

HPV bólusetning og leghálskrabbameinsleit á Íslandi



**Kristján
Sigurðsson**

kristjan@krabb.is

Kristján Sigurðsson
er yfirlæknir Leitarstöðvar
Krabbameinsfélagsins

Leghálskrabbamein er á heimsvísu annað algengasta krabbamein í konum með um 500.000 ný tilfelli á ári og um 275.000 konur deyja árlega úr sjúkdómnum (1). Fjögur af hverjum fimm tilfellum greinast í þróunarlöndunum þar sem nýgengi sjúkdómsins getur farið yfir 40 tilfelli á 100.000 konur. Á Norðurlöndum er nýgengið nú um og undir 9 á 100.000 konur og hefur nýgengið fallið um 50-72% og dánartíðnin um 63-83% eftir upphaf skipulegrar leghálskrabbameinsleitar 1962-1964 í Danmörku, Finnlandi, Íslandi, Svíþjóð og 1995 í Noregi (2).

Leghálskrabbamein hefur lengi verið tengt lífsstíl og kynhegðan og hafa þar verið nefndir til þættir svo sem aldur við fyrstu samfarir, fjöldi rekkjunauta, kynsjúkdómar, reykingar og getnaðarvarnarpillan. Á seinni hluta síðustu aldar kom í ljós að allir þessir áhættuþættir tengjast HPV (Human Papilloma Virus) smiti. Faraldsfræðilegar rannsóknir staðfesta að þessi veira er nauðsynlegur en ekki nægjanlegur orsakavaldur sjúkdómsins (3). Þetta merkir að kona fær ekki leghálskrabbamein nema hún smitist af HPV veiru en að auki þurfa fyrrnefndir og aðrir óþekktir áhættuþættir að vera til staðar ef veiran á að leiða til krabbameins. Veiran þarf að komast í gegnum slímhúðarrof að frumum í grunnlagi flöguþekjunnar þar sem hún kemst inn í frymi frumnanna og illkynja erfðaefni hennar (E6/E7) tengjast pRb og p53 viðtöku í litningum frumnanna og trufla þannig eðlilegan frumuvöxt og frumudauða.

Fyrsta breytingin sem þessar veirur valda í sýktri frumu nefnist koilocytosis sem er bjartur baugur (halo) í frymi þeirra fruma er veiran hefur tekið bólfestu í. Þegar veiran hefur náð festu í kjarna frumanna koma fram eiginlegar forstigsbreytingar í vefjasýnum er nefnast CIN (cervical intraepithelial neoplasia) af gráðu 1 til 3 allt eftir alvarleika þessara breytinga. Breyting af gráðu 1 leiðir til eftirlits með endurteknum frumustrofum en gráða 2-3 leiðir til keiluskurðar þar sem sá hluti leghálsins, þar sem flöguþekja og kirtillþekja mætast, er fjarlægður. Þessi aðgerð er gerð sem dagdeildaraðgerð og hefur ekki áhrif á frjósemi konunnar en rannsóknir sýna að aðgerðin getur leitt til aukningar á tíðni fyrirburafæðinga.

Rannsóknir hafa sýnt að tíðni HPV sýkinga er hæst meðal yngri kvenna og er talið að allt að 40%

kvenna um tvítugt séu með greinanlegt smit og að allt að 80% kvenna smitist einhvern tíma á sínu lífsskeiði. Flestar konur vinna þó bug á þessu smiti án þess að forstigsbreyting þróist og stór hluti eiginlegra forstigsbreytinga hverfur einnig án þess að þróast í leghálskrabbamein. Þetta staðfestir að ónæmiskerfi konunnar getur eytt veirunni og er sú vitneskja undirstaða þróunarvinnu með bóluefni gegn HPV.

HPV er fjölbreytt veira með meira en 100 undirstofna, um 40 þeirra eru kynfærastofnar og 15 tengjast þróun leghálskrabbameins (illkynja stofnar). Af góðkynja undirstofnum hafa HPV 6/11 fundist í allt að 90% kynfæravarta (condylomata) en HPV 16/18 eru algengastir illkynja undirstofna. Þróun bóluefnis hefur því beinst gegn þessum stofnum. Fasa 1-2 rannsóknir hafa staðfest að VLP (virus-like particles) bóluefni, sem byggir á eggjahvítefni (L1) úr góðkynja hjúp veirunnar, leiði til betri ónæmisvörunar en náttúruleg HPV sýking. Aukaáhrif bólusetningar eru að mestu staðbundin bólga og eymsli á stungustað. Fasa 3 rannsóknir (meðal annars með þátttöku 710 íslenskra kvenna á aldrinum 18-23 ára) hafa jafnframt staðfest nær 100% virkni gegn myndun CIN 2-3 breytinga. Nú eru á markaði tvö HPV VLP bóluefni, annað frá GSK (Cervarix®) sem beinist gegn HPV 16/18 og hitt frá Merck sem beinist gegn 6/11 og 16/18 (Gardasil®) (4, 5).

HPV 16/18 eru sagðir valda um 70% af öllu leghálskrabbameini en rannsóknir hér á landi benda til að þetta hlutfall sé lægra eða að lágmarki um 60% og um 40% í CIN 2-3 forstigsbreytingum (6). Ljóst er að virkni HPV 16/18 bóluefna er mjög góð gegn þessum undirstofnum en virkni bóluefnisins er sögð takmörkuð hvað aðra undirstofna varðar. Nýlegar rannsóknir benda þó til að HPV 16/18 bóluefnin hafi einnig vissa verkun á HPV 31 og 45 sem finnast í um 10% leghálskrabbameina. Hvað önnur krabbamein varðar er HPV að auki talinn orsakavaldur krabbameina í leggöngum (60-90%), burðarbarmi (40%), endaparmi (90%), munnholi og hálsi (3-12%) og getnaðarlimi (40%) og er HPV 16/18 að finna í um 60-95% þessara tilfella. HPV er þannig talinn tengjast um 7,7% allra krabbameina.

Hvað leghálskrabbamein varðar þá fer HPV sýkingartíðni vaxandi eftir fyrstu kynmök og

HPV vaccination and cervical cancer screening

Kristján Sigurðsson
M.D., Ph.D., DrPH.
Clinical Professor,
University of Iceland,
Medical Director, Cancer
Detection Clinic,
Icelandic Cancer Society,
Skogarhlid 8,
Reykjavik, Iceland.

fjölga með fjölda rekkjunauta. Það er ljóst að bóluefnin duga ekki þeim konum sem þegar hafa myndað forstigsbreytingar og því fer sá fjöldi kvenna sem hefur gagn af bólusetningu minnkandi með stígandi aldri. Flestar þjóðir, sem tekið hafa afstöðu til bólusetningar, hafa því ráðlagt bólusetningu fyrir kynþroskaaldur og þá helst stúlkum á aldrinum 10-12 ára. Með hliðsjón af niðurstöðu kostnaðarvirknirannsókna (7, 8) telja margir að æskilegt geti verið að bólusetja stúlkur allt að 16-18 ára aldri en slík gagnsemi hlýtur að tengjast aldri við fyrstu kynmök og fjölda rekkjunauta á þessum aldri. Óbirt rannsókn frá Leitarstöð bendir þess að skipuleg bólusetning gegn HPV 16/18 geti gagnast stúlkum undir 20 ára aldri sem hafa haft fáa rekkjunauta og eðlilegt frumustrok.

Þó bólusetning með HPV 16/18 lofi góðu er ýmsum spurningum enn ósvarað. Meðal annars er nauðsynlegt að fylgjast náið með þeim konum sem bólusettar eru bæði hvað varðar tímalengd virkninnar og hvort aðrir undirstofnar taki við af þeim sem útrýmt er. Slíkt eftirlit er ráðgert af hálfu Norrænu Krabbameinsskránnar. Hvað varðar bólusetningu drengja þá benda kostnaðarvirknirannsóknir til að slík forvarnaðgerð sé óráðleg (7, 8). Helsta vandamál HPV bólusetningar eru þó tengt áhrifum hennar á núverandi leghálskrabbameinsleit.

Frá upphafi leghálskrabbameinsleitar hefur nýgengi sjúkdómsins fallið hér á landi um 64% og dánartíðnin um 83% (9). Frá árinu 2000 hafa um 76% leghálskrabbameina greinst á stigi I (bundið leghálsi) og þar af er rúmur helmingur á hulininstigi (stig IA) þar sem keiluskurður er nægjanleg aðgerð. HPV 16/18 bólusetning ein og sér mun ekki skila sama árangri og því hvetur alþjóðaheilbrigðisstofnunin (WHO) og skildar stofnanir til áframhaldandi leghálskrabbameinsleitar. Það er ljóst að HPV 16/18 bólusetning fækkar meðalsterkum og sterkum forstigsbreytingum og jákvætt forspárgildi leitarinnar mun því minnka. Til að veða á móti slíkri þróun þarf að taka upp nýjar aðferðir, svo sem vökvásýnapróf (liquid-based

smear) og HPV greiningarpróf (HC II), sem geta á ný aukið forspárgildi leitarinnar.

Að lokum ber að undirstrika þá áhættu að bólusettar konur geta fyllst falskri öryggiskennd og hætti að mæta til leitar. Það yrði afar óheppileg þróun meðal annars vegna þeirrar staðreyndar að tíðni sjúkdómsins hefur á síðustu tveimur áratugum farið vaxandi meðal yngri kvenna (10) sem aftur tengist breyttum lífsstíl þeirra. Evrópusamtökin ECCA (European Cervical Cancer Association) hafa því hvatt aðildarlönd samtakanna til öflugri upplýsingagjafar til kvenna um orsakir leghálskrabbameins og takmarkanir HPV bólusetningar samhliða því sem samtökin hvetja til skipulegrar leghálskrabbameinsleitar www.cervicalcancerpetition.eu/

Heimildir

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24:Suppl 3:S11-S25.
2. Sigurðsson K. The Icelandic and Nordic cervical screening programmes: Trends in incidence and mortality rates through 1995. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 478-85.
3. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass G, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-64.
4. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
5. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent HPV vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
6. Sigurðsson K, Taddeo FJ, Benediksdóttir KR, Ólafsdóttir K, Sigvaldason H, Oddsson K, et al. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer; A population-based study. *Int J Cancer* 2007; 121: 268-7.
7. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 10: 1915-23.
8. Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV). Sundhedsstyrelsen. Enhed for Medicinsk Teknologivurdering Islands Brygge 67, 2300 København S. Medicinsk Teknologivurdering 2007; 9(1).
9. Sigurðsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 343-9.
10. Sigurðsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive disease. *Eur J Cancer* 2007; 43: 769-74.