

Povezava med okužbo s HPV in žleznim rakom materničnega vratu – sprememba v bremenu boleznih pri cepljenih proti HPV

Maja Pakiž

Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

Povzetek

Žlezni rak materničnega vratu predstavlja eno petino rakov materničnega vratu. Za razliko od ploščatoceličnega, se je incidenca žleznega RMV po uvedbi citološkega presejanja povečala. Predrakava sprememba in žlezni RMV nastaneta v transformacijski coni, se pa žlezne spremembe pojavljajo visoko v cervikalnem kanalu in v več žariščih, zato je njihovo odkrivanje težje in kasnejše, kot to velja za ploščatocelične lezije. Nastanek žleznih predrakavih sprememb in invazivnega raka je prav tako povezan z nevarnejšimi HPV. HPV 16 povzroča nekaj več kot polovico žleznih RMV, pri ostalih pa za razliko od ploščatoceličnih lezij prednjačijo HPV 18 in 45. Najnovejše populacijske raziskave potrjujejo, da se incidenca predrakavih sprememb in invazivnega RMV po uvedbi cepljenja proti nevarnejšim HPV manjša tudi pri žleznih spremembah. Potrebno bo intenzivno spodbujanje k cepljenju na populacijski ravni in pri posameznikih, če želimo, da bo v prihodnosti mogoča eliminacija RMV.

Ključne besede: AIS, žlezni RMV, presejanje, cepljenje proti HPV

Uvod

Žlezni rak materničnega vratu (RMV) predstavlja približno eno petino RMV. Čeprav se je incidenca vseh RMV od uvedbe citološkega presejanja v 50. in 60. letih prejšnjega stoletja ves čas manjšala v razvitih državah in pri nas, pa se je incidenca žleznega RMV počasi večala (1, 2, 3). Z uvedbo citološkega presejanja se je v tem času povečala incidenca predrakavih sprememb (CIN3 in adenokarcinoma in situ-AIS), kar je pričakovano, saj se jih s presejanjem več odkrije, njihova odstranitev pred maligno alteracijo pa posledično pomeni manjšanje incidence invazivnega RMV (4, 5, 6, 7, 8).

Etiopatogeneza žleznih sprememb

Tako ploščatocelični kot žlezni RMV in predrakave spremembe nastanejo najpogosteje na stičišču ploščatega in žleznega epitelijskega cone. Žlezne predrakave spremembe (AIS), imajo dodatno lastnost, da se premikajo navzgor po žleznom epiteliju cervikalnega kanala in da se pogosteje pojavljajo v več med seboj ločenih žariščih (9). To pomeni, da so nam spremembe težko ali celo nedosegljive s standardnimi diagnostičnimi metodami (citološki bris materničnega vratu, kolposkopija). Citološki bris

materničnega vratu je manj občutljiv in manj učinkovit za zaznavo žleznih sprememb (v primerjavi s ploščatoceličnimi), kolposkopsko je cervikalni kanal težje dostopen. Žlezne spremembe celic materničnega vratu zato pogosteje spregledamo, kar 30 do 60 % AIS se najde naključno ob spremljanju ploščatoceličnih lezij. Velja, da invazivni žlezni rak pogosteje odkrijemo v višjem stadiju bolezni kot ploščatoceličnega (10, 11, 12). V strokovni literaturi je tudi manj podatkov o AIS, ker se te spremembe pogosto poročajo in proučujejo "skrito" skupaj s CIN3.

Tako kot za ploščatocelične predrakave spremembe in invazivni RMV, so tudi za nastanek AIS in invazivnega žleznega RMV odgovorni nevarnejši HPV (12). Prisotni so praktično v vseh AIS. Tako v svetu kot pri nas je okoli 70 % rakov materničnega vratu in predrakavih sprememb povezanih z nevarnejšimi HPV 16 in 18 (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). HPV virusi so glede na stabilni gen L1 razdeljeni v 5 rodov. Alfa rod je povezan z raki na sluznicah. Večina nevarnejših HPV, povezanih z rakom materničnega vratu, pripadajo alfa-7 rodu (HPV 18, 39, 45, 59) ter alfa-9 rodu (HPV 16, 31, 33, 35, 53, 58). Tako v CIN kot v AIS je najpogostejši povzročitelj HPV 16 (okoli 55-60%). Pri ostalih AIS, približno 45 %, pa se pojavljajo HPV 18 in ostali alfa-7 HPV, za razliko od CIN3, kjer se alfa-7 HPV po-

javljajo le pri okoli 12 % lezij (19, 20). Analiza 10-letnega preživetja pri raku materničnega vratu je pokazala, da je prognoza invazivnih rakov, povzročenih s HPV iz skupine alfa-7, slabša kot iz skupine alfa-9 (21). To se sklada s podatkom, da je prognoza žleznihih rakov materničnega vratu slabša, vendar težko opredelimo, ali je to samo zaradi odkritja v bolj napredovali obliki ali zaradi hitreje onkogeneze.

Raziskave o povezavi cepljenja proti HPV in žleznihih spremembami materničnega vratu

Leta 2006 je bilo uvedeno cepljenje proti nevarnejšima HPV 16 in 18. Sledila je uvedba devet valentnega cepiva (2015), ki poleg HPV 16 in 18 dodatno vsebuje antigene HPV 31, 33, 45, 52, 58, ter manj nevarna HPV 6 in 11. Cepljenje je bilo različno sprejeto in različno intenzivno uvedeno po celem svetu. Najvišjo stopnjo precepljenosti so uspeli doseči v Avstraliji (93,7 %) (22), v Evropi prednjačijo Portugalska (84 %), Velika Britanija (80 %) in Danska (79 %) (23), visok odstotek (69 %) dosejajo tudi v ZDA (24). Incidenca predrakavih sprememb se je najbolj zmanjšala v Avstraliji, kjer imajo s cepljenjem tudi največ izkušenj. Letos je bila izvedena in v reviji *Lancet* objavljena najboljšežnejša meta-analiza podatkov o vplivu cepljenja na okužbo s HPV, incidenco anogenitalnih bradavic in CIN2/CIN3 (25). Zajela je podatke o približno 60 milijonih posameznikov iz 14 razvitih držav, objavljenih v 65 člankih. Analiza je potrdila izrazito zmanjšanje prevalence okužb s HPV (za okoli 70-80 %) in incidence CIN2/CIN3 (za 30 do 50 %; večji odstotek med mlajšimi preiskovankami). Če povzamemo, so v znanstveni literaturi na voljo izvrstni podatki, ki potrjujejo učinkovitost in varnost cepiv za preprečevanje okužb z najpogostejšimi nevarnejšimi HPV in s tem predrakavih sprememb materničnega vratu. Poleg manjše incidence RMV, ki smo jo dosegli s citološkim presejanjem, lahko po uvedbi cepljenja proti HPV pričakujemo tudi manjšo incidenco žleznihih predrakavih sprememb in s tem manj zdravljenja žensk v rodni dobi (25).

Glede na to, da je etiopatogeneza CIN in AIS podobna, najpogostejši nevarnejši HPV, ki ju povzročajo, pa so zajeti v vseh cepivih, lahko pričakujemo tudi manjšanje incidence AIS in žleznega RMV.

Letos je bila objavljena največja analiza v ZDA do danes, ki se je osredotočila na učinek cepljenja na incidenco žleznihih predrakavih sprememb (20). Gre za analizo populacijskih podatkov, ki so jih pridobili iz citopatoloških laboratorijev na petih lokacijah v ZDA. Poleg pregleda dokumentacije so centralno ponovno

naredili patološki pregled lezij in HPV tipizacijo. Raziskava je zajela ženske, starejše od 18 let. Analiza je najprej potrdila že znano dejstvo, da se AIS odkrije praviloma pri starejših ženskah (povprečna starost 37 let za razliko od CIN3, kjer je bila 31 let) in da je HPV 16 najpogostejše v AIS in CIN3, medtem ko pri AIS nato sledi pretežno HPV 18. Eden od najpomembnejših zaključkov raziskave je bil, da so pri 21–24 let starih preiskovankah v letih 2010–2015 ugotavljali izrazit padec incidence AIS, kar je najverjetneje posledica cepljenja, uvedenega v ZDA leta 2006.

V starostni skupini 30-39 let pa so v istem obdobju (2012–2015) ugotavljali porast AIS. Podobno so ugotavljali tudi Nizozemci (26). Rezultat je najverjetneje povezan s širjenjem HPV testiranja v presejanju. Prevladuje mnenje, da lahko s presejanjem s testom HPV zajamemo več sprememb žleznihih celic kot s citološkim presejanjem. Presejanje s testom HPV poteka v ZDA od leta 2004 (20).

Zaključek

Cepljenje proti nevarnejšim HPV je ukrep, s katerim lahko po do sedaj znanih podatkih pričakujemo, da se bo incidenca tako AIS kot žleznega RMV, ki se je večala po uvedbi citološkega presejanja, začela manjšati. V Sloveniji imamo uvedeno brezplačno cepljenje deklic v 6. razredu OŠ od šolskega leta 2009/2010, ki pa ni obvezno. Na žalost imamo relativno nizko precepljenost, v šolskem letu 2017/2018, znašala je 49,8 % (27). Pozitivno pa izstopajo koroške občine z 80 % precepljenostjo, ki nam morajo biti za zgled in spodbudo, da na državni ravni začnemo slediti uspehom Avstralije, ki bo verjetno prva država na svetu, v kateri ne bo tistih RMV, ki jih povzročajo najpogostejši tipi HPV.

Literatura

1. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. Srivastava S, Grizzle WE, editors. *Cancer Biomarkers*. 2011 Oct 26;9(1–6):21–39.
2. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *Journal of Women's Health*. 2012 Oct;21(10):1031–7.
3. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2019 Oct 18]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer>.
4. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008.

5. Silver MI, Schiffman M, Fetterman B. The population impact of human papillomavirus/cytology cervical cotesting at 3-year intervals: reduced cervical cancer risk and decreased yield of precancer per screen. *Cancer* 2016;122:3682–6.
6. Miller JW, Royalty J, Henley J. Breast and cervical cancers diagnosed and stage at diagnosis among women served through the National Breast and cervical cancer early detection program. *Cancer Causes Control* 2015;26:741–7.
7. Andrae B, Kemetli L, Sparen P. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622–9.
8. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodrič T, Rakar S, Možina A, et al. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Sep;140(1):82–9.
9. Polterauer S, Reinthaller A, Horvat R. Cervical adenocarcinoma in situ: update and management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2:86–93.
10. Munro A, Codde J, Spilsbury K. Risk of persistent and recurrent cervical neoplasia following incidentally detected adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:272–7.
11. Loureiro J, Olivia E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:453–83.
12. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011;128:1344–53.
13. Castellsaue, Ault KA, Bosch FX. Human papillomavirus detection in cervical neoplasia attributed to 12 high-risk human papillomavirus genotypes by region. *Papillomavirus Res* 2016;2:61–9.
14. Joste NE, Ronnet BM, Hunt WC. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;24:230–40.
15. Hairi S, Unger ER, Powell SE. Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States. *J Infect Dis* 2012;206:1878–86.
16. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2009 Jun;18(2):47–52.
17. Jančar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Aug;145(2):184–8.
18. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: A cervical cancer screening based study. *Vaccine*. 2012 Jan;30(2):116–20.
19. Clifford G, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2008;122:1684–5.
20. Cleveland AA, Gargano JW, Patk IU, Griffin MR, Nicola LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008-2015; *Int J Cancer* 2019;doi 10.1002/ijc.32340.
21. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget* 2018 Apr 10;9(27):18786–18796.
22. Hull B, Hendry A, Dey A, Beard F, Brotherton J, McIntyre P. Annual Immunisation Coverage Report 2016. *Commun Dis Intell* (2018). 2019 Sep 16;43.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
24. Walker TY, Elam-Evans LD, Yenkey D. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:909–17.
25. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10197):497–509.
26. Van der Host J, Siebers AG, Bulten J. Increasing incidence of invasive and in-situ cervical adenocarcinoma in The Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med* 2017;6:416–23.
27. Precepljenost deklic, ki obiskujejo 6. razred OŠ | www.nijz.si [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/precepljenost-deklic-ki-obiskujejo-6-razred-os>.