

Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje pri bolnicah po cepljenju proti HPV

Mateja Sladič, Pepita Taneska, Branko Cvjetičanin, Špela Smrkolj

Klinični oddelek za ginekologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

Povzetek

Perzistentna virusna okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV) je vzrok za pojav praktično vseh predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV). Multicentrične randomizirane klinične študije so pokazale, da štirivalentno in devetvalentno cepivo proti HPV učinkovito preprečuje hujše displastične spremembe materničnega vratu. Zaščita je tri leta po cepljenju med 97 in 100 % v populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV oz. 44 %—61 % v celotni populaciji. Kljub cepljenju pa v redkih primerih vseeno nastanejo predrakave spremembe.

V prispevku sta prikazana primera dveh bolnic, ki sta bili cepljeni proti HPV s štirivalentnim cepivom. Preventivni citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV) je pri obeh bolnicah pokazal ploščatocelično intaepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS). Pri obeh bolnicah je bila ob kolposkopiji opravljena biopsija porcije materničnega vratu, pri obeh je bila patohistološka preiskava sumljiva za cervikalno intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS oz. CIN 3). Obe bolnici smo spremljali konzervativno in po 6 mesecih je pri obeh prišlo do spontane regresije omenjenih patoloških sprememb.

Kljub temu, da cepivo proti HPV preprečuje vznik visokega deleža predrakavih sprememb in RMV, še vedno obstaja manjši delež visokorizičnih genotipov HPV, proti katerim nas cepivo ne zaščiti, zato je potrebno cepljene ženske spodbujati, da se redno udeležujejo preventivnih ginekoloških pregledov v okviru državnega programa ZORA.

Ključne besede: cepljenje, HPV, PIL-VS

Uvod

HPV je najpogostejši spolno prenosljiv virus na svetu, pri čemer primarna okužba praviloma nastopi že ob začetku spolnega življenja. Okužba je povezana s pojavom praktično vseh RMV in displazij materničnega vratu, poleg tega pa povzroča 90 % analnih, 70 % vaginalnih, 50 % penilnih, 40 % vulvarnih in 13—72 % orofaringealnih rakov. Visokorizična genotipa HPV 16 in 18 povzročata okrog 70 % vseh RMV in 80—90% s HPV povezanih neoplazem na drugih mestih, medtem ko so genotipi 31, 33, 45, 52 in 58 odgovorni za pojav dodatnih 20 % RMV. Nizkorizična genotipa HPV 6 in 11 pa sta vzrok za pojav 90 % anogenitalnih bradavic (1).

Pred okužbo s HPV se je možno zaščititi s cepljenjem. Dovoljenje za splošno uporabo v Evropi imajo tri vrste cepiva: cepivo, ki ščiti pred okužbo z dvema, cepivo, ki ščiti pred okužbo s štirimi in cepivo, ki ščiti pred okužbo z devetimi genotipi HPV. Za štirivalentno cepivo je Evropske agencije za zdravila (EMA) izdala dovoljenje v letu 2006. Pri nas je na voljo od decembra 2006. Za dvovalentno cepivo je EMA izdala

dovoljenje v letu 2007. Od takrat je na voljo tudi pri nas. Za devetvalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje v juniju 2015, pri nas je na voljo od druge polovice leta 2016 (2, 3). V Sloveniji je bil program cepljenja proti HPV uveden v letih 2009/2010, in sicer za deklice v 6. razredu osnovne šole kot priporočeno (neobvezno) cepljenje, za katerega deklice potrebujejo privolitev staršev (2, 3).

Z uvedbo cepilnih programov proti HPV v številnih državah po svetu, lahko opazimo očiten upad cervikalnih predrakavih in rakavih bolezni, predvsem pri ženskah, ki so bile cepljene pred pričetkom spolnega življenja in v državah z visokim deležem precepljenosti (4, 5, 6). Navkljub dejstvu, da se je cepivo izkazalo za visoko učinkovito v zniževanju bolezni povezanimi s HPV, se moramo zavedati, da cepivo ne varuje pred vsemi znanimi onkogenimi tipi HPV, ki povzročajo RMV (7, 8). Posledično se za ženske cepljene proti HPV do sedaj v Sloveniji še niso spremenile smernice presejanja, zato se za njih še vedno priporoča redno udeleževanje ginekoloških pregledov v okviru Državnega presejalnega programa ZORA (9).

V nadaljevanju prikazujemo dva primera bolnic, ki sta bili cepljeni s štirivalentnim cepivom proti HPV in pri katerih smo ob odvzemu preventivnega BMV ugotovili PIL-VS.

Predstavitev kliničnih primerov

Predstavljamo primer 19-letnega dekleta (nulipara), ki je bila leta 2015 v starosti 15 let cepljena proti HPV s štirivalentnim cepivom. Redni preventivni BMV so pri njej prvič odvzeli junija 2019, citološki pregled je pokazal PIL-VS. Nato je bila istega meseca napotena na kolposkopijo, kjer je bila vidna atipična transformacijska cona ter postavljen sum na displazijo materničnega vratu. Ciljna biopsija porcije je bila opravljena 10 dni kasneje, izvid histopatološke preiskave je govoril za fokalno koilocitozo in diskretno žarišče PIL-VS/CIN 3. Glede na mladost bolnice in predhodno cepljenost proti HPV so novembra 2019 ponovili kolposkopijo, ki je bila sumljiva za visokorizično displazijo (PIL-VS). Sočasno je bil odvzet tudi presejalni test HPV z genotipizacijo, ki je bil negativen za najbolj pogosta visokorizična genotipa HPV (16/18), prav tako je bil negativen za ostale visokorizične genotipe HPV. Slab mesec kasneje je bila ponovno odvzeta biopsija materničnega vratu, histopatološka preiskava je pokazala kronični cervicitis brez vidnih displastičnih sprememb. Tri mesece kasneje, marca 2020, je bila narejena kontrolna kolposkopija, kjer je bila vidna blaga sumljiva sprememba, na mestu katere je bila sočasno odvzeta ponovna biopsija, ki ni pokazala displastičnih sprememb. Šest mesecev pozneje je citološki izvid BMV pokazal PIL-NS.

Drugi primer pa je 24-letna ženska (nulipara), ki je bila leta 2009 v starosti 14 let cepljena proti HPV, prav tako s štirivalentnim cepivom. Februarja 2019 je bil pri njej odvzet preventivni BMV, citomorfološka slika je ustrezala APC-VS. Po Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je v teh primerih predvidena biopsija porcije, ki je bila opravljena mesec dni kasneje, histopatološka preiskava je pokazala PIL-NS/koilocitozo ter kronični cervicitis. Po predlogu citologa je bil kontrolni BMV predviden čez tri mesece, pri pacientki pa je bil odvzet sedem mesecev po predhodnem BMV. Citološki pregled je pokazal PIL-VS. Tri mesece kasneje je bila opravljena kolposkopija, ki je bila sumljiva za displastične spremembe, zato je bila mesec dni kasneje opravljena še abrazija cervikalnega kanala (CK) in ponovna biopsija porcije. Histopatološki pregled je bil sumljiv za PIL-VS v odščipu porcije, medtem ko vzorec tkiva abradata CK ni kazal displa-

stičnih sprememb. Tri mesece po posegu kolposkopsko ni bilo videti sumljivih lezij, odvzet BMV je govoril za APC-N.

Sicer je bil pri bolnici predhodno odvzet še presejalni test HPV z genotipizacijo, ki je bil negativen za visokorizična tipa HPV (16/18), vendar je pokazal pozitivno reakcijo na vsaj enega izmed ostalih visokorizičnih tipov HPV (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Pri obeh bolnicah je šest mesecev po zadnjem BMV predviden kontrolni pregled z odvzecom BMV.

Razprava

Sistematični pregledni članki in metaanalize so pokazali, da cepivo proti HPV varuje tudi pred pojavom predrakavih sprememb materničnega vratu (10). Svetovni pregled 10-letnih izkušenj s štirivalentnim cepivom je pokazal, da se zmanjša pojav okužb s HPV 6/11/16/18 ter genitalnih bradavic za 90 %, cervikalne intraepitelijske lezije (CIN) nizke stopnje za 45 % in visoke stopnje za 85 % (1). Kljub obetavnim rezultatom pa se moramo zavedati, da HPV imunizacija ni učinkovita pri odpravljanju okužbe s HPV in že prisotnih genitalnih bradavic ali CIN. Prav tako cepivo ne nudi zaščite pred vsemi genotipi HPV, ki lahko povzročajo RMV (11). Po zadnjih priporočilih Ameriškega združenja ginekologov in porodničarjev (ACOG, The American College of Obstetricians and Gynecologists) veljajo za cepljene ženske enaka priporočila za presejanje kot za necepljene. Torej, optimalni pristop k presejanju žensk, ki so bile cepljene še vedno ni popolnoma jasen (12, 13). Tako državni preventivni program ZORA kot zdravstveno osebje smo dolžni opozarjati na možnost pojava bolezni materničnega vratu kljub predhodnemu cepljenju proti HPV.

Kaj smo se naučili?

1. Divalentno, štirivalentno in devetvalentno cepivo proti HPV varujeta pred okužbo z genotipi HPV, ki povzročajo 70 % oz. 90 % vseh predrakavih sprememb in raka materničnega vratu.
2. Cepivo ne varuje pred vsemi genotipi HPV, ki lahko povzročajo RMV. Dodatno pa se je potrebno zavedati, da so nekatere prejemnice cepiva predhodno že bile okužene z visokorizičnimi tipi HPV.
3. Tako v tujini kot pri nas se že pojavljajo posamezni primeri PIL-VS, pri bolnicah predhodno cepljenih proti HPV.
4. Dokler ne bodo znani rezultati kliničnih študij, ostajajo priporočila za presejanje za RMV enaka tudi za ženske, ki so se že cepile proti HPV. Pri

obravnavi teh pa smo bolj konzervativni, kot pri obravnavi necepljenih.

Literatura

1. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–27.
2. Šinkovec N, Učakar V, Grgič Vitek M. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti. In: Zbornik predavanj, 9. Izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo. 2019 Nov 12; Brdo pri Kranju. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019; p. 63-65.
3. Jančar N. Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA. In: Zbornik predavanj, 8. Izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo. 2018 Nov 21; Brdo pri Kranju. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018; p. 80-81.
4. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.
5. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*. 2013 Apr;104(4):465-72.
6. Lei J, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Eng J Med* 2020;383:1340-8.
7. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915.
8. McLucas B, Vail E, Chua KJ, Walt G. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Cse Rep*. 2019 Aug 10;12(8):e230366.
9. Uršič Vrščaj M RS, 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.
10. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5):CD009069
11. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;361:271.
12. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7.
13. Branković I, Verdonk P, Klinge I. Applying a gender lens on human papillomavirus infection: cervical cancer screening, HPV DNA testing, and HPV vaccination. *Int J Equity health* 2013;12:14.