

# Atipične ploščate celice v brisu mlade ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom proti HPV

## *Predstavitev primera*

Ana Pogačnik<sup>1</sup>, Anamarija Petek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Jesenice, Cesta maršala Tita 78, Jesenice

### **Povzetek**

V Sloveniji je bilo uvedeno prostovoljno cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV) decembra 2006 s štirivalentnim cepivom. Cepijo se deklice od 9. do vključno 13. leta starosti. Cepljenje se opravi z dvema ali tremi odmerki cepiva glede na starost ob začetku cepljenja. Od leta 2015 je na voljo devetvalentno cepivo. Program presejalnega odvzema brisa materničnega vratu (BMV) je enak za cepljene in necepljene ženske. Študije so pokazale, da cepljenje proti HPV ščiti pred okužbo istega rodu HPV, delno pa tudi pred sorodnimi rodovi HPV, vendar ne 100-odstotno, zato lahko v BMV tudi pri cepljenih ženskah vidimo atipične ploščate celice-neopredeljene (APC-N), ki jih povzročajo drugi virusi. Po podatkih iz literature je tveganje CIN2+ pri cepljenih ženskah statistično značilno manjše, zato pri njih kljub prisotnosti APC-N ne postopamo radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, bris materničnega vratu, atipične ploščate celice-neopredeljene

### **Uvod**

Spoznanje, da je okužba s humanimi papilomavirusi ključna za nastanek raka materničnega vratu, je bilo odločilna za uvedbo cepljenja proti okužbi s temi virusi. Hudo ogrožajoči genotipi HPV so odgovorni za nastanek več kot 99 % primerov raka materničnega vratu (1), med njimi sta najpomembnejša HPV-16 in HPV-18, ki se po ugotovitvah raziskav lažje integri-rata v humani genom kot drugi tipi virusov (2). Zato so najprej razvili cepivo proti tema dvema genotipoma HPV. Za štirivalentno cepivo, ki ščiti pred okužbo s HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, je Evropska federacija za zdravila (EMA) izdala dovoljenje za uporabo leta 2006; v Sloveniji je cepivo na voljo od decembra 2006. Za devetvalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje leta 2015, v Sloveniji pa je na voljo od druge polovice 2016. V prispevku predstavljamo primer ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom Silgard in imela ob vstopu v presejalni program ZORA v BMV ugotovljene atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N).

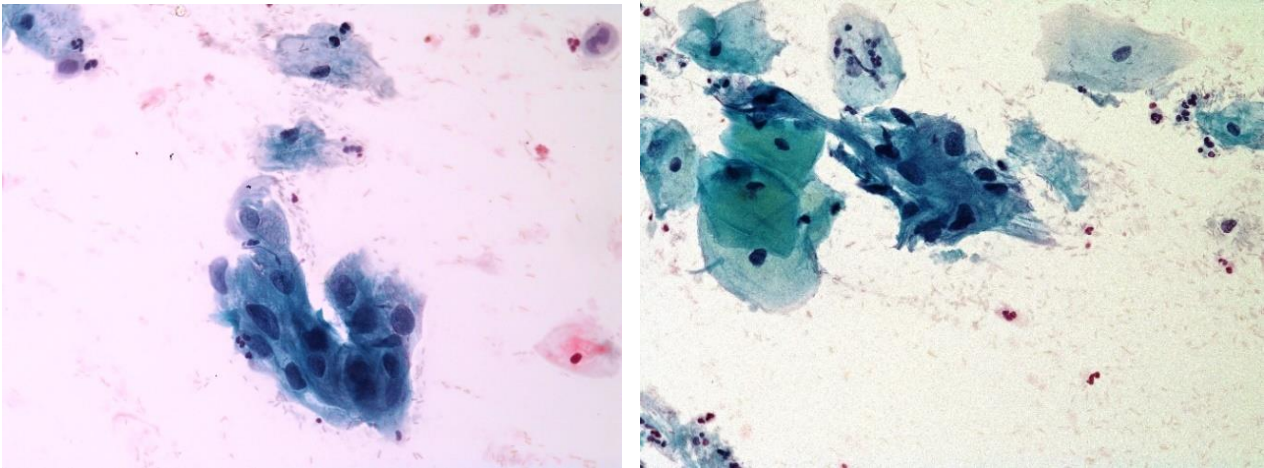
### **Prikaz primera**

Enaindvajsetletna ženska je prišla na prvi odvzem brisa materničnega vratu (BMV) v starosti 21 let. Ci-

tološki izvid je bil: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). V skladu s smernicami je prišla na kontrolo čez 6 mesecev, izvid BMV je bil normalen, triažni test HPV pa je bil pozitiven. Ob drugem obisku je povedala, da je bila cepljena s štirivalentnim cepivom Silgard, ki zaščiti pred boleznimi, ki jih povzročajo genotipi HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18. Na željo ginekologa so na Inštitutu za mikrobiologijo (IMI) napravili tipizacijo HPV in ugotovili pozitiven genotip 51 in 54. Ponovna kontrola BMV čez 6 mesecev je pokazala normalen bris. Ob vseh pregledih je bil izvid kolposkopije negativen. Pri kontroli čez eno leto so bile v BMV vidne patološke spremembe nizke stopnje (PIL-NS). Čez 6 mesecev, ženska je bila tedaj stara 24 let, je bil bris ponovno patološki in sicer atipične ploščate celice - ne moremo izključiti spremembe visoke stopnje (APC-VS), ob tem je bil pri kolposkopiji viden blag mozaik. Zato se je ginekolog odločil za ekscizijo spremembe, histopatološki izvid je pokazal samo cervicitis brez patoloških sprememb.

### **Razprava**

Atipijo ploščatih celic v BMV povzročajo različni dejavniki, kot so virusi, bakterije ali mehanični dražljaji. V tem primeru ne gre za patološke, ampak za reaktivne spremembe. Citološka ocena je subjektivna, zato je v Smernicah za celostno obravnavo žensk pre-



**Slika 1. in 2.** Prvi presejalni BMV z atipičnimi celicami-neopredeljenimi (APC-N).

dlagano, da se pri diagnozi APC-N opravi triažni test HPV (3). Triažni test vsebuje naslednje genotipe HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Pozitivna reakcija kaže, da je v BMV prisoten najmanj eden od testiranih genotipov HPV. V našem primeru je bila ženska, cepljena proti HPV 16, 18, 6 in 8, okužila pa se je z virusoma HPV 51 in 54, zaradi katerih je imela v BMV APC-N. Tri leta po prvem odvzemu BMV in diagnozi APC-N, je biopsija pokazala cervicitis brez patoloških sprememb. Študije so pokazale, da cepljenje proti HPV ščiti pred okužbo z genotipom HPV v cepivu, deloma pa je prisotna tudi zaščita pred sorodnimi genotipi HPV (4), vendar ni 100-odstotna (5).

Tudi ta primer nam potrjuje prepričanje, da je pri mladi populaciji v starostni skupini 20-29 let tveganje, da se bo iz patoloških sprememb nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) razvil CIN2+ majhno, še posebno velja to za cepljene ženske. Mlade ženske v večini primerov spontano prebolijo prehodno okužbo, patološke spremembe z očiščenjem okužbe izzvenijo (6). V tej starostni skupini je zelo pomembno, da pri patoloških spremembah nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) ne postopamo preveč radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi, ampak se raje odločimo za spremljanje žensk. Tudi dodatna genotipizacija ni potrebna.

V Sloveniji na žalost še nimamo vzpostavljenega registra vseh cepljenih žensk, tako da so zaenkrat smernice za obravnavo žensk, ki imajo patološke BMV pri cepljenih in necepljenih ženskah enake. Zato tudi ne moremo narediti študije, kot so jo naredili na Danskem, kjer so primerjali prve presejalne BMV dveh zaprtih kohort žensk. Prvi kohorti žensk, rojeni 1993, je bilo ponujeno cepljene s štirivalentnim cepivom (precepljenost v tej kohorti je bila 92 %), v drugi kohorti so bile ženske rojene 1983 in niso bile cepljene.

Med obema kohortama so primerjali izvide BMV ob prvem presejalnem pregledu. Ugotovili so, da je bil odstotek žensk s patološkim BMV v skupini, rojeni 1993, 9,4 %, kar je statistično značilno več v primerjavi z ženskami rojenimi 1983, pri katerih je bil 9,0 %. Medtem ko je bil odstotek patoloških sprememb visoke stopnje (PIL-VS) pri cepljeni kohorti žensk rojeni 1993 statistično značilno manjši. V članku so Danci skušali razložiti, zakaj je bilo odkritih več patoloških sprememb nizke stopnje v cepljeni kohorti, rojeni 1993. Glavni razlog bi lahko bil predvsem prehod iz konvencionalne citologije na tekočinsko, drugi razlog pa ta, da so bile nekatere ženske cepljene kasneje, po tem ko so bile že spolno aktivne. Te ugotovitve morajo še podrobneje raziskati. Pomembna ugotovitev njihove raziskave je, da je pri cepljenih ženskah odstotek PIL-VS manjši, kar ima za posledico manj kolposkopij in manj biopsij (7).

### Zaključek

Pri mladi populaciji v starostni skupini 20–29 let je tveganje, da se bo iz patoloških sprememb nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) razvil CIN2+ majhna, ker mlade ženske v večini primerov spontano prebolijo prehodno okužbo in patološke spremembe z očiščenjem okužbe izzvenijo. V tej starostni skupini je zelo pomembno, da pri patoloških spremembah nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) ne postopamo preveč radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi, ampak se raje odločimo samo za spremljanje žensk.

### Literatura

1. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Hošnjak L. Značilnosti okužbe s HPV. Zbornik predavanj 5 Zorin dan; Ljubljana Onkološki inštitut 2014:25–33.
2. Khan MJ, Castel PE, Lorinz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women

- with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072–9.
3. Uršič-Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
  4. Ault KA. Human papillomavirus vaccines and potential for cross-protection between related types. *Gynecologic Oncology* 2007; 107:S31–S33.
  5. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papillomavirus (HPV) prophylactic vaccination: Challenges for public health and implication for screening. *Vaccine* 2007;25(16):3007–13.
  6. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v programu ZORA: ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Onkološki inštitut Ljubljana, 2013;Specialistična naloga.
  7. Thanmsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lyng E. Impact of HPV- vaccination on outcome of cervical cytology screening in Denmark -a register based cohort study. *Int J Cancer* 2018. Accepted Article, doi:10.1002/ijc.31568. PMID 29707775.