

Znaczenie diagnostyki zakażeń wirusem HPV w profilaktyce raka szyjki macicy.

Wirus HPV i epidemiologia

Wirus HPV (z ang. *Human Papillomavirus*) to ludzki wirus brodawczaka odgrywający bardzo istotną rolę w powstawaniu raka szyjki macicy. Wirus ten atakuje głównie tkankę skórną i odbytowo-płciową. Wywołuje infekcję średnio u 15% narażonych osób w różnym stopniu w zależności od wieku i innych demograficznych uwarunkowań. [1]

Obecnie znanych jest ponad 100 typów wirusa HPV, z czego ponad 40 typów przekazywanych jest drogą płciową. Wirusy tej grupy możemy podzielić na dwie grupy:

- wirusy niskoonkogenne (HPV 6, 11, 42, 43, 44),
 - wirusy wysokoonkogenne (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 67).
- [2, 3]

Typy wirusa o niskim potencjale onkogennym odpowiedzialne są za powstawanie łagodnych zmian określanych jako kłykciny kończyste bądź brodawki, zaś inne typy HPV obdarzone wysokim potencjałem onkogennym znajdowane są głównie w komórkach raka szyjki macicy (ponad 90%). [4-6]

Z danych statystycznych wynika, że ok. **75% aktywnych seksualnie kobiet** na pewnym etapie swojego życia ulega zakażeniu wirusem HPV. **U 80% przypadków wirus zwykle ustępuje samoistnie** po kilku miesiącach, jednak **forma przewlekła zakażenia dotyczy 20% kobiet**. Pośród tej grupy zakażenie wywołane wirusem HPV, 7-mio krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. [7-9]

Szczyt wykrywalności zakażenia HPV występuje pomiędzy 15 a 25 rokiem życia. Następnie, wraz z wiekiem, obserwuje się stały spadek częstości występowania infekcji HPV. Największa wykrywalność raka szyjki macicy notowana jest u kobiet w wieku 40 - 55 lat. [10] W Polsce rak szyjki macicy jest drugim, co do częstości nowotworem występującym u kobiet, a wyniki leczenia są złe ze względu na wykrywanie głównie zaawansowanych postaci raka. Według danych z piśmiennictwa 80% nowych zachorowań na raka szyjki macicy dotyczy krajów

rozwijających się. Polska ma najwyższe współczynniki zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy ze wszystkich państw stowarzyszonych w Unii Europejskiej. Sytuacja epidemiologiczna dotycząca występowania raka szyjki macicy w Polsce stawia nasz kraj na równi z państwami trzeciego świata. [11]

Do czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy zaliczamy: [12, 13]

Czynniki główne to:

- zakażenia HPV typem 16/18 i innymi typami onkogennymi
- wiek
- wczesne rozpoczęcie współżycia
- duża liczba partnerów płciowych
- duża liczba porodów
- palenie papierosów
- niski status socjo-ekonomiczny
- zmiany dysplastyczne określane jako CIN2 lub CIN3

Czynniki prawdopodobne to:

- wieloletnie stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych
- dieta uboga w antyoksydanty
- zakażenie HIV
- częste stany zapalne pochwy wywołane przez bakterie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*

Jak można się zarazić wirusem HPV??

Do przeniesienia zakażenia najczęściej dochodzi podczas kontaktów seksualnych (genitalno-genitalnych, oralno-genitalnych i analno-genitalnych). W przypadku gdy zmiany wywołane przez HPV zlokalizowane są na zewnętrznych narządach płciowych (na prąciu, sromie) istnieje możliwość przeniesienia zakażenia przez bieliznę, ręcznik, ale są to bardzo rzadkie sytuacje.

Udowodniono, że zakażenie jest także możliwe w czasie ciąży (podczas przechodzenia płodu przez drogi rodne matki zakażonej wirusem HPV). Dziecko może mieć objawy choroby już w wieku kilku miesięcy albo dopiero po 10 latach lub więcej od urodzenia. Szacuje się jednak, że ryzyko wystąpienia brodawczakowości układu oddechowego u dziecka urodzonego z matki zakażonej HPV wynosi 1 na

kilkaset ekspozycji. [14] Matka, która ma zmiany wywołane przez HPV, jeśli nie przestrzeży higieny, może przenieść zakażenie poprzez palce rąk na skórę lub błony śluzowe dziecka. [15]

Jakie są objawy zakażenia HPV??

Zakażenie wirusem HPV błon śluzowych może przebiegać w postaci utajonej (bezobjawowej), subklinicznej i klinicznej. Manifestacją kliniczną zakażenia są widoczne gołym okiem brodawki, natomiast infekcja utajona jest możliwa do wykrycia jedynie po wykonaniu testu na obecność DNA HPV. Rozwój infekcji wirusowej jest różny dla typów HPV wysokiego i niskiego ryzyka. Dla typów wysoce onkogennych rozwój jest dłuższy i trwa od 8 -13,5 miesięcy, natomiast dla typów HPV nisko onkogennych okres ten wynosi 4,8-8,2 miesiąca. [16]

Opisano następujące obrazy kliniczne:

- kłykciny kończyste sromu, pochwy i okolic szyjki pochwy oraz na zewnętrznych narządach płciowych w rejonie odbytu i sporadycznie cewki moczowej (1-3%)
- stany przednowotworowe szyjki macicy (dysplazja, CIN1-3) aż do raka szyjki macicy
- śródbłonkowa neoplazja sromu (brodawki, choroba Bowen'a) aż do raka sromu i raka brodawkowego (Buschke-Löwenstein).
- okołodbytnicze (PAIN) i odbytnicze śródbłonkowe neoplazje (AIN) aż do inwazyjnego raka
- brodawczak krtaniowy u noworodków i niemowląt[17]

Metody leczenia zakażenia wirusem HPV:

Każda kobieta z podejrzeniem infekcji HPV powinna poddać się kolposkopii dla potwierdzenia diagnozy i postawienia dokładniejszego rozpoznania.

Dotychczas żadne leczenie nie eliminuje skutecznie zakażenia narządów płciowych wirusem HPV, ani nie zapobiega postępowi choroby w kierunku nowotworu złośliwego. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia zakażenia narządów płciowych jest obecność objawów klinicznych lub przetrwałe zakażenie utrzymujące się dłużej niż 12 miesięcy. Leczenie nie powinno doprowadzać do tworzenia się blizn, nie może być zbyt agresywne i bolesne. Intensywna terapia powinna dotyczyć

brodawek, które potencjalnie mogą ulec transformacji nowotworowej, jak np. guzy Buschke-Loewensteina i powiększające się zmiany w przebiegu brodawkowej dysplazji naskórka czy też brodawek u osób z obniżoną odpornością [18, 19, 20].

W leczeniu kłykcin stosuje się różne metody terapeutyczne, jednak żadna z nich nie charakteryzuje się 100% skutecznością. Polegają one na niszczeniu brodawek metodami chemicznymi (stosowane są substancje działające miejscowo, takie jak: podofilina i podofilotoksyna, 5-fluorouracyl, Interferon alfa, Imikwimod) lub fizycznymi (wycięcie chirurgiczne, krioterapia, odparowanie laserem lub elektroauteryzacja). [21]

Szczególne wskazania do wykonania testu HPV:

- nawracające i przewlekłe **stany zapalne dróg rodnych** (zapalenia cewki moczowej, zapalenia żołędzia lub napletka u mężczyzn)
- **planowana ciąża** - wirus HPV jest stwierdzany w ok. 20% tkanek po poronieniach
- **ciąża** – masywne zakażenie dróg rodnych wirusem HPV może zostać przeniesione na dziecko i wywołać u dziecka nawrotową brodawczakowość krtani
- **kontrola leczenia „nadżerek” lub brodawek** (wirus może przetrwać w formie utajonej)
- kilkuletnie **stosowanie antykoncepcji hormonalnej**
- **stosowanie wkładki domacicznej** (spiralki) z towarzyszącymi stanami zapalnymi

Metody wykrywania wirusa:

Często prowadzone badanie cytologiczne jest prostą i skuteczną metodą przesiewową, ale nie wykrywa wszystkich przypadków raka szyjki macicy a zwłaszcza stanów przedrakowych, nie wykrywa również samego zakażenia HPV, z czym wiąże się możliwość odpowiednio wczesnej prewencji. Tradycyjne metody polegające na pośrednim wykrywaniu wirusa polegają na obserwowaniu zmian komórek wynikających z obecności wirusa jak również na barwieniu wg klasyfikacji Papanicolau (Pap). Metody te nie pozwalają na wykrycie zakażenia utajonego czy też znalezienia różnic między poszczególnymi typami wirusa.



Wykrywanie HPV stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu metod biologii molekularnej, takiej jak **PCR** (łańcuchowa reakcja polimerazy). Jest to technika używana do szybkiego kopiowania materiału genetycznego, w konsekwencji czego następuje powielenie wybranej cząsteczki DNA do kilku bilionów kopii. Największą zaletą tej metody jest czułość, wydajność i specyficzność. [22]

Dlaczego ważne jest wykonanie testu DNA HPV?

- Test HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym jest bardziej czuły w ustaleniu obecności choroby, niż sam wymaz cytologiczny
- Test HPV pozwala wyjaśnić niejasny wynik cytologiczny
- Test HPV umożliwia poszerzenie diagnostyki zmian zapalnych o niejasnej etiologii
- Test HPV pozwala na monitorowanie leczenia
- Wykrycie wirusa pozwala na odpowiednio wczesną prewencję (zapobieganie) rozwojowi nowotworu

Autor: Joanna Świdorska, Nucleagena Sp. z o.o.

Literatura:

1. Parkin et al.; 1999. *CA Cancer J Clin*, 49:33-64
2. Muñoz et al, 2003. *New Engl J Med*, 348: 518-27.
3. Chan et al, 1995. *J Virol*, 69 : 3074-83.
4. Kędzia W., Józefiak A., Goździcka A., Akademia Medyczna w Poznaniu. "Rola wirusów brodawczaka w karcinogenezie szyjki macicy cz.I." *LabForum*. 9-10.
5. Fuchs, P. G., F. Girardi, and H. Pfister. 1988. "Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri." *Int. J. Cancer*, 41, 41-45.
6. Lorincz, A. T., G. F. Temple, R. J. Kurman, A. B. Jenson, and W. D. Lancaster. 1987. "Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia." *JNCI* 79, 671-677.
7. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 1999; 26(Suppl.):S2-7.
8. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. (1999, accessed 1999, October1). *STD Trends*. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>
9. Elfgren, Kristina, et al. 2000. "A Population-Based Five-Year Follow-Up Study of Cervical Human Papillomavirus Infection." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(3), 561-567.
10. NCI SEER Data, 1990-94; *Melkert et al., 1993. Int J Canc* 53:919.
11. (Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego)
<http://www.kolposkopia.pl/lek.php?pid=diagnostyka&d=1>
12. M.E. Scheurer, G. Tortolero-Lunay, K. Adler-Storhzz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005, 15, 727-746
13. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8
14. Katarzyna Mikołajczyk, Ryszard Żaba, Zakażenia HPV jako problem kliniczny, *Przew Lek* 2005; 5: 38-47
15. Sławomir Majewski, Tomasz Pniewski, Manjari Goyal-Stec, Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych okolicy narządów płciowych, *Zakażenia* 6/2005
16. Walter Prendiville, Pilip Davies, *HPV Handbook 1 i 3*, Taylor & Francis 2004E.R.
17. Weissenbacher, A. Schneider, L. Gissmann, G. Gross, J. Heinrich, P. Hillemanns, M. Link, K.U. Petry, P. Schneede, H. Spitzbart, Recommendations for the Diagnosis and Treatment of HPV Infections of the Female Tract, March 1, 2003.
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2002.
19. Jabłoński S, Chorzelski T: *Choroby skóry*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
20. Szepietowski J: *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
21. Alicja Kowzan-Korman, „Kłykciny kończyste – leczenie”, *PDiA XX*, 2003/5: 316-320)
22. Olszak A, Kulig A, Smolarz B i wsp. Wykrywanie HPV – technika reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w utrwalonych w parafinie tkankach raka szyjki macicy. *Prz Menopauz* 2003; 4: 36-9.