

Pomen humanih virusov papiloma pri odkrivanju in preprečevanju raka materničnega vratu - kje smo danes

Marjetka Uršič Vrščaj¹, Sonja Bebar¹, Andrej Možina², Stelio Rakar²,
Iztok Takač³, Vida Stržinar¹, Aleš Vakselj¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, ²Klinični center, SPS Ginekološka klinika, Ljubljana,
³Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, SB Maribor, Slovenija

Izhodišča. S pomočjo organiziranih programov presejanja se je zmanjšala umrljivost zaradi raka materničnega vratu. Humani virusi papiloma (HPV) povzročajo predrakave spremembe in raka materničnega vratu. Številne ugotovitve kažejo, da je z vključevanjem testa HPV mogoče izboljšati uspešnost presejalnih programov. Test HPV se omenja pri presejanju, pri triažiranju bolnic z začetno patološkimi brisi materničnega vratu in po zdravljenju predrakavih sprememb. Visoka negativna napovedna vrednost dvakrat negativnega testa, testa PAP in testa HPV, naj bi na področju presejanja omogočala določene spremembe, kot so podaljševanje priporočenega rednega intervala presejanja, prilagajanje starosti ter ponovno presejanje po zdravljenju predrakavih sprememb. Test HPV je klinično pomemben pri triažiranju žensk s ponavljajočimi se atipičnimi ploščatimi celicami, pri katerih je potrebna kolposkopija. Zaradi visoke prevalece okuženosti s HPV se test HPV kaže kot omejitvev pri zelo mladih ženskah z blago diskariotičnimi celicami.

Zaključki. Ugotovitve o HPV nakazujejo možnosti za preprečevanje raka materničnega vratu na področju profilaktičnega cepljenja. V svetovnem merilu HPV 16 in 18 povzročata 70% raka materničnega vratu. V prihodnjem letu naj bi bili dostopni dve profilaktični cepivi, učinkoviti proti HPV 16 in 18.

Ključne besede: maternica, vrat, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; papiloma virus človeški; presejanje; cepljenje

Uvod

Rak materničnega vratu je v svetovnem merilu drugi najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto zaradi te bolezni v svetu zboli skoraj pol milijona žensk, približno polovica jih tudi umre. Incidenca raka materničnega vratu v razvitih državah je

pomembno nižja, zahvaljujoč presejanju s testom Papanicolau (PAP). Z izvajanjem organiziranih programov presejanja se je znižala tudi umrljivost zaradi raka materničnega vratu. S testom PAP je mogoče odkriti patološke spremembe celic v brisu materničnega vratu, nato pa s kolposkopijo ter patohistološkim pregledom odvzetega tkiva ugotoviti stopnjo predrakavih sprememb materničnega vratu oz. cervikalnih intraepitelnih neoplazij (CIN). Ženskam z normalnimi izvidi brisa materničnega vra-

tu priporočamo redne kontrolne odvzeme testa PAP, v intervalih, kot jih določajo pravila v posameznih državah. Čeprav je presejanje s citološkim brisom materničnega vratu najstarejša metoda za preprečevanje raka materničnega vratu, pa ima nekatere pomanjkljivosti. Pomanjkljivosti so lahko posledica nepravilno odvzetega brisa, pomanjkljive priprave in fiksacije brisa ter subjektivne ocene brisa. Podatki kažejo, da je zmogljivost presejanja, celo v državah z najbolje organiziranimi in najstarejšimi programi presejanja, dosegla svoj vrh. Kako izboljšati presejanje oz. še bolj uspešno zmanjšati zbolevanje zaradi raka materničnega vratu, tudi v razvitih državah, je v zadnjih letih postalo pomembno vprašanje.

Ugotovitve, da so visoko rizični humani virusi papiloma (HPV) ključni pri nastanku predrakavih sprememb materničnega vratu in raka, so bile pomembne in so vplivale na izvajanje številnih raziskav, tako na področju odkrivanja raka materničnega vratu s testom HPV kot tudi pri preprečevanju raka materničnega vratu s cepivi.^{1,2}

Epidemiološke raziskave o prevalenci HPV in klinične raziskave o okužbi z visoko rizičnimi HPV ter s tem povezanimi predrakavimi boleznimi in rakom so vodile do naslednjih zaključkov³:

- Visoko rizični HPV so prisotni pri več kot 99% raka materničnega vratu.
- Persistentna okužba z visoko rizičnimi HPV je pogoj za nastanek invazivnega raka materničnega vratu.
- Negativna napovedna vrednost testa HPV je visoka, še posebno v kombinaciji z negativnim izvidom testa PAP (>99%).
- En sam test HPV je bolj občutljiv za odkrivanje patoloških sprememb materničnega vratu kot pa en sam test PAP.
- Metoda tekočinske citologije (liquid based cytology) omogoča tudi določitev visoko rizičnih HPV.

Omenjeni podatki so postali izhodišče za preverjanje uporabnosti testa HPV:

- pri presejanju raka materničnega vratu, kot samostojni test ali v povezavi s citologijo,
- pri triažiranju žensk z začetno patološkimi brisi materničnega vratu in pri uspešnejšem odkrivanju žensk s predrakavimi spremembami in
- pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb, zaradi uspešnejšega odkrivanja še vedno prisotne ali ponovne bolezni.

Presejanje s testom HPV - samostojno ali v kombinaciji s citološkim brisom

1. Presejanje samo s testom HPV

Raziskave kažejo, da je občutljivost testa HPV zelo visoka, še posebno za odkrivanje CIN2/3. Po podatkih raziskave, v katero je bilo vključenih 8000 žensk, deležnih presejanja, so za odkrivanje CIN2/3 ugotovili 100% občutljivost, če so uporabili test HPV, 58% občutljivost s klasičnim testom PAP in 84% občutljivost s tekočinsko citologijo.⁴ Specifičnost testa HPV v primerjavi s citološkim brisom je bila manjša, predvsem pri mladih, spolno aktivnih ženskah.

Med 20. in 30. letom naj bi bilo z vsaj enim izmed visoko rizičnih HPV okuženih med 30-40% žensk⁵. Okužba s HPV spontano izzveni pri 90% žensk v 12-24 mesecih. Po 30. letu in kasneje se odstotek s HPV okuženih žensk pomembno zmanjša, zato se pomembnost testa HPV, kot samostojne metode za presejanje, kaže predvsem po 30. letu starosti žensk.

2. Presejanje s testom HPV v kombinaciji s citološkim brisom materničnega vratu

Pomen vključevanja testa HPV v presejanje v kombinaciji s citološkim brisom materničnega vratu temelji predvsem na

ugotovljeni zelo visoki negativni napovedni vrednosti. Omogočalo naj bi podaljševanje intervala med preventivnimi odvzemi obeh brisov. Izsledki raziskav, ki so bile že opravljene, govorijo v prid varnemu podaljševanju intervala presejanja na 7 do 10 let^{6,7}. Vendar pa nekatere prospektivne raziskave še potekajo (npr. HART, ARTISTIC RCT, POBASCAM RCT). Medtem ko v Evropi učinkovitost novega načina presejanja še preverjajo, pa je ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) že potrdila uporabo testa HPV za presejanje zaradi raka materničnega vratu v kombinaciji s citološkim brisom pri ženskah starejših od 30 let. Najnovejše ameriške smernice že upoštevajo ta priporočila⁸. Določevanje visoko rizičnih HPV v sklopu presejanja naj bi imelo pozitivne učinke tudi pri odkrivanju adenokarcinoma materničnega vratu.

Test HPV pri ženskah z blago patološkimi brisi materničnega vratu

Hujše predrakave spremembe (CIN 2 ali CIN 3) so lahko prisotne pri ženskah z blagimi patološkimi izvidi brisov materničnega vratu (atipične celice, blago diskariotične celice) v 10-15%. Natančno opravljena kolposkopija izkušenega preiskovalca lahko ta odstotek zniža, povezana pa je s pogostimi pregledi, stroški in vznemirjanjem ženske. Glede na prisotnost/odsotnost HPV je mogoče ločiti večje ali manjše tveganje za prisotnost teh sprememb. Leta 2004 je bila objavljena pregledna ali t.i. meta analiza 15 raziskav o zanesljivosti HPV DNA testiranja v primerjavi s ponovnim BMV pri ženskah z začetno patološkimi BMV⁹. Izsledki objavljene meta analize so, da test HPV omogoča boljšo občutljivost za odkrivanje CIN 2 in CIN 3, kot pa ponavljajoči se brisi materničnega vratu ob podobni specifičnosti. Občutljivost testa HPV je bila 94,8% in specifičnost 76,3%. Občutljivost

ponovljenega brisa materničnega vratu je bila 81,8% in specifičnost 57,6%. Ameriška raziskava ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study) je bila prospektivna in randomizirana raziskava^{10,11}. Namen raziskave je bil primerjati uspešnost kontroliranja žensk z začetno patološkimi brisi materničnega vratu ob uporabi različnih metod: s testom PAP, s testom HPV in takojšnjo kolposkopijo. Izsledki raziskave so potrdili večjo občutljivost testa HPV v primerjavi s testom PAP. Visok odstotek HPV pozitivnih žensk z blago diskariotičnimi brisi je s stroškovnega vidika zmanjševal učinkovitost triažiranja vseh žensk z blago diskariotičnimi brisi s testom HPV, vendar pa se je učinkovitost povečala pri starostni meji nad 35 let.

Test HPV pri ženskah po zdravljenju zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu

Glede na splošna priporočila je potrebno nadzirati bolnice dve, tri leta vsakih šest mesecev, odvisno od stopnje displastičnih sprememb. Poleg citološkega brisa materničnega vratu je potrebna tudi kolposkopija in morebitna biopsija. V približno 10% se kasneje razvije invazivni rak materničnega vratu, na kar kažejo tudi naši podatki¹². Negativna napovedna vrednost, občutljivost in specifičnost testa HPV v kombinaciji s citološkim brisom kaže na učinkovitejše odkrivanje še vedno prisotne ali ponovne bolezni, pa tudi na zmanjševanje števila kolposkopij, ponovnih operativnih posegov in vznemirjanja žensk¹³. Enotnih priporočil še ni.

Profilaktično cepivo proti raku materničnega vratu

Profilaktično cepljenje proti visoko rizičnim HPV, s tem pa tudi preprečevanje

okužbe s temi virusi, vidimo kot najučinkovitejši ukrep za zmanjševanje zbolevanja zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu in posledično tudi raka materničnega vratu. Trenutno so najbolj raziskana cepiva, ki temeljijo na uporabi t.i. virusom podobnih delcev (virus like particles, VLP). Cepivo izzove imunski odgovor in nastanek nevtralizirajočih protiteles IgG. Protitelesa IgG, ki delujejo proti veliki in mali plaščni beljakovini določenega genotipa HPV (npr. HPV 16 ali HPV 18), se iz seruma izločajo v cervikalno sluz in preprečujejo vstop HPV v gostiteljevo celico. S tem pa se preprečuje možnost akutne in persistentne okužbe ter karcinogenega delovanja HPV, z vsemi bolj ali manj patološkimi posledicami¹⁴.

Izsledki prve, dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave o profilaktičnem cepivu proti HPV 16, so bili objavljeni leta 2002¹⁵. V raziskavo je bilo vključenih 2392 žensk, starih od 16 do 22 let. Povprečno opazovalno obdobje je bilo 17,4 mesecev po cepljenju. Persistentne okužbe s HPV 16 niso ugotovili pri nobeni ženski, prav tako ne CIN 2 ali 3.

Izsledki druge, dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave o bivalentnem profilaktičnem cepivu proti HPV 16 in HPV 18 so bili objavljeni leta 2004 in zadnji leta 2006¹⁶. Raziskava je potekala v Severni Ameriki, Kanadi in Braziliji. V raziskavo je bilo vključenih 1113 žensk, HPV negativnih, starih od 15 do 25 let, ki so prejele tri odmerke cepiva ali placeba, podobno kot v prvi raziskavi. Glede na izsledke raziskave, objavljene leta 2004, je bilo cepivo proti HPV 16 in 18 po povprečnem opazovalnem obdobju 27 mesecev 91% uspešno v preprečevanju akutnih okužb s HPV 16 in 18, v 100% pa proti persistentni okužbi. Normalen citološki bris materničnega vratu je bil ugotovljen v 93%, do CIN 2 ali 3 ni prišlo pri nobeni ženski. Podatki objavljeni leta 2006 kažejo, da cepivo zagotavlja 100% zaščito pred predrakavimi spremembami

materničnega vratu, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18 tudi v obdobju 4,5 leta. Cepivo je pokazalo zanesljivo zaščito pred okužbo s tretjim in četrtem najpogostejšim visoko rizičnim HPV, HPV 45 in HPV 31, v 94% in 55%¹⁷. Starost žensk, pri katerih je cepivo preverjeno učinkovito, je 15 do 55 let. Vloga za pridobitev dovoljenja za uporabo cepiva je bila predložena Evropski agenciji za vrednotenje zdravil (EMA) marca 2006, pa tudi v Avstraliji, delih Azije in latinski Ameriki. Do konca leta 2006 naj bi bil predlog za uporabo cepiva posredovan tudi ameriški Upravi za hrano in zdravila (FDA). Cepivo naj bi začeli v Evropi uporabljati prihodnje leto.

Leta 2005 so bili objavljeni zaključki prospektivne raziskave o uspešnosti kvadrivalentnega cepiva proti visoko rizičnim HPV 16 in HPV 18 ter nizko rizičnim HPV 6 in 11¹⁸. Izsledki kažejo na 100% učinkovitost proti hujšim predrakavim spremembam in neinvazivnemu raku materničnega vratu, zunanega spolovila in nožnice, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18 ter 99% učinkovitost proti genitalnim bradavicam, ki jih povzročata HPV 6 in HPV 11. Cepivo je junija letos odobrila ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) in v mesecu septembru Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMA). Cepivo naj bi bilo v kratkem dostopno tudi v Evropi.

Obe cepivi povzročata nastanek protiteles, ki jih sprožijo virusom podobni delci v cepivu. Resnih stranskih učinkov pri nobenem od cepiv ni. Sicer se stranski učinki pojavljajo v približno 1%, najpogosteje kot rdečina na vbodnem mestu. Za popolno cepljenje je potrebno obe cepivi injicirati intramuskularno, v treh odmerkih, v pol leta.

Literatura

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; **189**: 12-9.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 244-65.
3. Cuschieri KS, Cubie HA. The role of human papillomavirus testing in cervical screening. *J Clin Virol* 2005; **32(Suppl)**: S34-S42.
4. Clavel J, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mageonjean C, Lorenzato F, et al. Human papillomavirus in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; **89**: 1616-23.
5. Kitchener HC, Wheeler P, Desai M, Corbitt G, Roberts C, Maguire P, et al. The ARTISTIC trial-a randomised trial in screening to improve cytology. In: *21st International papillomavirus Conference*; 2004. p. 219 [Abstract 268].
6. Van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer CJ, Habbema JD. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2003; **89**: 1830-3.
7. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, nazeyrollas P, et al. negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; **90**: 1803-8.
8. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Am Coll Obstet Gynecol* 2004; **103**: 304-9.
9. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 80-93.
10. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**: 1383-92.
11. Wright TC, Jr, Cox JT, Massed LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; **287**: 2120-9.
12. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Šubic Z, Kodrič T, et al. Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede – analiza podatkov zbranih v Sloveniji v letu 2003. *Onkologija* 2004; **8**: 54-9.
13. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; **59**: 543-53.
14. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija* 2005; **9**: 60-73.
15. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1645-51.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1757-65.
17. 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.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 271-8.