

# ETIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU – POMEN ONKOGENIH HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA

Marjetka Uršič Vrščaj

## Okužbe s humanimi virusi papiloma

Med najpogostejše spolno prenosljive bolezni štejemo okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV). Okužena je približno tretjina žensk mlajših od petintrideset let, število okuženih moških pa je popolna neznanka. Večina žensk bo, zahvaljujoč usklajenemu delovanju imunskega sistema, okužbo preživela brez kakršnihkoli resnejših posledic.

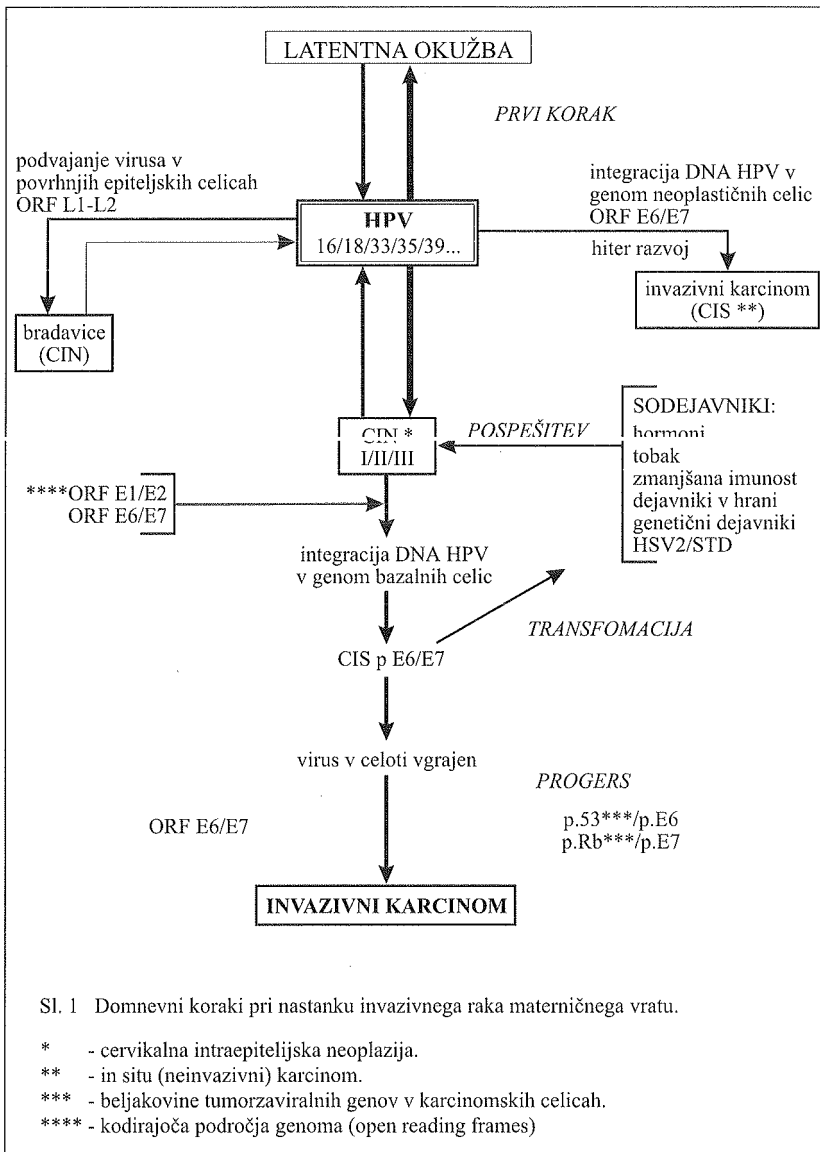
## Onkogeni HPV

HPV sodijo v obsežno skupino papova virusov. Do sedaj je bilo pri ljudeh odkritih že več kot sto podtipov HPV. Le nekateri od njih, imenujemo jih tudi visoko rizični ali onkogeni HPV, so povezani z večjim tveganjem za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV), npr. visoko rizična HPV 16 in 18 pa tudi HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 68. Relativno tveganje za nastanek RMV ob prisotnosti HPV je – odvisno od tipa HPV – med 2.5 in 30.

Domneva o vzročni povezavi med HPV in nastankom RMV je stara že več kot dvajset let. Onkogeni HPV so ključnega pomena pri nastanku več kot 99% raka materničnega vratu. Te ugotovitve temeljijo na visokem odstotku ugotovljenih visoko rizičnih HPV pri bolnicah s ploščatoceličnim RMV in skoraj vedno prisotnih tudi pri predrakavih spremembah, sorazmerno s stopnjo displastičnih sprememb.

Čeprav se prenekatera mlada ženska okuži s HPV, pa je še vedno nemogoče napovedati pri kateri od teh žensk bo prišlo do patoloških sprememb vratu maternice. Učinkovitega zdravila za preprečevanje ali zdravljenje okužb s HPV nimamo, zato so redni ginekološki pregledi in odvzemi citoloških brisov, pri katerih bomo še pravočasno odkrili morebitne začetne patološke spremembe, največ, kar lahko storimo.

Podrobni podatki o tem, kako visoko rizični HPV vplivajo na vznik RMV in predrakavih oblik, niso znani. Domnevamo, da je ključnega pomena delovanje na celični genom in vpliv nekaterih drugih (notranjih in/ali zunanjih) dejavnikov, ki ta vpliv omogočajo ali celo pospešujejo (slika 1).



## Metode za določanje HPV

Uspešnost ugotavljanja prisotnosti visoko rizičnih HPV v materničnem vratu je odvisna predvsem od uporabljene metode za določanje. Premalo občutljive in

specifične metode v preteklosti so bile vzrok relativno počasnemu razvoju na tem področju. Sodobni in danes najpogosteje uporabljeni metodi sta t.i. metoda tekočinske hibridizacije ali Hybride Capture II metoda (HC II) in polimerna verižna reakcija (PCR). S HC II metodo odkrijemo prisotnost za štirinajst onkogenih HPV. Odgovor glede posameznih tipov HPV nam omogoča metoda PCR (n.pr. prisotni HPV 16, 18, 33 itd), uporabljamo jo predvsem pri raziskavah. Najprimernejša diagnostična metoda pri rednem kliničnem delu je HC II, novi obetavni metodi v prihodnosti pa sta HC III in t.im. Rapid Capture metoda.

## Test PAP in test HPV

Čeprav pomen presejanja s citološkim brisom ali testom PAP ni bil nikoli preverjen v randomiziranih raziskavah, pa je splošno sprejeto dejstvo, da se v razvitih deželah zbolewnost in smrtnost zaradi RMV v zadnjih desetletjih bistveno zmanjšala prav zaradi uspešnega presejanja z enostavnim, nebolečim in cenanim odvzemom citološkega brisa. Citološki pregled brisa materničnega vratu je v svetu še vedno najbolj učinkovita oblika organiziranega presejanja.

Kljub temu pa upadanje števila novih bolnic z RMV ob uporabi testa PAP ni bilo tolikšno, kot bi to pričakovali glede na teoretična izhodišča. Tudi v deželah z najbolje vodenim organiziranim presejanjem je upadanje števila bolnic z RMV v zadnjih 20 letih manjše, ponekod pa število celo narašča, predvsem pri mlajših ženskah. Dejstvo je, da zaradi invazivnega raka zbolijo tudi ženske, ki redno sodelujejo v programih presejanja in pri katerih so citološki brisi odvzeti po vseh sprejetih kriterijih. Izpopolnjevanje starih metod (t.i. tekočinska citologija ali liquid-based cytology) in iskanje novih (test HPV) za uspešnejše odkrivanje predrakavih sprememb in neinvazivnega RMV, je zato toliko bolj razumljivo.

## Kdaj, zakaj in čemu določati onkogene HPV?

- **Določanje onkogenih HPV v okviru organiziranega presejanja.** Določanje onkogenih HPV pri zdravih, asimptomatskih ženskah, starejših od 35-40 let temelji na večji občutljivosti testov HPV v primerjavi s citološkimi brisi. Uvajanje HPV testiranja v presejanje ni splošno sprejeto. Zagovorniki testa HPV pri organiziranem presejanju priporočajo, v primeru negativnih onkogenih HPV, podaljševanje intervala med posameznimi odvzemi citoloških brisov na več kot pet let. Za dokončne spremembe bodo, po mnenju večine, potrebne dodatne, dobro načrtovane, prospektivne epidemiološke raziskave.
- **Odbira bolj rizičnih žensk z blago patološkim izvidom testa PAP (PAP II, brez vnetja).** Največji pomen določanja onkogenih HPV se kaže predvsem pri ženskah s prisotnimi abnormnimi ploščatimi in blago diskariotičnimi celicami (PAP II). Glede na podatke prospektivnih raziskav je postalo očitno, da imajo te bolnice, pri katerih ugotovimo onkogene HPV, veliko večje tve-

ganje za že prisotne hujše predrakave spremembe materničnega vratu (CIN 2,3) kot pa ženske, pri katerih onkogenih HPV ne ugotovimo. Glede na izsledke raziskav odkrijejo pozitivni onkogeni HPV, določeni s HC II metodo, CIN 2,3 z 90 odstotno občutljivostjo, v primerjavi s 75 odstotki, kolikor je občutljivost PAP testa. Negativna napovedna vrednost, ki pomeni verjetnost, da bolnica nima predrakavih sprememb ali celo RMV je 97 – 100 odstotna. Poleg tega je pri bolnicah z blagimi intraepitelijskimi spremembami (CIN 1) in prisotnimi onkogenimi HPV veliko večja nevarnost, da spremembe preidejo v hujšo obliko (CIN 3) ali celo v invazivni RMV. Odbira manj rizičnih žensk s PAP II, pri katerih onkogenih HPV ne ugotovimo, nam torej omogoča manj pogoste kontrolne odvzeme citoloških brisov in manjše število kolposkopij, kar zmanjšuje strah bolnic, obremenjenost ginekoloških ambulant in stroške. S HPV testiranjem se kažejo tudi nekatere druge prednosti: preprosto odvzemanje vzorca za preiskavo, visoka možnost zagotavljanja enotnih standardov glede tehnične opreme za odzem vzorca, visoka povprečna raven kakovosti standardov izsledkov, relativno enostavno izobraževanje osebja, ki sodeluje pri HPV testiranju in možnost preverjanja kakovosti.

- **Določanje onkogenih HPV pri bolnicah s CIN 2,3 ali RMV.** Določanje onkogenih HPV pri bolnicah s CIN 2,3 ali RMV, zaradi že vnaprej predvidenega zdravljenja, razen v raziskovalne namene, naj ne bi bilo smiselno.
- **Določanja visoko rizičnih HPV pri bolnicah, zdravljenih zaradi CIN.** Raziskave potekajo tudi v smeri iskanja odgovora glede pomena določanja visoko rizičnih HPV pri bolnicah, zdravljenih zaradi CIN. Glede na ugotovitve nekaterih raziskav naj bi prisotnost onkogenih HPV, šest oziroma dvanajst mesecev po zdravljenju, po vsej verjetnosti pomenila neradikalno odstranitev spremembe oz. obnovitev bolezni.

## Zaključek

Zgodnji začetki raziskav o HPV, ki segajo v leto 1989 potrjujejo, da tudi v Sloveniji sledimo raziskavam o novih diagnostičnih postopkih pri odkrivanju RMV. Dobljeni rezultati se ujemajo z izsledki tujih raziskav in dovoljujejo umestitev določanja onkogenih HPV tudi pri našem vsakodnevnem kliničnem delu. Dopolnitev doslej veljavnih priporočil o odkrivanju, zdravljenju in nadzoru bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu z določanjem onkogenih HPV pri bolnicah z abnormnimi in blago diskariotičnimi celicami (PAP II) pripravljamo, tako kot v nekaterih drugih evropskih državah, tudi v Sloveniji.

## Literatura

1. Poljak M, Avšič-Županc T, Seme K. Verižna reakcija s polimerazo – nova raziskovalna in diagnostična metoda v virologiji. Med Razgl 1994; 33: 379-400.

2. Uršič-Vrščaj M. Pomen HPV 16 in 18 pri odkrivanju zgodnjega raka materničnega vratu. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995.
3. Kovačič J. Rana diagnostika zločudnih tumorov i njezine mogućnosti. In: Kurjak A et al, editors. Ginekologija i perinatologija. Zagreb: Naprijed, 1989:127-34.
4. Wallin KL et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cancer. N Engl J Med 1999;341:1633-8.
5. Manos M. et al. Utility of HPV DNA testing and liquid-based cytology in the triage of women with mild pap abnormalities. JAMA 1999; 281:1605-10.
6. Nobbenhuis MAE et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999;354:20-5.
7. Monsonego J, editor. Human papillomavirus and cervical cancer: new concepts and challenges.. Book of proceedings. Congress EUROGIN 2000. Paris: Monduzzi, 2000.
8. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. Eur J Gynaec Oncol 2000; 21(6): 533- 41.
9. Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
10. Wright CT et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120-9.