

Problem infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w wieku około- i pomenopauzalnym

Problem of HPV infection in perimenopausal and postmenopausal women

Dorota Robak-Choćubek, Małgorzata Sobstyl, Joanna Tkaczuk-Włach, Gustaw Choćubek, Grzegorz Jakiel

W artykule przedstawiono zagadnienia związane z zakażeniami wirusem brodawczaka ludzkiego HPV wśród kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym.

Infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) należą do najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową wśród ludzi [1, 2]. W obrębie narządów płciowych kobiet wirus ten wykazuje tropizm do nabłonka błon śluzowych i naskórka okolicy sromu, pochwy, szyjki macicy oraz odbytu [2, 3]. Obecnie poznano ok. 150 typów wirusów HPV, a następnym sto jest w trakcie identyfikacji [3, 4]. Około 40 jest związanych z infekcjami w obrębie dróg rodnych, a 15 wykazuje związek z powstaniem przednowotworowych i nowotworowych zmian okolic genitalnych i odbytu [4]. Wszystkie typy o wysokim ryzyku onkogenym wydają się mieć wspólną filogenezę [5]. W zmianach łagodnych DNA wirusa występuje na ogół w formie episomalnej – wolnej, natomiast w zmianach związanych z transformacją nowotworową, DNA HPV ulega integracji z genomem gospodarza, zwiększając proliferację i doprowadzając do zaburzeń naprawy DNA komórkowego [6–8].

Odkrycie związku pomiędzy przetrwałą infekcją określonymi genotypami wirusa HPV a rakiem szyjki macicy było jednym z ważniejszych odkryć ostatnich 25 lat badań nad etiologią raka. Wiele badań nad historią naturalną zakażenia wirusem HPV i jego związkiem z rakiem szyjki macicy pozwoliło na określenie wirusa HPV mianem „czynnika niezbędnego” dla rozwoju raka [9–11]. Brak genomu wirusa w 1–10% badanych tkanek nowotworowych można wiązać z niedoskonałością metod diagnostycznych lub techniki pobrania, a nie rzeczywistym brakiem zakażenia. Nie można całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia raka szyjki bez infekcji HPV – przy zaistnieniu innych epidemiologicznych czynników ryzyka [12].

Zakażenie wirusem HPV jest niezbędne dla rozwoju raka szyjki, jednak nie jest czynnikiem wystarczającym. Do głównych czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, oczywiście poza zakażeniem onkogenym HPV, zalicza się:

- wiek,
- wczesne rozpoczęcie współżycia,
- dużą liczbę partnerów płciowych,
- dużą liczbę porodów,
- palenie papierosów,

- niski status ekonomiczny,
- CIN 2, CIN 3 w wywiadzie.

Czynniki prawdopodobne obejmują natomiast:

- wieloletnie stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych,
- dietę ubogą w antyoksydanty,
- zakażenie HIV,
- częste stany zapalne pochwy wywołane przez *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae* [13].

Zakażenie wirusem HIV wpływa na zwiększenie ryzyka nabycia zakażenia i jego przejścia w formę przetrwałą poprzez osłabienie pierwotnej komórkowej odpowiedzi immunologicznej, palenie tytoniu ma wpływ na uszkodzenie nabłonka szyjki poprzez miejscowe działanie immunosupresyjne, zwłaszcza przy obecności zakażenia typem 16 HPV, natomiast długotrwałe stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka wystąpienia patologii szyjki w związku z podobieństwem sekwencji DNA regionu regulatorowego wirusa do receptora glikokortykoidowego [14–16]. Hormony steroidowe w badaniach *in vitro* wywierają wpływ na ekspresję i transformację wirusa HPV. Badania nad wpływem stosowania HT nie potwierdzają jednoznacznie wpływu hormonów na przebieg zakażenia HPV, jednak istnieją doniesienia, które wskazują na związek pomiędzy stosowaniem terapii hormonalnej a zwiększonym ryzykiem zakażenia wysoko onkogennymi wirusami HPV oraz długością przyjmowania HTZ a ryzykiem wstąpienia raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HPV [17–19].

Częstotliwość zakażenia wirusami HPV osiąga swój szczyt w okresie największej aktywności płciowej i wynosi 40% w populacji kobiet poniżej 30. roku życia. W czasie całego życia ulega zakażeniu ok. 80% kobiet aktywnych seksualnie [16]. Przebieg zakażenia jest na ogół subkliniczny – DNA wirusa jest obecne, przy prawidłowej morfologii komórek lub ze zmianami minimalnymi. Większość infekcji ma charakter przemijający i ulega wygaśnięciu po ok. 2 latach [10, 17]. Okres półtrwania infekcji HPV jest określany na 8–10 mies. dla typów wysoko onkogennych, a w przybliżeniu, połowę tego czasu dla typów niskiego ryzyka [10]. Do niedawna uważano, że w wieku około- i pomenopauzalnym liczba zakażeń jest mała. Ferency i wsp. [17] w 1997 r. donosili, że częstość infekcji HPV wśród kobiet w wieku pomenopauzalnym w badanej gru-

pie wyniosła ok. 1%. Ostatnie prace sugerują o wiele wyższy odsetek zakażeń HPV wśród kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym – 10–30% [19, 20]. Z zakażeniem HPV w wieku „prokreacyjnym” wiążą się inne problemy natury immunologicznej niż w wieku „poreprodukcyjnym”, co jest związane ze zmianami w układzie odpornościowym. Z jednej strony częstość występowania genomu wirusa maleje wraz z wiekiem, z drugiej wzrasta odsetek zakażeń przewlekłych [16]. Przetrwatą nazywa się taką infekcję HPV, która jest stwierdzana w przynajmniej dwóch badaniach na obecność wirusa w określonym odstępie czasu. Po menopauzie dotyczy 6–15% badanych kobiet [18, 21].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, cytologiczne badania skriningowe w Polsce obejmują kobiety w wieku 25–60 lat, a więc obejmują również kobiety w wieku około- i pomenopauzalnym [13]. Według zaleceń *U. S. Preventive Service Task Force* nie zaleca się profilaktyki cytologicznej po 65. roku życia, gdyż wskaźniki zachorowalności i chorobowości w przypadku CIN najwyższe wartości osiągają w środkowym okresie wieku rozrodczego, a w czwartej dekadzie życia zaczynają się zmniejszać. Dodatkowo rak szyjki macicy nie ma bardziej inwazyjnego charakteru, ani szybszego przebiegu niż rak u kobiet młodszych, a odsetek śród-nabłonkowego nowotworzenia w szyjce macicy trzeciego stopnia (CIN 3) u kobiet w starszym wieku jest mały. Można więc założyć, że niebezpieczeństwo rozwoju zmian dużego stopnia oraz raka zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety. Prawidłowe wyniki wcześniejszych badań cytologicznych jeszcze bardziej zmniejszają to ryzyko [22, 23]. Innego zdania jest grupa ekspertów z *American Cancer Society*, która uważa, że z badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy można bezpiecznie zrezygnować dopiero po 70. roku życia i to u tych kobiet, u których wyniki trzech kolejnych badań cytologicznych były prawidłowe lub przez ostatnich 10 lat nie było nieprawidłowego wyniku [24].

Z badań skriningowych mogą być wyłączone kobiety po histerektomii, bez obciążeń onkologicznych, bez względu na wiek. Nie dotyczy to kobiet, które były operowane z powodu zmian CIN 2/3. Te powinny być monitorowane co 4–6 mies. do 2 lat po zabiegu, lub do czasu uzyskania trzech kolejnych prawidłowych wyników cytologicznych [24]. W przypadku kobiet po nadszyjkowym wycięciu macicy skrining powinien być prowadzony według zasad ogólnych [13]. Osobną grupę pacjentek stanowią kobiety narażone na wewnątrzłonoową ekspozycję na DES (dietylostilbestrol), który zwiększa ryzyko wystąpienia jasnokomórkowego raka gruczołowego szyjki macicy i/lub pochwy. Pacjentki te powinny być objęte regularnym badaniem cytologicznym bez cezurę wiekowej, gdyż jedynie regularne badania umożliwiają wykrycie wczesnych stopni zaawansowania tej choroby [5].

Odrębnym problemem jest diagnostyka raka szyjki macicy o podłożu gruczołowym. Rak ten stanowi ok. 20% wszystkich raków stwierdzanych w obrębie szyjki macicy [26]. Skuteczność rutynowego badania cytologicznego w wykrywaniu wczesnych zmian nowotworowych w przypadku *adenocarcinoma* jest zdecydowanie niższa, aniżeli w przypadku zmian płaskonabłonkowych [27, 28]. Badania nad rakiem gruczołowym szyjki macicy wskazują na istnienie różnych kofaktorów mogących mieć wpływ na wystąpienie choroby, innych niż przy raku płaskonabłonkowym. Palenie tytoniu zmniejsza ryzyko wystąpienia gruczołowej postaci raka szyjki macicy, w przeciwieństwie do raka płaskonabłonkowego, nie ma także związku pomiędzy liczbą poródów a ryzykiem wystąpienia raka gruczołowego szyjki macicy. Doustna antykoncepcja hormonalna zwiększa ryzyko wystąpienia raka gruczołowego (postaci *in situ*) jedynie w trakcie stosowania hormonów [26, 29]. Połowa raków gruczołowych szyjki macicy ma związek z obecnością genomu wirusa HPV typ 18 [26].

Badania cytologiczne szyjki macicy po menopauzie mogą być obarczone większym procentem wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych ze względu na zaburzenia biocenozy pochwy, obecność zmian atroficznych, a także nieprawidłowe pobranie rozmazu – brak komórek kanałowych, co jest związane z wewnątrzkanałową lokalizacją strefy przekształceń w podeszłym wieku [22]. Duże nadzieje wiązane były z cytologią jednowarstwową LBC (*liquid-base cytology*), w której materiał komórkowy jest transportowany do laboratorium w próbkówce z płynem utrwalającym i tam, w sposób automatyczny, jest poddawany obróbce. Jest ona stosowana m.in. w programie skriningowym NHS (*National Health Service*) w Wielkiej Brytanii [30]. W badaniach z randomizacją i metaanalizie stwierdzono, iż cytologia jednowarstwową pozwala na uzyskanie mniejszej liczby wyników niesatysfakcjonujących jakościowo, przy podobnej czułości wykrywania CIN oraz, że nie jest ani bardziej czuła, ani bardziej specyficzna w wykrywaniu dysplazji dużego stopnia [30, 31].

Naturalnym zagadnieniem, pozostającym w ścisłym związku z przedstawionymi wyżej problemami zakażeń HPV w wieku około- i pomenopauzalnym, są szczepienia przeciw wirusom brodawczaka ludzkiego po 40. roku życia. Wstępne badania nad skutecznością czterowalentnej szczepionki (HPV typu 6, 11, 16, 18) w grupie kobiet 35–45-letnich pozwalają na postawienie tezy, iż w niedalekiej przyszłości profilaktyka pierwotna będzie polecana jako efektywna metoda zapobiegawcza, a już obecnie może być rozważana jako skuteczna metoda zapobiegania infekcjom HPV typem 16 i 18 [32].

Pomimo dużych nadziei wiązanych z wprowadzaniem powszechnych szczepień przeciw HPV, należy na koniec podkreślić, iż profilaktyka pierwotna nie zastępuje w żadnym stopniu badań skriningowych zalecanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne [13, 32].

Piśmiennictwo

1. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/S2-61.
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2007; 33 (ACS-2): 1-31.
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
4. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer* 2008; 113 (7 Suppl): 1980-93.
5. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337: 76-84.
6. Lambert PF. Papillomavirus DNA replication. *J Virol* 1991; 65: 3417-20.
7. Majewski S, Sikorski M. Szczepienia przeciw HPV. Czelej, Lublin 2006.
8. Hu L, Plafker K, Vorozhko V, et al. Human papillomavirus 16 E5 induces bi-nucleated cell formation by cell-cell fusion. *Virology* 2009; 384: 125-34.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
10. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (3 Suppl 2): S4-7.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
12. Herrington CS. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? revisited. *J Pathol* 1999; 189: 1-3.
13. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Prz Menopauz* 2006; 4: 198-201.
14. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, et al. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 257-61.
15. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, et al. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 257-64.
16. Olejek A. HPV jako czynnik etiologiczny rak szyjki macicy. *Ginekol Pol* 2008; 79: 126-32.
17. Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, Mansour N. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 7-11.
18. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, et al. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 472-80.
19. Kamiński K, Waksmański B, Cieslak-Stec M. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko wystąpienia infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego. *Prz Menopauz* 2002; 3: 42-8.
20. Kutza J, Smith E, Levy B, et al. Use of hormone replacement therapy (Hrt) and detection of human papillomavirus (Hpv) DNA in postmenopausal women. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 465-6.
21. Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, et al. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 131-7.
22. Malarewicz A. Cytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet i ich znaczenie w okresie po menopauzie. *Prz Menopauz* 2003; 5: 27-30.
23. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. *Am J Nurs* 2003; 103: 101-2, 105-6, 108-9.
24. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al.; American Cancer Society, American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
25. Hanselaar AG, Boss EA, Massuger LF, Bernheim JL. Cytologic examination to detect clear cell adenocarcinoma of the vagina or cervix. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 338-44.
26. Altekruze SF, Lacey JV Jr, Brinton LA, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 657-63.
27. Bidziński M, Dębski R, Kędzia W, et al. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol Pol* 2008; 78: 710-4.
28. Paszkowski T, Radomański T. Rak gruczołowy szyjki macicy – rola profilaktyki pierwotnej. *Prz Menopauz* 2008; 3: 144-7.
29. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al.; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group, Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
30. Sykes PH, Harker DY, Miller A, et al. A randomised comparison of Sure-Path liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG* 2008; 115: 1375-81.
31. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167-77.
32. Pertyński T, Stachowiak G, Zajac A. Perspektywy immunoprofilaktyki HPV u kobiet po 40. roku życia. *Prz Menopauz* 2008; 5: 237-41.