

Sławomir Majewski
Tomasz Pniewski
Manjari Goyal-Stec

ROLA WIRUSÓW BRODAWCZAKA W ROZWOJU ZMIAN ŁAGODNYCH I ZŁOŚLIWYCH OKOLICY NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUSES IN DEVELOPMENT OF BENIGN AND MALIGNANT ANO-GENITAL LESIONS

Streszczenie

Wirusy brodawczaka ludzkiego (*human papilloma viruses*, HPV) wywołują różnorodne zmiany łagodne, przednowotworowe i nowotworowe w okolicy narządów płciowych i odbytu, takie jak kłykciny kończyste, kłykciny olbrzymie, bowenoid papulosis, a także chorobę Bowena (rak *in situ*) oraz raka kolczystokomórkowego. Onkogenny potencjał niektórych HPV zależy od transformujących właściwości onkoproteiny E6 i E7. Rola onkogennych HPV jako czynnika sprawczego jest szczególnie dobrze poznana w raku szyjki macicy. W ponad 99% raków szyjki macicy stwierdza się obecność onkoprotein E6/E7 w komórkach rakowych. Szczególne znaczenie w profilaktyce zakażeń genitalnymi typami HPV może mieć szczepionka składająca się z tzw. cząsteczek wirusopodobnych (*virus-like particles*) zawierających białko L1 wirusa. Cząsteczki te nie zawierają DNA HPV i stąd szczepionka jest całkowicie bezpieczna. Powoduje ona tworzenie się u zaszczepionej osoby wysokich mian swoistych neutralizujących przeciwciał przeciw białku L1 różnych typów HPV. Skuteczność szczepionek przeciw HPV16 i HPV18 dochodzi 100% i zapobiegają one zarówno utrzymywaniu się zakażenia HPV, jak i tworzeniu zmian przednowotworowych na szyjce macicy. „Poczwórna” szczepionka przeciw HPV6, 11, 16 i 18 dodatkowo chroni przed rozwojem łagodnych, ale bardzo często występujących brodawek płciowych.

Summary

Human papillomaviruses (HPV) induce various benign, premalignant and malignant ano-genital lesions, such as genital warts, gigantic condylomata, bowenoid papulosis, Bowen's disease (carcinoma *in situ*) and squamous cell carcinoma. Oncogenic potential of some HPV types depends on transforming properties of E6 and E7 oncoproteins. Role of oncogenic HPVs, as causative agent, is well documented in carcinoma of the uterine cervix. In about 99% of cervical cancers E6/E7 oncoproteins are expressed in transformed epithelial cells. Of special importance for prophylaxis of genital HPV infection is a vaccine consisted of virus-like particles constructed with the use of late L1 capsid protein. Virus-like particles do not contain viral DNA and therefore are safe for vaccinated person. Anti HPV vaccines induce production of high titres of specific neutralizing antibodies directed against L1 protein of various HPV types. Vaccines against HPV16/18 were proved to be almost 100% effective in prevention of both persistent HPV infection and dysplastic lesions in the uterine cervix. Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine, additionally, protects against benign, but frequent, genital warts.

Słowa kluczowe/Key words

wirus brodawczaka ludzkiego ▶ kłykciny kończyste ▶ bowenoid papulosis ▶ choroba Bowena ▶ rak szyjki macicy ▶ diagnostyka, leczenie ▶ szczepionki profilaktyczne
human papillomavirus ▶ genital warts ▶ bowenoid papulosis ▶ Bowen's disease ▶ carcinoma of the uterine cervix ▶ diagnostics, treatment ▶ prophylactic vaccines

Zakażenie genitalnymi typami ludzkiego wirusa brodawczaka (HPV, *human papillomavirus*) jest bardzo rozpowszechnione na świecie i należy do najczęstszych zakażeń wirusowych przenoszonych drogą płciową. Przyjmuje się, że występuje ono przejściowo u około 50% aktywnych seksualnie osób, chociaż u większości może pozostawać w fazie latentnej i nie wywoływać zmian klinicznych [1]. Natomiast u osób z immunosupresją bardzo często obserwuje się rozległe zmiany kliniczne wywołane przez wirusy HPV. Ich przebieg jest z reguły cięższy, a leczenie znacznie utrudnione. Jest to związane z upośledzeniem czynności układu immunologicznego, który sprawuje nadzór także w stosunku do zakażeń HPV [2].

Do większości zakażeń genitalnymi typami HPV dochodzi w czasie pierwszych kontaktów seksualnych, ale także nierzadko w wyniku transmisji wertykalnej (od matki do płodu) lub podczas pielęgnacji dziecka przez osobę zakażoną. Wirusy HPV wywołują w okolicy narządów

płciowych zarówno zmiany łagodne (np. brodawki płciowe, kłykciny kończyste), jak i zmiany przed- i nowotworowe (np. rak typu Bowena, rak szyjki macicy) [1]. Obecność DNA genitalnych typów onkogennych HPV (np. HPV16) najczęściej stwierdza się u młodych kobiet w obrębie narządów płciowych (w zależności od populacji 15–30%). Onkogenne typy HPV (głównie HPV16 i HPV18) związane są przyczynowo z rakiem szyjki macicy [3–6]. Mimo iż szczyt wykrywalności zakażeń przypada na wiek 18–25 lat, to szczyt zapadalności na raka szyjki macicy pojawia się około 50 roku życia [7, 8]. Świadczy to o tym, że proces progresji nowotworowej jest bardzo powolny i wymaga wielu czynników dodatkowych – tzw. ko-kancerogenów.

Epidemiologia zakażeń HPV

W Polsce od kilkunastu lat zauważa się stały wzrost zapadalności na choroby związane z zakażeniem HPV.

prof. dr hab. med.

Sławomir Majewski

lek. med.

Tomasz Pniewski

lek. med.

Manjari Goyal-Stec

Centrum Diagnostyki i Leczenia
Chorób Przenoszonych Drogą
Płciową Akademii Medycznej
w Warszawie

Kłykciny kończyste (tzw. brodawki płciowe) stanowią jedno z najczęstszych rozpoznań stawianych przez lekarzy, zajmujących się zakaźnymi chorobami narządów moczowo-płciowych. Ocenia się, że kłykciny kończyste i inne zmiany związane z zakażeniem HPV można stwierdzić u ponad 1% osób aktywnych seksualnie [9]. U około 4–5 % tej populacji można natomiast wykryć infekcję subkliniczną (stosując np. kolposkopię lub tzw. próbę z kwasem octowym). Badania molekularne umożliwiają wykrycie DNA HPV na błonach śluzowych u około 15–20% osób bez cech klinicznych zakażenia. U ponad 50% aktywnych seksualnie stwierdza się swoiste przeciwciała przeciw białkom kapsydu wirusa. Zatem tylko około 25% ludzi nie ma cech klinicznych wirusologicznych ani immunologicznych zakażenia tzw. genitalnymi typami HPV.

Rak szyjki macicy jest na świecie drugim co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet, a ponieważ związany jest przyczynowo z onkogennymi typami HPV, przyjmuje się, że zastosowanie szczepionki profilaktycznej przeciw genitalnym typom HPV mogłoby skutecznie zapobiegać powstawaniu tego nowotworu. W Polsce odnotowuje się rocznie ponad 4000 przypadków raka szyjki macicy oraz prawie 2000 zgonów z tego powodu. Jest to związane m.in. z niedoskonałym systemem profilaktycznych badań cytologicznych (również małą zgłaszalnością kobiet na badania), które umożliwiają wykrywanie wczesnych zmian przednowotworowych związanych z zakażeniem wirusem HPV.

Podobnie jak w przypadku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, ryzyko zakażenia HPV wzrasta wraz z liczbą partnerów seksualnych. Istotne znaczenie ma również to, ilu innych partnerów ma dany partner. Czynnikiem ryzyka jest również młody wiek inicjacji seksualnej.

Budowa genomu HPV

Genom HPV składa się z około 8000 par zasad, a DNA zawiera kilka genów określanych jako wczesne (E, *early*) oraz późne (L, *late*) [10]. Ponadto w skład genomu HPV wchodzi fragment NCR (*non-coding region*), który nie koduje białek strukturalnych, ale bierze udział w regulacji syntezy DNA wirusowego oraz całego cyklu życiowego wirusa. Białka kapsydu wirusa są kodowane przez dwa geny L1 i L2. Białka regionu wczesnego E1 i E2 odgrywają rolę w rozpoczęciu replikacji DNA wirusa przez związanie komórkowych czynników transkrypcyjnych, które z kolei są „użyte” na potrzeby replikacji HPV. Białko E4 ułatwia interakcje białek wirusowych z keratynami, co prowadzi do powstawania charakterystycznych zmian w keratynocytach, widocznych jako efekt cytotatyczny. Białka E5, E6 i E7 są odpowiedzialne za transformację komórek, a w przypadku HPV „niskiego” ryzyka – jedynie za zwiększenie proliferacji zakażonych komórek.

Objawy kliniczne zakażeń genitalnymi typami HPV

Wirus HPV jest tzw. wirusem proliferacyjnym, czyli namnaża się tylko w komórkach proliferujących. Dlatego też współistniejące stany zapalne w obrębie narządów płciowych oraz czynniki drażniące, zwiększając proliferację nabłonka, ułatwiają również infekcję i namnażanie się wirusa HPV. Zakażenia genitalnymi typami HPV występują szczególnie często u chorych z im-

munosupresją (np. u biorców przeszczepów, osób leczonych cytostatykami) oraz u kobiet w ciąży (wzmoczona wydzielina z dróg rodnych, często współistniejąca drożdżycą).

Tab. 1. Zmiany wywołane przez genitalne typy HPV.

Typy nieonkogenne (HPV6, 11, 42, 43, 44 i inne):
– kłykciny kończyste
– brodawczaki krtani
– kłykciny gigantyczne Buschke-Loewensteina
Typy onkogenne (HPV16, 18, 31, 33, 66 i inne)
– rak szyjki macicy
– rak okolicy ano-genitalnej
– rak głowy i szyi (<i>head and neck cancers</i>)

Genitalne typy HPV wywołują głównie łagodne zmiany brodawczakowate. Oprócz kłykciny kończyste wirusy HPV6 i HPV11 powodują także młodzieńcze brodawczaki krtani. W tym przypadku do zakażenia dochodzi w trakcie porodu drogami natury, gdy u ciężarnej występują rozległe zmiany (kłykciny) na narządach płciowych. Brodawczaki krtani stanowią bardzo duży problem terapeutyczny. U osób z immunosupresją kłykciny kończyste wywołane przez HPV6 lub HPV11 mogą przekształcić się w tzw. kłykciny gigantyczne Buschke-Loewensteina, które są w istocie odmianą raka brodawkowego. Onkogenne typy HPV (najczęściej HPV16) powodują zmiany przedrakowe oraz raki w szyjce macicy i na zewnętrznych narządach płciowych.

Do przeniesienia zakażenia najczęściej dochodzi podczas kontaktów seksualnych (genitalno-genitalnych, oralno-genitalnych i analno-genitalnych). Udowodniono, że zakażenie jest także możliwe w czasie ciąży (przez łożysko). Matka mająca kłykciny kończyste, pielęgnująca małe dziecko może przenieść zakażenie HPV6/11 przez palce dłoni. Dzieci, u których występują brodawki skórne na rękach, mogą w drodze autoinokulacji spowodować zakażenie okolic narządów płciowych, co prowadzi do powstania kłykciny (w tym przypadku często stwierdza się w kłykcinach DNA skórnego typu HPV2). Do zakażenia dzieci może również dojść w wyniku molestowania seksualnego przez dorosłych (tab. 1).

Kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*)

Okres wylegania choroby wynosi od kilku tygodni do 12 miesięcy (średnio 3–6 miesięcy). Są to miękkie, białawe lub różowe wykwitki, zwykle uszypułkowane o brodawkowatej powierzchni [1, 11].

U kobiet kłykciny kończyste najczęściej są umiejscowione na wargach sromowych (okolice techtaczki), w obrębie krocza i w okolicy odbytu. Nierzadko zmiany te pojawiają się na błonie śluzowej pochwy, w cewce moczowej oraz na szyjce macicy. Szczególnie duże, przerosłe brodawki szybko rozwijające się mogą występować u kobiet w ciąży oraz w przebiegu immunosupresji, zwłaszcza w przebiegu zakażenia HIV i AIDS. U mężczyzn kłykciny najczęściej są zlokalizowane na wewnętrznej blaszce napletka, żołędzi i w cewce moczowej.

Na szyjce macicy brodawki występują w postaci tzw. kłykciny płaskich (*condylomata plana colli uteri*) jako białawo-różowe ogniska pogrubiałego nabłonka w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy. Wykaza-

Tylko około 25% ludzi nie ma cech klinicznych wirusologicznych ani immunologicznych zakażenia tzw. genitalnymi typami HPV.

no, że aż u 50% kobiet z kłykcinami zewnętrznymi narządów płciowych współistnieje kłykcinę szyjki macicy.

1. Bowenoid papulosis.

Zmiany zazwyczaj występują u młodych, aktywnych seksualnie osób. Mają one postać drobnych grudki, które pojawiają się u mężczyzn głównie na żołądździ, u kobiet – na wargach sromowych większych i mniejszych, w okolicy odbytu, w pachwinach [1, 11]. U kobiet zmiany są często przebarwione i grudki mają tendencję do zlewania się. Bowenoid papulosis jest wywołany przez HPV16, rzadziej HPV33 i HPV34. U kobiet z BP aż w 75% przypadków stwierdza się zmiany dysplastyczne szyjki macicy związane z zakażeniem onkogennymi typami HPV. U młodych osób BP często ustępuje spontanicznie (np. po biopsji, po porodzie), ale u osób starszych lub w stanie immunosupresji może ulegać progresji do raka kolczystokomórkowego.



▲ Fot. 1. Kłykcinę końcystę wywołane przez HPV6. Typowa lokalizacja.

2. Choroba Bowena.

Histologicznie jest to rak kolczystokomórkowy *in situ*. Stanowi zwykle pojedyncze dobrze odgraniczone ognisko, płaskie, czerwone, niekiedy nieco przebarwione [1, 11]. Erytroplazja Quey-rata histologicznie przypomina chorobę Bowena (rak *in situ*), występuje na błonach śluzowych, najczęściej na żołądździ prącia. U kobiet pojawia się rzadko. Cechuje się powolnym wieloletnim wzrostem i nie ustępuje samostannie. Jeśli dojdzie do stwardnienia podstawy, pojawienia się nadżerek, krwawienia, powiększenia zmiany, należy brać pod uwagę możliwość progresji do raka inwazyjnego. Zmiany są wywołane przez HPV16, 18, 31, 33, 35 (typy onkogenne).

Rak kolczystokomórkowy okolic narządów płciowych

Obecnie przyjmuje się, że onkogenne typy HPV przyczynowo są związane nie tylko z rakiem szyjki macicy, ale także z rakami zewnętrznymi narządów płciowych i odbytu [1, 11]. Rak odbytu często występuje u homoseksualistów zakażonych HIV. W 95 procentach przypadków raka szyjki macicy oraz w zmianach typu erytroplazji Quey-rata i w bowenoid papulosis stwierdza się DNA wirusa HPV16 (i pokrewnych). Należy jednak podkreślić, że u około 15% zdrowych kobiet i 5% zdrowych mężczyzn można wykryć DNA onkogennych typów HPV. Dlatego też przyjmuje się, że oprócz HPV inne czynniki mogą odrywać tu ważną rolę (np. zakażenie HSV2, stan odporności ustroju, czynniki hormonalne, palenie tytoniu) [3, 4, 5].



▲ Fot. 2. Zmiany typu bowenoid papulosis wywołane przez HPV16. Przebarwione grudki w obrębie sromu.

Mechanizm transformacji nowotworowej komórki przez HPV

Białka E6 i E7 onkogennych typów HPV, nazywane także onkoproteinami, mają zdolność łączenia się i degradacji produktów antygenów komórkowych, odpowiednio p53 i pRB [10]. Dotyczy to zwłaszcza HPV16 i HPV18 związanych z rakiem szyjki macicy, rakiem zewnętrznymi narządów płciowych oraz z rakiem głowy i szyi (*head and neck cancers*). Białka E6 i E7 HPV o „niskim” ryzyku (np. HPV6 i HPV11) nie inaktywują anty-onkogenów komórkowych. Onkoproteiny E6 i E7 wirusów „wysokiego” ryzyka immortalizują komórki, co sprzyja

nagromadzeniu różnych mutacji, powstaniu aneuploidii i prowadzi do wykształcenia się pełnego fenotypu nowotworowego. W zmianach okolic narządów płciowych pewną rolę – jako ko-kancerogeny odgrywają zakażenia *Chlamydia trachomatis*, wirusem opryszczki (HSV2) oraz palenie tytoniu. Obecność HPV16, HPV18 lub pokrewnych typów genitalnych stwierdza się w około 95% raka szyjki macicy i złośliwych nowotworów okolic narządów płciowych [3].

W początkowej fazie zakażenia wirusowe DNA występuje w komórce w formie episomalnej (tzn. nie związanej z DNA komórki). Zwykle dochodzi do proliferacji komórek nabłonka oraz do replikacji wirusa i powstania licznych kopii HPV, a tego typu zmiany są zakaźne. W miarę progresji nowotworowej następuje integracja wirusowego DNA z DNA komórki, a najczęściej dotyczy to genów kodujących onkoproteiny E6 i E7. Integracja DNA może zachodzić w różnych miejscach genomu komórki, ale najczęściej ma to miejsce w okolicy genu kodującego onkogen komórkowy c-myc [10]. W komórkach stransformowanych liczba wirusowego DNA jest niewielka, a ekspresji ulegają jedynie geny E6 i/lub E7. Nie stwierdza się natomiast białek kapsydu L1 i L2.

Mechanizmy kontroli immunologicznej zakażeń HPV

Wczesne etapy zakażenia HPV nie wywołują dużej odpowiedzi immunologicznej, co jest związane z brakiem fazy proliferacyjnej cyklu wirusowego. HPV może pozostawać przez wiele lat w fazie latentnej (utajonej) i dopiero pewne bodźce (zakażenia innymi patogenami, mikrourazy), prowadzące do pobudzenia proliferacji keratynocytów, aktywują replikację HPV. W chwili powstania pierwszych białek wirusowych u części osób zakażonych pojawiają się przeciwciała przeciw białkom późnym (L1 i L2) otoczki wirusa [2, 12]. Przeciwciała te, zwłaszcza w klasie IgG, IgA, mają zdolność neutralizacji wirusa i w różnych modelach badawczych *in vitro* oraz *in vivo* zapobiegają zakażeniu komórek nabłonka przez HPV (działanie profilaktyczne).

W wyniku transformacji komórki, a zwłaszcza integracji DNA wirusa z DNA komórki, nie dochodzi już do ekspresji późnych białek L1 i L2, a jedynie wczesnych – onkoprotein E6 i E7. Ponieważ białka E6 i E7 powstają *de novo* w komórce, są one przetwarzane i prezentowane na powierzchni komórki nabłonka w kontekście antygenów zgodności tkankowej klasy I (MHC I) [2]. To sprzyja powstawaniu swoistych limfocytów cytotoksycznych (CTL), które są w stanie wyeliminować komórkę stransformowaną przez onkogenne typy HPV (działanie terapeutyczne). Dodatkowo w obronie przeciwnowotworowej w raku związanym z HPV dużą rolę odgrywa aktywność komórek naturalnie zabijających NK (*natural killers*) oraz niektóre cytokiny zdolne do zahamowania ekspresji wirusowych onkoprotein (np. interferony, czynnik martwicy nowotworu TNF- α).

Rak szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV

Istnieją dowody, że białko wirusa HIV kodowane przez gen tat-1 jest odpowiedzialne za zwiększoną ekspresję wirusa HPV u osób HIV-seropozytywnych [13]. Wykazano, że gen tat-1 w połączeniu z białkiem E2 HPV16 wzmacnia ekspresję innych białek wirusa HPV, w tym onkoprotein E6 i E7. Kliniczny przebieg zakażenia HPV u osób zakażonych HIV jest bardziej agresywny

[14, 15, 16]. Zmiany wywołane przez HPV są wówczas bardziej rozległe zarówno na szyjce macicy, jak i na zwnętrznych narządach płciowych [17]. Zwiększa się także ryzyko przejścia zmian przednowotworowych w inwazyjne postaci raka w stosunkowo krótkim czasie. W licznych pracach wykazano u kobiet zakażonych HIV zwiększoną częstość (nawet do 16 razy) zmian przednowotworowych typu CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) [18, 19, 20]. Przyjmuje się, że w populacji tej aż w 50% przypadków można stwierdzić różne nieprawidłowości w rozmazach Papanicolaou. Istnieje odwrotna korelacja między częstością nieprawidłowego obrazu cytologicznego i jego stopniem a liczbą limfocytów CD4+ u kobiet zakażonych HIV [21]. Względne ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV wynosi w zależności od badanej populacji od 2 do około 6. Ze względu na szybką progresję zakażenia HPV u tych kobiet, rozpoznanie inwazyjnego raka szyjki macicy ma miejsce zwykle w późnych stopniach zaawansowania i częściej dochodzi do tworzenia się przerzutów.

Diagnostyka zakażeń HPV

W większości przypadków rozpoznawanie zmian wywołanych przez HPV w okolicy zewnętrznych narządów płciowych opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym [11]. W przypadkach wątpliwych rozstrzygające znaczenie ma wynik badania histologicznego. W celu rozpoznania zmian subklinicznych stosuje się kolposkopię (optyczny układ powiększający z torem sztucznego światła), także w połączeniu z tzw. próbą z 5% kwasem octowym (zmlczenie zakażonego miejsca na błonach śluzowych po 1-2 min aplikacji kwasu).

W diagnostyce zakażeń HPV szyjki macicy podstawowe znaczenie ma badanie cytologiczne, które wykazuje obecność koilocytów, tzw. komórek nabłonka z rąbkami przejaśnienia cytoplazmy wokół jądra lub tzw. komórek dyskeratocytów [22, 23, 24]. Bardzo przydatne jest zastosowanie badania kolposkopowego, zwiększającego odsetek wykrywanych przypadków wczesnych i późnych zmian dysplastycznych (CINI, II, III). Spośród wielu badań wirusologicznych w diagnostyce klinicznej zakażeń HPV stosuje się metodę hybrydyzacji wirusowego DNA (Hybrid Capture), która umożliwia ilościowe określenie DNA onkogennych i nieonkogennych typów HPV. Obecnie przyjmuje się, że badanie wirusologiczne ma znaczenie uzupełniające i musi być interpretowane razem z wynikami innych badań, zwłaszcza cytologii [25]. Pewnym postępowaniem jest wprowadzenie metody LBC (*liquid-based cytology*), która polega na identyfikacji nieprawidłowych komórek pobranych do specjalnej pożywki. Umożliwia ona także bezpośrednie wykonanie badania na obecność DNA różnych typów HPV. Badanie cytologiczne powinno być wykonywane przynajmniej co trzy lata.

Jak już wspomniano, u kobiet zakażonych HIV bardzo często stwierdza się nieprawidłowy obraz cytologiczny, zwłaszcza tzw. ASCUS (atypowe komórki płaskonabłonkowe nieokreślonego znaczenia) [26–29]. Według obecnie przyjętych schematów diagnostycznych stwierdzenie ASCUS w badaniu cytologicznym stanowi wskazanie do badania kolposkopowego oraz do określenia typu HPV za pomocą metody Hybrid Capture [30].

Leczenie zmian wywołanych przez HPV.

Metody leczenia zmian wywołanych przez HPV są różnorodne i obarczone dość dużym odsetkiem nawrotów. Metody leczenia kłykcin kończystych można podzielić na procedury stosowane przez samego chorego oraz procedury stosowane przez lekarza [11]. Obecnie w Polsce istnieją dwa preparaty do stosowania przez pacjenta podofilotoksyna (0,5% roztwór lub krem) oraz imiquimod (5% krem), którego mechanizm działania polega na stymulacji miejscowych reakcji immunologicznych i zapalnych. Przy stosowaniu tego ostatniego preparatu bardzo rzadko dochodzi do nawrotów choroby. Należy podkreślić, że stosowanie preparatów zewnętrznych przez samego chorego jest w praktyce bardzo trudne, gdyż często nie jest możliwa ich samodzielna aplikacja. Podofilotoksyny ani podofiliny nie wolno stosować u kobiet w ciąży.

Procedury stosowane przez lekarza (np. krioterapia, laseroterapia itp.) różnią się odsetkiem wyleczeń, nawrotów oraz różnych powikłań. Powinny być prowadzone przez specjalistyczne placówki.

W leczeniu zmian wywołanych przez genitalne typy HPV należy pamiętać o konieczności zwalczania współistniejących stanów zapalnych oraz o leczeniu partnera. Dotyczy to także zmian małego i dużego stopnia na szyjce macicy. W przypadku zmian małego stopnia (LSIL – *low grade squamous intraepithelial lesion*) często samo leczenie współistniejących stanów zapalnych powoduje ustąpienie zmian wywołanych przez HPV. W zmianach o dużym stopniu zaawansowania (HSIL – *high grade squamous intraepithelial lesion*) po uprzednim histologicznym potwierdzeniu wykonuje się konizację lub wycięcie za pomocą specjalnej pętli elektrycznej. Inwazyjny rak szyjki macicy wymaga leczenia chirurgicznego lub napromieniania, które jest prowadzone przez specjalistyczne ośrodki onkologii ginekologicznej. Ogólnie należy przyjąć, że zmiany wywołane przez genitalne typy HPV na szyjce macicy u kobiet zakażonych HIV wymagają bardziej agresywnego postępowania.

Szczepionki przeciw genitalnym typom HPV

Duże nadzieje wiąże się z wprowadzaniem szczepionką przeciw antygenom HPV. Przez indukację swoistych przeciwciał zapobiega i/lub ogranicza ona zakażenie HPV i hamuje progresję zmian przednowotworowych.

Pierwsze wyniki badań nad szczepionką przeciw HPV zostały opublikowane w 2002 roku [31]. Były to badania „podwójnie zaślepienie”, randomizowane, w których udział wzięło 2392 młodych kobiet w wieku 16–23 lat. Zastosowano monowalentną szczepionkę przeciw HPV16, którą podawano w trzech dawkach (0,2 i 6 miesięcy). Serokonwersja wystąpiła u 99,7% kobiet. W okresie 17 miesięcy obserwacji w grupie szczepionych kobiet nie stwierdzono ani jednego przypadku zmian typu CIN [31]. W innych badaniach zastosowano dwuwalentną szczepionkę przeciw HPV16 i HPV18 w grupie 1113 kobiet w wieku 15–25 lat. Stwierdzono jej dużą skuteczność w zapobieganiu incydentalnym infekcjom HPV (91,6%) oraz utrzymującym się infekcjom (100%), a także zmianom cytologicznym (93,5%) [32].



▲ Fot. 3. Choroba Bewena (rak in situ) narządów płciowych (HPV16+)



▲ Fot. 4. Inwazyjny rak kolczystokomórkowy (HPV6+ i HPV16+).

U ponad 50% aktywnych seksualnie stwierdza się swoiste przeciwciała przeciw białkom kapsydu wirusa, ale występują one w niskich mianach.

W kolejnych badaniach przeprowadzonych w grupie 277 młodych kobiet po raz pierwszy wykazano 100% skuteczność kliniczną czterowalentnej szczepionki przeciw HPV 6/11/16/18, która zapobiegała występowaniu zmian wywołanych przez te wirusy (zarówno brodawek płciowych, jak i zmian na szyjce macicy) [33]. W październiku 2005 roku zaprezentowano przełomowe końcowe wyniki wielośrodkowego badania nad skutecznością tej czterowalentnej szczepionki [34]. Badanie to zatytułowane FUTURE II było prospektywną randomizowaną podwójnie zaślepioną próbą kliniczną i objęło dwie grupy kobiet w wieku 16–26 lat. Uczestniczki badania w zależności od tego, do której grupy zostały przydzielone, otrzymały trzy dawki szczepionki GARDASIL lub placebo w schemacie: pierwsza dawka w pierwszym dniu, a następnie odpowiednio w drugim i w szóstym miesiącu od pierwszego zaszczepienia. Do badania, które przeprowadzono w 90 ośrodkach w Brazylii, Kolumbii, Danii, Meksyku, Norwegii, Peru, Polsce, Singapurze, Szwecji, Wielkiej Brytanii i w Stanach Zjednoczonych, włączono 12 167 kobiet, z których 6082 otrzymały szczepionkę GARDASIL, a 6075 – placebo. Badanie FUTURE II miało za zadanie ocenić częstość występowania zmian przedrakowych szyjki macicy, tzw. CIN 2 lub CIN 3, i nieinwazyjnego raka szyjki macicy, związanych z infekcją wirusem HPV typu 16/18, w tym AIS (*adenocarcinoma in situ*).

Główna analiza badania dotyczyła oceny częstości przypadków CIN 2/3 i AIS u kobiet, które otrzymały trzy dawki szczepionki badanie przebiegło zgodnie z protokołem i nie doszło u nich do infekcji wirusem HPV typu 16 i/ub 18 przez pierwszych siedem miesięcy. W tej analizowanej grupie szczepionka zapobiegła w 100% przypadkom wysokiego stopnia zmian przedrakowych i raka nieinwazyjnego (CIN 2/3 i AIS), związanych z infekcją wirusem HPV typu 16 i 18. Żaden przypadek CIN 2/3 lub AIS nie był obserwowany w grupie, która otrzymała szczepionkę GARDASIL (5301 kobiet) w porównaniu z 21 przypadkami w grupie placebo (analizowana grupa liczyła 5258 kobiet) [34].

Dotychczasowe badania nad szczepionkami przeciw genitalnym typom HPV wskazują na ich ogromną skuteczność, dochodzącą do 100%. Przyjmuje się, że w wyniku ich globalnego zastosowania zapadalność na inwazyjnego raka szyjki macicy obniżyłaby się o ponad 90%, a liczba zgonów z tego powodu o około 95%. Ponadto szczepionki te mogą istotnie zmniejszyć występowanie innych zmian zarówno łagodnych, jak i złośliwych, wywołanych przez HPV w obrębie narządów płciowych. ■

Piśmiennictwo:

1. Majewski S., Jablonska S.: *Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa*, J Amer Acad Dermatol 1977, 36, 659-85
2. Majewski S., Jablonska S.: *Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors*, Int J Dermatol 1998, 37, 81–95.
3. Bosch F. X., Manos M. M., Munoz N. i wsp.: *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective*, J Natl Cancer Inst 1995, 87, 796–802.
4. Ho G. Y. F., Bierman R., Beardsley L., Chang C. J., Burk R. D.: *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*, N Engl J Med 1998, 338, 423–8.
5. Ho G. Y. F., Burk R. D., Klein S. i wsp.: *Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia*, J Natl Cancer Inst 1995, 87, 1365–71.
6. Wallin K-L., Wiklund F., Angström T. i wsp.: *Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer*, N Engl J Med 1999, 341, 1633–8.
7. Maiman M., Fruchter R. G., Serur E., Remy J., Feuer G., Boyce J.: *Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia*, Gynecol Oncol 1990, 38, 377–82.
8. Moscicki A. B., Hills N., Shiboski S. i wsp.: *Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females*, JAMA 2001, 285, 2995–3002.

9. Bauer H. M., Ting Y., Greer C. E. i wsp.: *Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method*, JAMA 1991, 265, 472–7.
10. zur Hausen H.: *Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes*, Semin Cancer Biol 1999, 9, 405–11.
11. Mroczkowski T. F. (red): *Choroby przenoszone drogą płciową*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
12. Petry K. U., Scheffel D., Bode U. i wsp.: *Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions*, Int J Cancer 1994, 57, 836–40.
13. Chopra K. F., Tyring S. K.: *The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic*, Arch Dermatol 1997, 133, 629–33.
14. Fruchter R. G., Maiman M., Sedlis A., Bartley L., Camilien L., Arastasia C. D.: *Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus*, Obstet Gynecol 1996, 87, 338–44.
15. Ho G. Y. F., Burk R. D., Fleming I., Klein R. S.: *Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression*, Int J Cancer 1994, 56, 788–92.
16. Klein R. S., Ho G. Y. F., Vermund S. H., Fleming I., Burk R. D.: *Risk factor for squamous intraepithelial lesions on pap smear in women at risk for immunodeficiency virus infection*, J Infect Dis 1994, 170, 1404–9.
17. Nobbenhuis M. A., Walboomers J. M., Helmerhorst T. J. i wsp.: *Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study*, Lancet 1999, 354, 20–5.
18. Adachi A., Fleming I., Burk R. D., Ho G. Y. F., Klein R. S.: *Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal Papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome*, Obstet Gynecol 1993, 81, 372–7.
19. Bergeron C., Jeannel D., Poveda J., Cassonnet P., Orth G.: *Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia*, Obstet Gynecol 2000, 95, 821–7.
20. Sun X. W., Ellerbrock T. V., Lungu O., Chiasson M. A., Bush T. J., Wright T. C.: *Human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-seropositive women*, Obstet Gynecol 1995, 85, 680–6.
21. Wright T. C., Ellerbrock T. V., Chiasson M. A. i wsp.: *Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears*, Obstet Gynecol 1994, 84, 591–7.
22. Davey D. D., Woodhouse S., Styer P., Stastny J., Mody D.: *Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology*, Arch Pathol Lab Med 2000, 124, 203–11.
23. Ferris D. G., Wright T. C. Jr, Litaker M. S., Richart R. M., Lorincz A. T., Sun X. W. i wsp.: *Comparison of two tests detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL*, J Fam Pract 1998, 46, 136–41.
24. Heard I., Bergeron C., Jeannel D., Henrion R., Kazatchkine M. D.: *Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up*, Obstet Gynecol 1995, 86, 749–53.
25. Manos M., Kinney W. K., Hurley L. B., Sherman M. E., Shieh-Ngai J., Kurman R. J. i wsp.: *Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results*, JAMA 1999, 281, 1605–10.
26. Kulasingam S. L., Hughes J. P., Kiviat N. B. i wsp.: *Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral*, JAMA 2002, 288 1749–57.
27. Kurman R. J., Henson D. E., Herbst A. L., Noller K. L., Schiffman M. H.: *Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology*, JAMA 1995, 271, 1866–9.
28. Kurman R. J., Solomon D.: *The Bethesda system for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy*, Springer-Verlag, New York 1994.
29. Solomon D., Schiffman M., Tarone R.: *Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial*, J Natl Cancer Inst 2001, 93, 293–99.
30. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group, *Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial*, J Natl Cancer Inst 2000, 92, 397–402.
31. Koutsky L. A., Ault K. A., Wheeler C. M. i wsp.: *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine*, New Engl J Med 2002, 347, 1645–51.
32. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C. i wsp.: *Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial*, Lancet 2004, 364, 1757–65.
33. Villa L. L., Costa R. L. R., Petta C. A. i wsp.: *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*, Lancet Oncol 2005, 6, 271–8.
34. Koutsky L. A. (for the FUTURE II Steering Committee). *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 18, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (Gardasil®) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk*, Congress of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, October 2005.