrfti að setja veirulíkt prótein af öllum þessum stofnum í eitt og sama bóluefni og það getur verið tæknilega erfitt að framleiða slíkt bóluefni. Í byrjun hafa því báðir framleiðendur bóluefnanna valið að framleiða bóluefni úr tveim algengustu stofnunum, blanda þá í ónæmisvaka sem orsaka bólguviðbrögð í undirhúðinni þegar bóluefnisupplausninni er sprautað inn í líkamann og bólgan gangsetur síðan ofnæmiskerfi líkamans. Það er þó enginn vafi í mínum huga að innan fárra ára

verði komin ný og öflugri bóluefni sem duga gegn fleiri undirstofnum veirunnar.“

Vill innleiða nýjungar í leitinni

Kristján segir að Leitarstöðin sé vissulega með frábæra leit í dag. „Við höfum náð mjög góðum árangri sem kemur fram í um 83% lækun í dánartíðni sjúkdómsins. Um 76% þeirra sem greindust með leghálskrabbamein á síðastliðnum 5 árum voru á fyrsta stigi (sjúkdómurinn takmarkaður við leghálsinn) og 60% þeirra voru á hulinstigi sjúkdóms, þar sem unnt er að beita keiluskurði einum og sér. Það er því almenn skoðun vísindamanna að núverandi bóluefni koma ekki í stað hinnar hefðbundnu leitar. Bóluefnin muni þó minnka jákvætt spágildi frumustroksins sem leiðir til þess að efla þarf leitina með nýjum greiningaraðferðum sem óneitanlega kosta peninga.“

Meðal þessara nýjunga eru vökvapróf (liquid-based frumupróf) þar sem frumustrok frá leghálsi er sett í vökva í stað þess að strjúka því strax á gler. „Þessi

aðferð er sögð fækka ófullnægjandi frumustrokkum og gerir að auki mögulegt að mæla HPV-veirur í vökvanum. HPV-greiningarpróf eru nú einnig aðgengileg og meðal þeirra er t.d. HCII (Hybrid Capture II) prófið en með því má á auðveldan hátt greina hvort 13 algengustu há-áhættuveiru stofnarnir finnist í leghálsstroki eða í frumustroksvökvanum. Þetta próf mun aðallega nýtast yngri konum með endurteknar vægar forstigsbreytingar, við eftirlit eftir keiluskurð eða hjá konum eftir 35 ára aldur til að greina rétt þær konur sem á þeim aldri eru með há-áhættu HPV stofna og þurfa því á þéttara eftirliti að halda þrátt fyrir fyrri sögu um eðlileg frumustrok. Tillögur um að taka upp vökvapróf og HPV greiningarpróf við leghálskrabbameinsleit hér á landi voru lagðar fyrir heilbrigðisráðuneytið fyrir fimm árum en fengu þá ekki meðbyr samninganefndar ráðuneytis og Tryggingastofnunar og verða því teknar til nýrrar skoðunar við endurnýjun leitar-samnings á komandi ári.“

Texti: Unnur H. Jóbansdóttir

Kristján Sigurðsson

Cand. med. frá HÍ 1972. Hann stundaði sérnáam í kvensjúkdómum og fæðingarhjálp í Svíþjóð og lauk doktorsprófi í krabbameinslækningum frá Háskólanum í Lundi 1982 og doktorsprófi í lýðheilbrigðisfræðum frá norræna Heilbrigðisháskólanum í Gautaborg 1999. Kristján öðlaðist sérfræðiréttindi í heilbrigðisstjórnun á Íslandi árið 2000.

Kristján vann sérfræðistörf á Kvennadeild Landspítalans 1982-1985, var yfirlæknir illkynja kvensjúkdóma á Kvennadeild Landspítala 1986-2000 og sviðsstjóri lækninga á kvenlækningasviði Landspítala 1995 og 1997-1999.

Frá 1982 hefur hann starfað sem yfirlæknir Leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins og sviðsstjóri leitarviðs Krabbameinsfélagsins frá 1987. Kristján hefur sinnt ýmsum stjórnarstörfum ásamt kennslu við HÍ og var meðal annars meðlimur í stjórnarnefnd FUTURE 2 HPV-bólusetningar rannsóknar frá 2002-2007.

Kristján er höfundur og meðhöfundur yfir 100 ritverka er tengjast sérgreinum hans og hlaut nafnbótina klínískur prófessor við læknaeild Háskóla Íslands á árinu 2007.