

Pregledni prispevek/Review article

HPV IN PREPREČEVANJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

HPV AND CERVICAL CANCER PREVENTION

Marjetka Uršič-Vrščaj, Milan Bašković, Sonja Bebar, Astrid Djurišič, Vida Stržinar, Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Vzročna povezava med rakom materničnega vratu in humanimi virusi papiloma (HPV) je bila dokazana biološko in epidemiološko. Genotipa HPV 16 in HPV 18 povzročata 70 % vseh primerov raka materničnega vratu po svetu.

Ugotovljeno je bilo, da so HPV nujno potrebni dejavniki za nastanek raka materničnega vratu, kar pomeni, da se rak ne bo razvil, če ni trajne prisotnosti HPV DNA v celicah materničnega vratu. Preventivni ukrepi, ki vključujejo testiranje za HPV v okviru presejalnih programov ali cepljenje proti določenim genotipom HPV temeljijo na trdnih temeljih. HPV 16 povzroča večino primerov raka nožnice in zadnjika, v pomembnem deležu pa tudi raka zunanlega spolovila, penisa in žrela. Preprečevanje raka materničnega vratu s presejanjem je lahko zelo učinkovit sekundarni preventivni ukrep. V razvijajočih se državah presejanja ni ali pa je neučinkovito. Cepljenje proti HPV se s tega vidika kaže kot najbolj učinkovit ukrep. Profilaktično cepljenje z virusom podobnimi delci proti HPV 16 in HPV 18 je v temelju spremenilo možnosti za zmanjševanje raka materničnega vratu v svetovnem merilu. Cepivi proti HPV sta imunogeni, varni in zelo učinkoviti. Presejanje za raka materničnega vratu se mora nadaljevati, saj cepivi ščitita pred dvema od petnajstih onkogenih HPV, pri ženskah, ki niso bile cepljene pa bo tveganje za razvoj raka materničnega vratu povečano še dve desetletji ali tri.

Zaključek

S cepljenjem, presejanjem in testiranjem za HPV postaja izkoreninjenje raka materničnega vratu mogoče.

Ključne besede HPV; rak materničnega vratu; presejanje; test HPV; cepljenje proti HPV

Abstract

Background

The causal role of human papilloma virus (HPV) in all cancers of the uterine cervix has been firmly established biologically and epidemiologically. HPV types 16 and 18 account for about 70 % of the cases worldwide.

HPV has been recognized as a necessary cause of cervical cancer, meaning that in the absence of the persistent presence of HPV DNA in the cervical cells, cervical cancer will not occur. Thus preventive strategies based on HPV testing in screening programmes or HPV type-specific vaccination are based on solid ground. Most cancers of the vagina and anus are likewise caused by HPV 16, as are a sizeable fraction of cancers of the vulva, the penis and the oropharynx. Cervical cancer screening can be a highly effective secondary intervention. In the developing countries these programmes are either not available or are ineffective. HPV vaccination represents the most effective intervention in that scenario. Prophylactic vaccination with human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) vaccines against HPV 16 and HPV 18, has transformed our prospects for reducing the incidence of cervical cancer on global scale. HPV vaccines are immunogenic, well tolerated and show remarkable efficacy. Screening will have to continue, as two of the 15 oncogenic HPV types are in the vaccines and for two to three decades at least unvaccinated sexually active women still remain at risk for the disease.

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Marjetka Uršič-Vrščaj, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Conclusions *If vaccination, screening and HPV testing are combined then the virtual elimination of cervical cancer is possible.*

Key words: *HPV; cervical cancer; screening; HPV test; HPV vaccination*

Uvod

Rak materničnega vratu je v svetovnem merilu drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zaradi raka materničnega vratu vsako leto zbolijo približno 500,000 žensk, polovica bolnic tudi umre. Velika večina žensk, ki zbolijo in umre zaradi raka materničnega vratu (80 %), je iz nerazvitih držav. Ključni vzrok za tako velike razlike v zbolevanju in umrljivosti je ta, da nimajo presejalnih programov za odkrivanje raka materničnega vratu v nerazvitih državah. Uspešnost presejanja za raka materničnega vratu temelji na dejstvu, da poteka razvoj blagih predrakavih sprememb materničnega vratu v hujše predstopnje in v invazivnega raka več let. Uspešno odkrivanje predrakavih sprememb pri ženskah, ki se udeležujejo presejalnih programov, in ustrezni ukrepi v primeru odkritih predrakavih sprememb omogočajo učinkovito zmanjševanje invazivnega raka materničnega vratu.¹ Predrakave spremembe materničnega vratu ali cervikointraepitelijske neoplazije (CIN) razvrstimo v tri stopnje: od blagih (CIN 1), do zmernih (CIN 2) in hudih predrakavih sprememb (CIN 3 ter in situ adenokarcinom). Glede na sprejeta strokovna priporočila, hude predrakave spremembe vedno zdravimo, saj je tveganje, da bi se razvil invazivni rak materničnega vratu preveliko.

Pogoj za nastanek hudih predrakavih sprememb materničnega vratu ali invazivnega raka materničnega vratu je okužba z enim od visokorizičnih humanih virusov papiloma (HPV).

Humani virusi papiloma

HPV so obsežna družina majhnih virusov DNA, ki okužijo skvamozni epitel ali epitel, ki je sposoben dozorevanja. Znanih je več kot 100 različnih genotipov HPV. Ti virusi imajo dve osnovni značilnosti: so človeškemu organizmu sovražni in okužijo le specifično tkivo ter so sposobni razmnoževanja le v popolnoma diferenciranemu poroženevajočemu epitelu. Čeprav je število genotipov HPV veliko, pa jih lahko v grobem razdelimo v dve skupini: HPV, ki okužijo kožo, in tiste, ki okužijo (vlažno) notranjo površino skvamozne sluznice. Glede na zmožnost vpliva na nastanek benignih sprememb na eni strani in predrakavih sprememb in raka na drugi strani, obe skupini delimo na nizkorizične, ki povzročajo benigne spremembe (npr. bradavice), in visokorizične ali onkogene HPV, ki povzročajo predrakave spremembe in raka.² Okrog 40 genotipov HPV pogosto ali občasno okužijo površine, ki jih obdaja sluznični epitel. Genotipa z nizkim tveganjem HPV 6 in 11 (redkeje HPV 42 in HPV 44) povzročata nastanek več kot 90 % genitalnih bradavic. Ostalih 10 % teh sprememb povzročajo nizkorizični genotipi HPV. Glede na tveganje za nastanek raka sta najpomembnejša predstavnika HPV z visokim tveganjem,

genotipa HPV 16 in HPV 18. Poleg HPV 16 in HPV 18 so pomembni tudi nekateri ostali genotipi HPV, kot so: HPV 45, 31, 33, 35, 52, 58, 39, 59, 56, 66 in 51. Visokorizični genotipi HPV z visokim tveganjem so bili ugotovljeni v več kot 99 % biopsij raka materničnega vratu, pri bolnicah z različnih celin sveta in v več kot 90 % primerov pri bolnicah s CIN 3 ali in situ adenokarcinomom. HPV 16 je najpogosteje odkriti visokorizični HPV v približno 50 % ne glede na celino ali patohistološko vrsto raka materničnega vratu. Sledi mu HPV 18 z deležem 7 do 20 %. Delež HPV 18 je višji pri adenokarcinomu materničnega vratu kot pa pri skvamoznem raku materničnega vratu. Tretji in četrti najpogostejši genotip HPV, ne glede na patohistološko vrsto raka materničnega vratu, sta HPV 45 in 31. Pri adenokarcinomu materničnega vratu, katerega incidenca v nekaterih državah po svetu raste in ga odkrijemo kot skvamozni rak, je delež HPV 45 višji.

Ključni dogodek za nastanek raka je delovanje onkogenov HPV, E6 in E7. Z delovanjem na p53 in pRB, E6 in E7 pomembno negativno vplivata na normalno delitev celice, s tem da onemogočata varovalne mehanizme okvarjenih celic, kot je npr. apoptoza. HPV z visokim tveganjem ne odkrijemo le v biopsijah materničnega vratu, pač pa v določenem deležu tudi pri raku zunanega spolovila, nožnice, zadnjika, penisa in raku glave in vratu. Najpogosteje odkrita genotipa HPV sta ponovno HPV 16 in 18. Visokorizični HPV naj bi povzročali okrog 4 % vseh rakov pri človeku.²

Odkritje virusne etiologije pri nastanku raka materničnega vratu je pred več kot 15 leti vodilo raziskovalce v dve pomembni smeri: proučevanju in razvoju cepiva proti HPV in proučevanju boljše učinkovitosti pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu in preprečevanju raka materničnega vratu z ugotavljanjem prisotnosti visokorizičnih HPV.

Ukrepi za preprečevanje raka materničnega vratu na področju primarne preventive

Osnovni namen ukrepov za preprečevanje raka materničnega vratu na področju primarne preventive je preprečevati okužbo s HPV, s tem pa tudi bolezenske spremembe, ki nastanejo zaradi okužbe s HPV, to so predrakave spremembe in rak materničnega vratu. Preprečevanje raka materničnega vratu z odkrivanjem že prisotnih predrakavih sprememb (sekundarna preventiva) je pomembno, ni pa vedno brez posledic. Kirurško zdravljenje predrakavih sprememb lahko povzroči 1- do 2-krat višje tveganje za prezgodnji porod in carski rez, odvisno od metode, ki jo uporabimo (npr. LLETZ ali konizacija s skalpelom).

Profilaktično cepljenje je za zmanjševanje virusnih okužb na splošno najbolj učinkovit ukrep, podobno se kaže tudi v primeru HPV. Okužbe s HPV potekajo znotraj epitela, zato je nastanek nevtralizirajočih protiteles po naravni okužbi nizek, le pri približno četrtini okuženih oseb. Cepivi proti HPV temeljita na virusom podobnih delcih, ki so prazne virusne kapsule; morfološko so enaki pravi virusom, so brez genetskega materiala in nekužni, sposobni pa so povzročiti nastanek pomembnega števila nevtralizirajočih protiteles.³ Poznamo dve cepivi, ki temeljita na uporabi virusom podobnih delcev. To je Silgard®, prizvod farmacevtske hiše Merc, ki preprečuje okužbo s HPV 6, 11, 16 in 18 in je dobil v Evropi dovoljenje za uporabo leta 2006.^{4,7} Cepivo Cervarix® je proizvod farmacevtske hiše GlaxoSmithKline, cepljenje z njim poteka v Evropi od leta 2007 in ščiti proti okužbi s HPV 16 in 18.⁸⁻¹⁰ Učinkovitost, imunogenost in varnost cepiv je bila pri obeh cepivih preizkušana na obsežnih randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih raziskavah po vsem svetu. Cepljenje z obema cepivoma poteka množično na različnih celinah. Cepivo Cervarix® je v postopku za pridobitev dovoljenja za uporabo v Združenih državah Amerike. Dokazano je, da je vztrajajoča okužba ključni dogodek za nastanek raka materničnega vratu in da CIN 2/3 brez zdravljenja v večini primerov vodita k nastanku raka materničnega vratu. Rak materničnega vratu ne more biti končni kazalec uspešnosti cepiv proti HPV zaradi praktičnih (priporočila o nujnem zdravljenju CIN 3) in etičnih razlogov. Zato je bilo dogovorjeno, da se kot primeren nadomestek uporabljajo virološki (6- in 12-mesečna perzistentna okužba) in klinični izsledki (dokazani CIN 2/3 ali adenokarcinom in situ). Klinična oziroma patomorfološka merila imajo strokovno večji pomen. Glede na doslej objavljene podatke je bilo ugotovljeno, da je pri ženskah, pri katerih niso bili prisotni genotipi HPV, proti katerim ščitita cepivi, učinkovitost obeh cepiv zelo visoka: preprečevanje perzistentne okužbe v več kot 90 % in v več kot 98 % pri preprečevanju CIN2/3. Obe cepivi sta profilaktični in ne terapevtski, torej ne zdravita že prisotnih bolezni materničnega vratu. Neodgovorjeni vprašani sta, koliko časa bo trajala zaščita in ali bo potreben obnovitveni odmelek. Drugo pomembno neodgovorjeno vprašanje je, kolikšna je raven protiteles, ki še omogoča učinkovito zaščito.

Pojav navzkrižne zaščite je s kliničnega vidika zelo pomemben in zanimiv. Pomeni dodatno učinkovitost (80 do 85 % vseh primerov raka materničnega vratu), ki nastane zaradi preprečevanja ali zmanjševanja okužbe z nekaterimi genetsko sorodnimi visokorizičnimi genotipi HPV, kot so HPV 31, 45, 33, 52, 58 itd. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so številne bolezni, ki jih povzročajo HPV javno zdravstveni problem, zato je cepljenje proti HPV lahko učinkovit ukrep za zmanjševanje teh bolezni, še posebno raka materničnega vratu. Primarna ciljna skupina so deklice okrog 12. leta, ki še niso imele spolnih odnosov. Po priporočilih SZO je dovolj dokazov, da je cepljenje proti HPV zelo priporočljivo vključiti v državne programe neobveznih, rednih cepljenj. Cepljenje žensk, ki so že imele spolne odnose,

se prav tako kaže kot določena dobrobit. Ker zaščita pred rakom materničnega vratu z nobenim od cepiv ni 100-odstotna, bo presejanje za raka materničnega vratu potrebno še naprej. Zelo verjetno pa bo tudi cepljenje proti HPV odigralo svojo pomembno vlogo pri celoviti obravnavi postopkov za preprečevanje raka materničnega vratu v prihodnosti. Cepljenje proti HPV in presejanje, ob stalnemu in vsestranskemu izobraževanju, pomenita sodoben način celovitega preprečevanja raka materničnega vratu.¹¹

Ukrepi za preprečevanje raka materničnega vratu na področju sekundarne preventivne

Odkrivanje že prisotnih predrakavih sprememb materničnega vratu, uspešno zdravljenje in sledenje bolnic po zdravljenju so ključni dogodki za učinkovito preprečevanje invazivnega raka materničnega vratu, pri katerem ne sme manjkati nobeden od naštetih dejavnikov. Še tako uspešno odkrivanje predrakavih sprememb ne more brez učinkovitega zdravljenja in nenazadnje sledenja in kontroliranja bolnic po zdravljenju zmanjšati števila bolnic z rakom materničnega vratu. Dobro načrtovani in vodeni državni programi organiziranega presejanja za raka materničnega vratu z odvzgom brisa materničnega vratu so v zadnjih 30 letih učinkovito zmanjšali problem raka materničnega vratu v nekaterih državah, čeprav ga povsem niso odpravili. Ključni problem je neodzivnost nekaterih žensk na povabilo k odvzemu brisa materničnega vratu, čeprav niso nepomembne tudi nekatere pomanjkljivosti, ki se lahko pojavljajo v multidisciplinarno potekajočem in zahtevnem programu organiziranega presejanja. Glede na izsledke obsežnih raziskav in že obstoječa priporočila ni dvoma, da je s testiranjem na prisotnost visokorizičnih HPV mogoče odkrivanje predrakavih sprememb in s tem preprečevanje raka materničnega vratu, izboljšati. S testiranjem na HPV je mogoče ugotoviti, ali so pri ženski prisotni visokorizični HPV oziroma hujše displastične spremembe, zaradi česar je tveganje za nastanek raka materničnega vratu povečano. Klinična uporabnost testiranja na HPV je bila najprej potrjena za odbiro (triažiranje) žensk z začetno patološkimi brisi materničnega vratu, kasneje pa se je testiranje na HPV potrdilo kot učinkovito tudi pri ženskah po zdravljenju CIN, zaradi bolj uspešnega odkrivanja preostale bolezni ali obnovitve CIN.^{12, 15} V zadnjih letih postaja vprašanje testiranja na HPV vse pomembnejše tudi pri (primarnem) presejanju raka materničnega vratu – najverjetneje kot samostojni test ob dopolnitvi z brisom materničnega vratu v primeru pozitivnega izvida ali v kombinaciji z brisom materničnega vratu. Glede na najnovejše izsledke o (primarnem) presejanju s testom HPV, o testu HPV in o cepljenju proti HPV so spremembe na področju izvajanja presejanja za raka materničnega vratu zelo verjetne, vsaka sprememba pa seveda mora biti dobro pretehtana in organizirana, saj bi bile lahko posledice preuranjenih ukrepov prav nasprotno od pričakovane.¹

V Sloveniji poteka presejanja za raka materničnega vratu že 50 let, priprave na državni program in pilot-

na programa so se pričeli že pred približno desetimi leti, državni program organiziranega presejanja (DP ZORA) pa se je pričel leta 2003. Zbolevanje zaradi raka materničnega vratu se je znižalo iz števila 200 bolnic na leto na približno 150 bolnic.^{14, 15} Čeprav so podatki zelo spodbudni, zaradi uspešnega dela ginekologov, citopatologov in vseh, ki v procesu presejanja sodelujejo, pa se je potrebno zavedati, da je petletno obdobje organiziranega presejanja vendarle kratko obdobje. Z dodatnimi izboljšavami, ki so bile že izvedene ali jih načrtujemo, pričakujemo tudi v daljšem obdobju dobre oziroma še boljše rezultate.¹⁵

Zaključki

Dejstvo je, da je v svetu rak materničnega vratu še vedno drugi najpogostejši rak in da zaradi tega raka vsako leto zboli okrog pol milijona žensk, 250,000 pa jih zaradi te bolezni tudi umre. Štiri od petih žensk, ki vsako leto zbolijo zaradi raka materničnega vratu, so iz nerazvitih držav, kjer nimajo organiziranega presejanja, pasivnega presejanja pa se udeležuje manj kot 3 % žensk. Čeprav v razvitih državah z dobro organiziranimi presejalnimi programi s cepljenjem in testom HPV lahko dodatno znižamo število bolnic z rakom materničnega vratu, pa bo cepljenje kot oblika preprečevanja raka materničnega vratu (ob pomoči humanitarnih organizacij) vendarle ključnega pomena tam, kjer je bolnic z rakom materničnega vratu tudi največ, to je v nerazvitih državah.

Literatura

1. Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd ed. Luxemburg: Office for official publications of the European Communities; 2008.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
3. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98: 15–21.
4. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
5. Future II Study Group. The quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
6. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.
7. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949–57.
8. 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.
9. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.
10. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743–53.
11. Stanley M. Human Papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol* 2008; 20: 388–94.
12. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J, et al. 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 (4): 280–93.
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. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2008.
15. Primic-Žakelj M, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2007.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01