

HPV vírus a primárna prevencia rakoviny krčka maternice

Erik Kúdela

Hlavným rizikovým faktorom rakoviny krčka maternice je infekcia HPV vírusom, pričom je nevyhnutná pre vznik viac ako 99,7 % prípadov zhubného ochorenia. Environmentálne a exogénne faktory sú dlhodobo vnímané ako modifikátory vírusovej infekcie. Najrelevantnejšie kofaktory infekcie zahŕňajú dlhodobé fajčenie, multiparitu, dlhodobé užívanie hormonálnych kontraceptív, imunitný systém, stav vaginálneho mikrobiómu aj vzorec pohlavného života. Cieľená prevencia zameraná na rizikové faktory spolu s unikátnou možnosťou využitia očkovania s excelentnými výsledkami a, samozrejme, fungujúci organizovaný skríning môžu v budúcnosti incidenciu rakoviny krčka maternice priblížiť k nulovým hodnotám.

Kľúčové slová: HPV vírus, rakovina krčka maternice, skríning, rizikový faktor, vakcinácia

HPV virus and primary prevention of cervical cancer

HIV infection is the leading risk factor for cervical cancer in 99.7 % of cases. Environmental and exogenous factors are considered to modify the characteristics of viral infection. The essential cofactors include long-term smoking, multiparity, hormonal contraceptives use, immune system, the status of vaginal microbiome, and sexual behaviour. Targeted prevention focused on risk factors, the unique possibility of vaccination with excellent results, and the working screening can lower the incidence of cervical cancer to zero values in the future.

Keywords: HPV virus, cervical cancer, screening, risk factor, vaccination

Všeobec. lek. 2022; 1 (1): 20-22

Úvod

Papilomavírusy boli prvýkrát izolované v roku 1933 ako vírusy spôsobujúce bradavice u zajacov rodu *Sylvilagus*. V krátkom čase bol následne objavený aj tzv. bovinný papilomavírus (BPV). Po týchto objavoch sa ľudský papilomavírus (HPV) stal stredobodom záujmu v onkologickom výskume. V roku 1976 publikoval Harald zur Hausen hypotézu, že ľudský papilomavírus hrá dôležitú úlohu v rozvoji rakoviny krčka maternice. Následne v roku 1983 identifikovali spolu s Ethel-Michele de Villier prítomnosť vírusov HPV 16 a HPV 18 v karcinóme krčka maternice⁽¹⁾. Prelomový objav sa stal základom pre prevenciu, diagnostiku a terapiu cervikálnych prekanceróz a karcinómu krčka maternice. V roku 2008 bola profesorovi zur Hausenovi udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu.

Hoci väčšina papilomavírusových infekcií nespôsobuje žiadne symptómy a spontánne mizne, perzistentná infekcia onkogénnymi typmi môže viesť k vzniku dysplastických zmien a rakoviny krčka maternice. Vysokorizikové HPV (hrHPV) nie sú zodpovedné len za drvivú väčšinu malígnych ochorení krčka maternice, ale sú spojené s variabilnou časťou anogenitálnych karcinómov (pošva, penis, anus) a karcinómov hlavy a krku (jazyk, tonzily a ostatné orofaryngálne oblasti⁽²⁾). V roku 2020 bolo odhadovaných podľa databázy Globocan celosvetovo 604 127 nových prípadov rakoviny krčka maternice, pričom tvoria takmer tretinu všetkých infekciou podmienených malignít. Rakovina krčka maternice je pritom 4. najčastejším malígnym ochorením u žien a 2. najčastejšou malignitou u žien vo vekovej kategórii 15 – 44⁽³⁾. V poslednej dekáde skríning založený na HPV testovaní a profylaktickej vakcinácii radikálne zmenili perspektívu diagnostiky a prevencie cervikálnych neoplázií a zvyškú HPV-asociovaných ochorení.

Prevalencia a klasifikácia HPV vírusu

Najčerstvejšie dáta odhadujúce HPV infekciu medzi ženami s normálnou cervikálnou cytológiou sú založené na systematických prehľadových prácach a metaanalýzach vykonaných v Institute Catala d'Oncologia (ICO)/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Celosvetová prevalencia HPV infekcie je odhadovaná na 11,7 %, hoci existujú podstatné regionálne rozdiely. Na druhej strane veľká väčšina infekcií (70 – 90 %) je asymptomatických a tranzientných, ktoré trvajú priemerne 1-2 roky. Vo všeobecnosti je najvyššia incidencia v mladších populačných ročníkoch. Incidencia HPV infekcie v rozvinutých krajinách dosahuje „HPV peak“ vo veku mladšom ako 25 rokov (24 %) a následne klesá⁽⁴⁾.

V roku 2009 IARC zaradila 12 slizničných HPV typov medzi karcinogénne (hrHPV). Celková klasifikácia vírusov podľa biologických vlastností je nasledovná⁽⁵⁾:

- IARC 1: hrHPV (typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59)
- IARC 2A: pravdepodobne hrHPV (typ 68)
- IARC 2B: možný hrHPV (typy 26, 53, 66, 67, 70, 73 a 82)
- IARC 3: low risk – lrHPV (typy 6, 11...)

HPV 16 a 18 sú dva najčastejšie karcinogénne typy a sú zodpovedné za 70 % prípadov rakoviny krčka maternice a 50 % high-grade cervikálnych intraepitelových lézií grade (HSIL/CIN 3). HPV 16, 18 a 45 tvoria 94 % vírusových infekcií ústiach do adenokarcinómov. Na druhej strane HPV 6 a 11 sú zodpovedné za 90 % genitálnych bradavíc⁽⁶⁾.

Rizikové faktory vzniku rakoviny krčka maternice

HPV vírus

Hlavným rizikovým faktorom rakoviny krčka maternice je infekcia HPV vírusom, pričom je nevyhnutná pre vznik viac ako

99,7 % prípadov zhubného ochorenia⁽⁶⁾. Kauzálny vzťah medzi vírusom HPV a cervikálnym karcinómom je významnejší ako medzi fajčením a rakovinou pľúc. Je však veľmi dobre známe, že samotná hrHPV infekcia nie je vôbec postačujúca v patogenéze rakoviny krčka maternice. V skutočnosti je toto invazívne ochorenie raritou komplikáciou infekcie a vyžaduje viacero ďalších podmienok a udalostí, ktoré pri ich akumulácii vyvolávajú zhubné ochorenie. Riziko infekcie HPV sa počas života ženy pohybuje okolo 80 %, pričom 80 % HPV infekcií je tranzitných a nikdy sa z nich nevyvinie lézia v podobe cervikálnej intraepitelovej lézie⁽⁷⁾. Environmentálne a exogénne faktory sú dlhodobo vnímané ako modifikátory vírusovej infekcie. Najrelevantnejšie kofaktory infekcie zahŕňajú dlhodobé fajčenie, multiparitu, dlhodobé užívanie hormonálnych kontraceptív, imunitný systém, stav vaginálneho mikrobiómu aj vzorec pohlavného života.

Trvá približne 12 – 15 rokov, kým perzistentná HPV infekcia vedie k cervikálnemu karcinómu. Spolu s častou spontánnou regresiou CIN lézií a fenomén vírusového klírensú to len potvrdzuje viackrokovú povahu cervikálnej karcinogenézy. Cervikálna intraepitelová neoplázia má teda tri možné druhy správania: regresia, perzistencia a progresia. Pri CIN 1 60 % lézií regreduje, 30 % perzistuje a 10 % progreduje do CIN 3; prípadne v 1 % do invazívneho ochorenia. CIN 2 regreduje v 40 %, perzistuje v 40 %, do CIN 3 progreduje v 20 % a v 5 % do cervikálneho karcinómu. Nakoniec 30 % lézií CIN 3 regreduje a viac ako 12 % progreduje do karcinómu krčka maternice⁽⁸⁾.

Pohlavný život

Väčšina anogenitálnych HPV infekcií je získaná prostredníctvom sexuálneho kontaktu a nákaza výrazne závisí od počtu sexuálnych partnerov a sexuálneho správania. Nová infekcia môže byť detegovaná už krátko po prvom sexuálnom kontakte s infikovaným partnerom⁽⁹⁾. Výsledkom vysokého percenta prenosu infekcie je, že HPV je veľmi častý v populácii žien s maximom okolo 20 – 25. roku. Dôležitú úlohu v tomto smere zohráva vrodená a špecifická imunita. HPV protilátky sú zistené len u malého počtu pacientok (pre HPV 16 je to 20 %). Prirodzená imunitná ochrana pred HPV má preto iba priemerný dosah na vírusový klírens⁽¹⁰⁾.

Fajčenie

Detekcia vysokých levelov genotoxínov cigaretového dymu (nikotín, kotinín, decht) v cervikálnych sekrétoch a dôkaz ich mutagénnej aktivity zvýraznili význam fajčenia ako rizikového faktora rakoviny krčka maternice. Na bunkovej úrovni znižuje fajčenie počet buniek prezentujúcich antigén v genitálnom epiteli. Takáto imunologická deplécia môže podporovať vírusovú perzistenciu a následnú malígnu transformáciu. Fajčiarky majú významne vyššie riziko skvamocelulárneho karcinómu ako nefajčiarky (RR 1,66), pričom zvýšené riziko je aj u bývalých fajčiarok (RR 1,12). Relatívne riziko rastie s počtom vyfajčených cigariet denne a takisto s mladším vekom začiatku fajčenia⁽¹¹⁾.

Hormonálna antikoncepcia

Ďalším rizikovým faktorom je užívanie hormonálnej antikoncepcie nezávislé od sexuálnej aktivity. Možnou príčinou je deplécia kyseliny listovej a obmedzený metabolizmus mutagénov v pečeni. Hoci presný mechanizmus nie je známy, relatívne riziko RR vzniku zhubného ochorenia pri dlhodobom užívaní (≥ 5 rokov) bolo dvojnásobné⁽¹²⁾.

Koinfekcie a imunosupresia

Porušenie epitelovej integrity s následnou reparatívnou metapláziou asociovanou s akútnou cervicitídou spôsobenou infekciou Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Herpes simplex virus a Trichomonas vaginalis zvyšuje pravdepodobnosť infekcie HPV. Chlamýdiová infekcia je navyše spojená s dlhšou perzistenciou HPV infekcie a je kofaktorom vzniku high-grade cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie a invazívneho karcinómu⁽¹³⁾. Dismikróbia sa však netýka len spomenutých patogénov. Pošvovú mikroflóru tvorí viac ako 200 druhov baktérií a akýkoľvek posun v zmysle prevahy anaeróbov (napr. bakteriálna vaginóza) môže podporovať pretrvávanie HPV infekcie. Na druhej strane, v prípade vírusového klírensú bol pozorovaný vyšší podiel laktobacilov v pošvovej mikroflóre. Práve laktobacily sa javia ako silný protektívny faktor pred rozvinutou HPV infekciou⁽¹⁴⁾.

HPV vakcíny ako primárna prevencia

HPV vakcíny sú neživé očkovacie látky zložené z tzv. virus like particles (VLP) L1 epitopu, pričom sa vyrábajú rekombinantnou technológiou. Dostupné vakcíny nie sú schopné vyvolať ochorenie. V roku 2006 bola uvedená na trh prvá profylaktická vakcína proti HPV typom 6, 11, 16 a 18 – *Silgard* a o rok neskôr vakcína proti HPV 16, 18 – *Cervarix*. V roku 2015 bola licenciovaná zatiaľ posledná komerčne dostupná nonavalentná vakcína namierená proti vírusom HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 – *Gardasil 9*. Princípom účinnosti všetkých vakcín je vytvorenie ochranných protilátok, ktoré cirkulujú v sére a transudáciou sa dostávajú k miestu infekcie. V prípade infekcie HPV typom, ktorý je obsiahnutý vo vakcíne, bude tento typ neutralizovaný skôr, ako dôjde k vstupu do bunky. Cieľom očkovania je teda zabrániť perzistentnej infekcii HPV.

WHO (World Health Organization) a CDC (Center for Disease Control and Prevention) toho času odporúčajú aj dvojdávkovú redukovanú očkovaciu schému pre dievčatá a chlapcov vo veku 9 – 15 rokov. Cervarix aj Gardasil vykazujú podobné titre protilátok ako pri trojdávkovej základnej schéme, ktorá sa odporúča vo vekovej kategórii > 15 rokov⁽¹⁵⁾. Všetky tri vakcíny efektívne chránia pred vznikom dysplastických zmien a rakoviny krčka maternice.

Od uvedenia vakcín na trh implementovalo HPV program viac ako 70 krajín a 12 teritórií. Sedemročný follow-up ukázal, že populačný dosah vakcíny je dosiahnutý pri zaočkovaní aspoň 50 % populácie. Plošné očkovania pre rôzne skupiny mladých žien s plnou úhradou vakcíny zaviedli v priebehu posledných 10 rokov takmer všetky krajiny v Európe v rámci národných imunizačných programov. Postupne tak dosiahli preočkovanosť v danej vekovej skupine priemerne 60 – 70 %, ale napríklad až 80 % v Maďarsku (2015), 85 % v Írsku (2015 pre 12- až 13-ročné dievčatá) alebo 87 % v Portugalsku (2015). V Českej republike je preočkovanosť cieľovej populácie 13-ročných dievčat okolo 60 %. Na Slovensku je výrazne nižšia zaočkovanosť a dosahuje len hodnotu 26 % u dievčat a úbohé 1 % u chlapcov⁽¹⁶⁾.

Záver

Jasná identifikácia etiologického faktora rakoviny krčka maternice a modifikovateľných rizikových faktorov nám dáva možnosť efektívne zakročiť v boji s daným onkologickým ochorením. WHO stratégia si dala za cieľ eradikovať rakovinu krčka maternice do roku 2030 (znížiť incidencia na 4 prípady /100 000 žien). Stratégia WHO 90 – 70 – 90 hovorí o 90 % zaočkovanosti diev-

čat mladších ako 15 rokov, 70 % účasti na skríningu rakoviny krčka maternice vo veku 35 a 45 rokov a liečbe minimálne 90 % prípadov dysplastických zmien a zhubného ochorenia krčka maternice⁽¹⁷⁾. Na Slovensku sa slimačím tempom k danému cieľu budeme približovať. Pomôcť má k tomu spustený organizovaný skríning aj posledná tlačová správa o preplácaní nonavalentnej vakcíny deťom v 13. roku života.

Literatúra

1. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 363-80.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part B: biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(Pt B): 1-441, vol. 100. Lyon, France.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
4. Bruni L, Diaz M, Castellsague X et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010; 202(12): 1789e99
5. Bernard BHU, Burk RD, Chen Z et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010; 401: 70-79
6. Smith JS1, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J of Cancer. 2007; 121(3): 621-632.
7. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assesment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; (31): 3-13.
8. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12(2): 186-192.
9. Winer RL, Feng Q, Hughes JP et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner J Infect Dis. 2008; 197(2): 279-282.
10. Paavonen J, Naud P, Salmerón J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2009; 374 (9686): 301-314.
11. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. 2006; 118(6): 1481-95.
12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data of women with cervical cancer and 35, 509 women without cervical cancer from 24 epidemiologic studies. In Lancet. 2007, vol 370, no 9599, p. 1609-1621.
13. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. Am J Epidemiol. 2005; 162(7): 668-675.
14. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection J Infect Dis. 2014 Dec 1; 210(11): 1723-33.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364(9447): 1757-65.
16. Kótek M. Očkovanie proti HPV. Onkológia. 2016; 11(5): 296-299.
17. <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Erik Kúdela, PhD.
Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM
UNM – Gynekologicko-pôrodnická klinika
Kollárova 2, Martin, 036 01
e-mail: erik.kudela@uniba.sk



PLÁNUJETE VYDAŤ KNIHU, ODBORNÚ MEDICÍNSKU LITERATÚRU, UČEBNICU?

Prípravíme Vám ju podľa Vašich predstáv
za najvýhodnejších podmienok

- finančný manažment
- poradenstvo
- grafika, dtp, typografia
- jazykové úpravy, korektúry
- návrhy obálky knihy
- preklady do iných jazykov
- tlač
- pridelenie ISBN čísla
- marketing publikácie
- distribúcia
- predaj

Ďalšie informácie o príprave publikácie, finančných a organizačných náležitostiach Vám radi zodpovieme na 0910 230 209, alebo amed@amed.sk.

A-medi
management
www.amed.sk