

Prikaz primera: HPV negativni rak materničnega vratu

Andraž Dovnik¹, Maja Pakiž¹, Mario Poljak²

¹UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5, Maribor

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

Okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV) je nujen, vendar ne zadosten vzročni dejavnik za nastanek skoraj vseh primerov raka materničnega vratu. V primerih raka materničnega vratu je v literaturi opisana pogostnost okužbe s HPV do 99 %. V prispevku opisujemo primer 52-letne bolnice, ki je imela v sklopu presejalnega programa za odkrivanje predrakavih sprememb vsako leto odvzete brise materničnega vratu, ki so bili normalni. Med ambulantno histeroskopijo, na katero je prišla za odstranitev materničnega vložka, smo odkrili raka materničnega vratu, ki je, kot se je z zamejitvenimi preiskavami kasneje izkazalo, že lokalno napredoval in metastaziral v bezgavke v mali medenici in trebuhu ter v oddaljene organe. Testiranje na visokorizične genotipe HPV s hibridizacijskim testom hc2 in z večimi različicami verižne reakcije s polimerazo (PCR) je bilo negativno.

Ključne besede: rak materničnega vratu, HPV

Uvod

Okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV, angl. *human papillomavirus*) je osnovni vzrok za nastanek velike večine predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu (1). Pogostnost okužbe s HPV v primerih raka materničnega vratu je do 99 % (2), obstaja pa tudi manjši delež rakov materničnega vratu, ki so HPV negativni (3, 4). Predstavljamo primer HPV negativnega invazivnega raka materničnega vratu.

Prikaz primera

52-letna bolnica je v začetku novembra 2014 prišla na ambulantno histeroskopijo za odstranitev materničnega vložka (intrauterini sistem, IUS), ki ga je imela vstavljenega pet let. Pred tem bolnica ni navajala težav v smislu bolečin v spodnjem delu trebuha, prav tako ni imela smrdivega izcedka iz nožnice, ob vstavljenem IUS je bila amenoroična. Bolnica je imela leta 2008 opravljeno konizacijo z zanko zaradi prisotnih atipičnih ploščatih celic v brisu materničnega vratu. Pred konizacijo je imela februarja 2007 opravljen triažni test na visokorizične HPV - *Hybrid Capture 2 HPV DNA Test* (hc2, Qiagen, Gaithersburg, ZDA), ki je bil pozitiven. Histološko je šlo za CIN 1, ocena robov konusa zaradi razcefranosti ni bila zanesljiva. Bolnica je kasneje redno hodila na letne odvzeme brisa materničnega vratu, ki so bili vsi negativni. V tem obdobju je bilo dvakrat opravljeno tudi triažno testiranje na prisotnost visokorizičnih genotipov HPV s testom hc2, in sicer oktobra 2012 in novembra 2013, oba izvida sta bila negativna. Zadnji bris je imela odvzet v začetku oktobra 2014 in je bil normalen. Med histeroskopijo je bila v cervikal-

nem kanalu vidna močno spremenjena in suspektna sluznica. Na dveh mestih smo odvzeli biopsijo in material poslali na histološko preiskavo. Histološki izvid je pokazal invazivnega ploščatoceličnega raka materničnega vratu, zmerno diferenciran, deloma nekrotičen, z znaki limfovaskularne invazije.

Bolnico smo sprejeli na oddelek za nadaljnjo diagnostiko. Ob ginekološkem pregledu smo ugotavljali povečano maternico in infiltrirane parametrije levo proksimalno ob maternici. Dodatno smo s ponovno konizacijo z zanko odvzeli še več materiala za histološko preiskavo, poskusili smo napraviti tudi abrazijo maternične votline, vendar zaradi spremenjene anatomije maternice to ni bilo mogoče. Histološki izvid je potrdil diagnozo, prisotna je bila tudi vaskularna invazija. V sklopu diagnostične obravnave je bolnica opravila cistoskopijo in koloskopijo, kjer prodora v sečni mehur ali danko ni bilo videti. UZ trebuha je prikazal razširjen desni sečevod, izvid intravenske urografije pa je bil brez posebnosti. Na preglednem slikanju prsnega koša so bile vidne manjše, do 5 mm velike, spremembe nad desno hemidiafragmo, zato smo bolnico napolnili še na PET CT. PET CT je potrdil metastatsko bolezen z obsežno maligno infiltracijo celotne male medenice, zasevki v ilialnih bezgavkah obojestransko, ob abdominalni aorti, veni cavi inferior ter posamičnimi zasevki v mezenteriju in ob debelim črevesu. Vidni so bile tudi posamični zasevki v mediastinumu in obeh pljučnih hilusih, številne drobne metastaze obojestransko v pljučih in skeletni zasevki v desni sednici, sramnici in križnici.

Novembra 2014 smo ponovno odvzeli bris materničnega vratu za testiranje prisotnosti visokorizič-

nih genotipov HPV s testom hc2, ki je s bil negativen. Dodatno smo z večimi različicami verižne reakcije s polimerazo (PCR) testirali še tkivni vzorec tumorja fiksiran v formalinu na prisotnost vseh genotipov HPV, ki so jih doslej v literaturi opisali v povezavi z rakom materničnega vratu in tudi njihovih najbližjih genomskih sorodnikov. Rezultati vseh PCR so bili negativni. Preiskovani HPV genotipi so bili sledeči: HPV-2, -3, -6, -7, -10, -11, -13, -16, -18, -26, -27, -28, -29, -31, -32, -33, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -54, -56, -57, -58, -59, -66, -68, -69, -70, -71, -73, -74, -77, -82, -91, -94, -117, -125.

Bolnica od diagnoze opravlja kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Razprava

HPV negativni rak materničnega vratu naj bi predstavljal biološko zelo redko ločeno skupino raka materničnega vratu in naj bi imel po mnenju nekaterih raziskovalcev slabšo prognozo (5, 6), čeprav to ni bilo dokazano v vseh raziskavah (7). Slabša prognoza HPV negativnih rakov je bila sicer ugotovljena tudi v področju glave in vratu (8) ter pri raku nožnice (9). V nedavni retrospektivni analizi 136 bolnic z rakom materničnega vratu je Rodríguez-Carunchio s sodelavci (10) ugotovil pogostnost HPV negativnega raka 10,2 %, ko so prisotnost visokorizičnih HPV testirali s hibridizacijskim testom hc2. Po ponovnem testiranju s PCR je delež HPV negativnih rakov padel na 5,8 %. Adenokarcinom materničnega vratu je bil pogostejše HPV negativen v primerjavi s ploščatoceličnim rakom. Prav tako so bili HPV negativni raki materničnega vratu v njihovi raziskavi odkriti v bolj napredovalem FIGO stadiju z višjo stopnjo zasevanja v bezgavke in slabšim preživetjem brez ponovitve bolezni (10).

Kljub temu, da je široko sprejeto, da je okužba s HPV nujen, vendar ne zadosten vzrok za nastanek materničnega vratu (1), so različne raziskovalne skupine poročale o 4–52 % pogostnosti HPV negativnega raka materničnega vratu (11–13). Seveda je rezultate raziskav z velikim deležem HPV negativnega raka materničnega vratu potrebno vzeti z rezervo, zaradi uporabe premalo občutljivih in nevalidiranih HPV testov.

V preteklosti so kot možen vzrok negativnega HPV pri raku materničnega vratu opisali tudi napake pri histološki klasifikaciji in obravnavo raka endometrija kot adenokarcinom materničnega vratu (10). Kot možno razlago so navajali tudi nizko vsebnost HPV DNA v posameznih redkih primerih raka materničnega vratu (4) in deležije posameznih delov genoma HPV pri vključitvi v genom gostitelja (10).

Kaj smo se naučili

HPV negativni rak materničnega vratu je redka najdba, ki je sicer pogostejša v primerih adenokarcinoma materničnega vratu. Podatki v literaturi glede povezave statusa HPV in preživetja se razlikujejo.

Literatura

1. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 103–8.
2. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21(6): 533–9.
3. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 927–35.
4. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
5. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990; 335: 1171–4.
6. Higgins GD, Davy M, Roder D, Uzelin DM, Phillips GE, Burrell CJ. Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human Papillomavirus RNA. *Lancet* 1991; 338: 910–13.
7. Barreto CL, Martins DB, De Lima Filho JL, Magalhaes V. Detection of Human Papillomavirus in biopsies of patients with cervical cancer, and its association with prognosis. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 643–8.
8. Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115: 2701–9.
9. Alonso I, Felix A, Torne A, Fuste V, del Pino M, Castillo P, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 194–9.
10. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenberg RD, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG* 2015; 122(1): 119–27.
11. Igidbashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue genotyping of 37 in situ and invasive cervical cancer with a concomitant negative HC2 HPV DNA test. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 87–91.
12. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 2349–59.
13. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, et al. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007; 120: 1999–2006.