

P R A C E P O G L Ą D O W E  
*ginekologia*HPV jako czynnik etiologiczny raka  
szyjki macicy

## HPV infection in etiology of uterine cervix cancer

Olejek Anita

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu

**Streszczenie**

Rak szyjki macicy jest schorzeniem związanym z przetrwałym zakażeniem wirusami HPV. Na podstawie analizy różnic sekwencji DNA dotychczas wykryto ponad 200 typów wirusów HPV. Naturalna historia raka szyjki macicy jest ciągłym procesem postępującym stopniowo od zmian o niskim stopniu patologii, poprzez neoplazję średniego i dużego stopnia aż do mikroinwazji, a w końcu do raka inwazyjnego.

W badaniach populacyjnych wykazano, iż ponad 20% kobiet w badanej populacji w momencie badania jest zakażonych wirusem HPV. Badania DNA wykazują obecność genomu HPV w tkankach raka, a badania serologiczne specyficznych przeciwciał przeciwko antygenom kapsydu HPV wykazały ich obecność u większości kobiet aktywnych seksualnie (w USA do 70%).

Konwersja serologiczna po zakażeniu HPV nie jest powszechnym zjawiskiem. Kobiety, które przebyły zakażenie i wykształciły wykrywalne w surowicy stężenie przeciwciał, nadal nie posiadają odporności przeciwko reinfekcji HPV, są w takim samym stopniu narażone, jak kobiety seronegatywne. Szczepienie kobiet w wieku 15-25 lat powoduje powstanie przeciwciał o stężeniu kilkakrotnie przewyższającym stężenie przeciwciał nabywanych w wyniku naturalnego zakażenia. Dodatni wynik w kierunku obecności onkogennych typów HPV nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Z drugiej strony u zaszczepionych kobiet negatywny test na 14 onkogennych typów HPV ma bardzo wysoką negatywną wartość predykcyjną. Niezależnie od faktu ekspozycji lub jej braku na zakażenie HPV niezbędna jest kontynuacja skriningu cytologicznego. Szczepionka nie chroni bowiem przed wszystkimi onkogennymi typami HPV.

Skrining gwarantuje także, iż kobiety zaszczepione wcześniej, zakażone HPV, będą w odpowiednim czasie poddane badaniu, rozpoznaniu i leczeniu, nie dopuszczając do rozwoju zaawansowanych postaci choroby.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy – etiologia / wirus brodawczaka ludzkiego HPV /**

**Abstract**

Uterine cervical cancer may be the direct result of persistent HPV infection. The DNA analysis shows over 200 HPV types. The natural history of uterine cervix cancer is a constantly progressing process, from low pathology changes, through medium to major pathology changes, including microinvasion and invasive carcinoma.

**Adres do korespondencji:**

Anita Olejek  
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu  
41-902 Bytom, ul Batorego 15  
e-mail: [bytombstgyn@sum.katowice.pl](mailto:bytombstgyn@sum.katowice.pl)

Otrzymano: 02.11.2007

Zaakceptowano do druku: 10.01.2007

Olejek A.

*The population studies show that over 20% of women at the moment of examination is infected with HPV. The study of cervical cancer tissue revealed the HPV in the DNA, whereas the serological study revealed the presence of specific antibodies to HPV capsid antigens in most women (in USA the number amounts up to 70%). The serological conversion after HPV infection is not a common process.*

*Therefore, the naturally infected women, still do not have enough antibodies and they are at the risk of infection, just as seronegative women. The vaccination of women between the ages of 15 and 25, causes the increase of the number of antibodies, several times higher than in the case of naturally acquired ones. The positive results of HPV examination is not a contraindication to vaccination. However, in case of vaccinated women, the negative test for 14 oncogenic HPV types has an overwhelmingly negative predictive value.*

*Independent of the presence or absence of HPV infection, it is essential to continue cytological. The vaccination does not protect patients from all oncogenic HPV types. Cytological screening enables doctors to recognize cervical pathology at the early stage and introduce a proper treatment.*

Key words: **uterine cervical cancer / human papilloma virus /**

Rak szyjki macicy jest w krajach rozwijających się głównym nowotworem złośliwym narządów płciowych kobiet (w niektórych krajach, np. w Polsce, zajmuje drugie miejsce po raku piersi) i jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w wieku dojrzałym.

W krajach wysoko rozwiniętych, gdzie prowadzony jest skuteczny skrining cytologiczny, inwazyjny rak szyjki spotykany jest względnie rzadko, jakkolwiek postaci zmian przednowotworowych i nowotwór przedinwazyjny stanowi znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej [1].

Ostateczny postęp w zrozumieniu etiologii raka szyjki macicy dokonał się wraz z udowodnieniem związku między rozwojem raka a przetrwałym zakażeniem niektórymi typami wirusów HPV.

Badania populacyjne udowodniły w sposób wyczerpujący wirusową etiologię raka szyjki macicy. Posługując się technikami biologii molekularnej wykryto obecność DNA wirusa HPV w wymazach z szyjki macicy oraz wycinkach tkanek nowotworowych.

Na podstawie analizy różnic sekwencji DNA dotychczas wykryto ponad 200 typów wirusów HPV. Z tego co najmniej 85 zostało dotychczas dobrze poznanych, a kolejne 120 zostało już częściowo scharakteryzowanych [2].

Po raz pierwszy zwrócił uwagę na możliwość związku pomiędzy zakażeniem wirusami HPV a rakiem szyjki macicy niemiecki wirusolog zur Hausen w swej pracy z 1982 roku [3].

Dotychczas wykazano genom HPV w 99,7% płaskonabłonkowego raka szyjki [4]. Gruczolowy rak szyjki również związany jest z zakażeniem HPV, jednak związek ten jest mniej wyraźny i zależny od wieku kobiet. U kobiet młodszych niż 40 lat wykazano HPV w 89% raków gruczolowych, zaś u kobiet 60-letnich i starszych w 43% przypadków [5]. Niektórzy badacze sugerują, iż typ HPV wiąże się z patologią, jaka może się rozwinąć, rozdzielając CIN 1 od CIN 2 i CIN 3, uważając jedynie CIN2 i CIN 3 za prawdziwe zmiany poprzedzające nowotwór [6, 7].

Udowodniono, że zmiany niskiego i częściowo średniego stopnia mają tendencję do samoistnego cofania się; ryzyko progresji CIN 1 do CIN 3 wynosi 1% w ciągu roku, podczas gdy ryzyko progresji CIN 2 do CIN 3 wynosi 16% w ciągu 2 lat i 25% w ciągu 5 lat [8].

Lata badań nad związkiem zakażenia HPV z rakiem szyjki udowodniły, że infekcja wysokoonkogenym typem HPV jest wydarzeniem prekursorowym dla rozwoju raka. Naturalna historia raka szyjki macicy jest ciągłym procesem postępującym stopniowo od zmian o niskim stopniu patologii, poprzez neoplazję średniego dużego stopnia aż do mikroinwazji, a w końcu do raka inwazyjnego [9]. Zakażenie HPV pojawia się w stosunkowo wczesnym okresie życia, może przejść w formę przetrwałą, doprowadzając w sprzyjających warunkach do rozwoju raka.

Nie ulega wątpliwości, że wczesne wykrycie patologii szyjki macicy i wcześniej podjęte leczenie zmian przedrakowych zapobiega progresji do raka inwazyjnego [8].

Zakażenie wirusem HPV jest najczęstszą chorobą przenoszoną drogą płciową zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet. Genitalne zakażenia wirusami HPV nie są rejestrowane, jednak na podstawie uzyskanych danych szacuje się, iż w USA rocznie ulega zakażeniu od 1 do 5,5 miliona osób, a 20 milionów jest zakażonych [10].

W badaniach populacyjnych wykazano, iż ponad 20% kobiet w badanej populacji w momencie badania jest zakażonych wirusem HPV, co oznacza, że jeśli u 20% kobiet w jakimkolwiek czasie przeprowadzi się badania zostanie stwierdzona obecność DNA HPV.

Wykazano także, iż obecność DNA wirusa HPV można wykazać we wszystkich przypadkach raków inwazyjnych [11, 12].

Zakażenie HPV następuje przez bezpośredni kontakt skóry ze skórą. Jednak wirus HPV jest odporny na wysoką temperaturę i wysuszenie, toteż zakażenie drogą pozaseksualną poprzez dotyk przedmiotów codziennego użytku jest możliwe, jak również poprzez przewlekły kontakt z zakażoną wspólnie używaną bielizną [1].

HPV jako czynnik etiologiczny raka szyjki macicy.

Wirusy HPV zakażają podstawną warstwę komórek skóry lub błon śluzowych. Typy skórne są wirusami epidermotropowymi i atakują skórę rąk i stóp. Typy śluzówkowe zakażają błonę śluzową jamy ustnej, gardła, dróg oddechowych i okolicy anogenitalnych [13].

Poniższa tabela przedstawia związek zakażeń HPV z klinicznie stwierdzanymi zmianami.

Tabela I. Najczęstsze schorzenia rozwijające się na podłożu zakażenia wirusami HPV (wg Bosch [14] i Bonnez 2000 [15]).

Schorzenie	Typy HPV
Brodawki pospolite	1,2,4,6,3
Brodawki podeszwowe	2,1,7,4,26,27,29,41,57,65,77,1,3,4,10,28
Brodawki płaskie	3,10,26,27,28,38,41,49,75,76
Inne zakażenia (cysty nabłonkowe, rak krtani)	6,11,16,30,33,36,37,38,41,48,60,72,73
Nawracająca brodawkowatość dróg oddechowych	6,11
Kłykciny kończyste (brodawki płciowe)	6,11,30,42,43,45,51,54,55,70
CIN – typy niespecyficzne – pośredniego ryzyka	30,34,39,40,53,57,59,61,62,64,66,67,68,69
CIN – niskiego ryzyka LSIL	6,11,16,18,31,33,35,42,43,44,45,51,52,74
CIN wysokiego ryzyka HSIL	16,18,6,11,31,34,33,35,39,42,44,45,51,52,56,58,66
Rak szyjki	16,18,31,45,33,35,39,51,52,56,58,66,68,70

Największe ryzyko zakażenia stanowi jednak współżycie z wieloma partnerami lub współżycie z partnerem mającym liczne kontakty z innymi partnerami. Podobnie młody wiek rozpoczęcia współżycia jest czynnikiem ryzyka, współistnienie innych chorób przenoszonych drogą płciową, brodawki płciowe w wywiadzie, nieprawidłowy wynik cytologiczny, rak prącia u partnera lub rak sromu u partnerki. Stosowanie prezerwatyw nie jest wystarczającą ochroną przed zakażeniem HPV, gdyż wirusy mogą być przenoszone przez kontakt z zakażonymi wargami sromowymi, skórą moszny, okolic odbytu, które nie są chronione przez prezerwatywę. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zakażenia HPV jest wiek [11, 16, 17].

Większość zmian nowotworowych rozwija się z komórek w strefie przejściowej na pograniczu nabłonka płaskiego tarczy szyjki i gruczołowego kanału szyjki. Jest to obszar stałych przemian metaplastycznych. Największe ryzyko zakażenia HPV koreluje z największą aktywnością metaplastyczną, a największa aktywność metaplastyczna występuje w okresie dojrzewania (wiek młodzieńczy), w czasie pierwszej ciąży i obniża się po menopauzie [13].

Dlatego też zakażenie HPV jest najpowszechniejsze u seksualnie aktywnych kobiet w wieku 18-30 lat. Po 30 roku życia następuje gwałtowny spadek rozpowszechnienia zakażenia HPV. Rak szyjki macicy najczęściej natomiast występuje u kobiet w wieku powyżej 35 lat, co wskazuje na zakażenie w młodszym wieku i powolną progresję do raka. Infekcja przetrwała jest bardziej prawdopodobna w zakażeniach typami wysoko onkogennymi.

Zakażenie wirusem HPV jest niezbędne dla rozwoju raka szyjki, ale nie jest czynnikiem jedynym i wystarczającym. Pierwotna odpowiedź immunologiczna na zakażenie HPV jest odpowiedzią komórkową, toteż stany upośledzające tę odpowiedź zwiększają ryzyko nabycia zakażenia i jego przejścia w formę przetrwałą, np.: stan po transplantacji narządów, zakażenie HIV [18, 19, 20]

Region regulatorowy wirusa HPV zawiera sekwencje DNA podobne do receptora glukokortykoidowego pobudzanego przez hormony sterydowe np. progesteron i progestagenu (aktywne składniki doustnych leków antykoncepcyjnych), a także deksametazon. To tłumaczy dlaczego długotrwałe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (oprócz swobody seksualnej) stanowi czynnik ryzyka patologii szyjki macicy [11, 21].

Palenie papierosów poprzez swoje miejscowe działanie immunosupresyjne i mutagenną aktywność składników dymu tytoniowego powoduje skłonność do przechodzenia infekcji w fazę przetrwałą i może prowadzić do transformacji nowotworowej, podobnie jak dzieje się w płucach [22, 23, 24].

Liczne ciąży są znaczącym niezależnym czynnikiem ryzyka u kobiet z potwierdzoną obecnością zakażenia HPV.

Według opinii niektórych badaczy inne infekcje przenoszone drogą płciową jak: *Chlamydia trachomatis*, wirus *herpes simplex 2* mogą odgrywać rolę w inicjacji procesu nowotworowego [3]. W szyjce wykazano również obecność cytomegalowirusa, ludzkich wirusów *herpes* typu 6 i 7. Jednak ostatnie badania z zastosowaniem reakcji PCR wskazują, że wirusy te są raczej współistniejącymi z zakażeniem HPV niż kofaktorami w rozwoju raka [25]. Ostatnio postulowana jest także korelacja nasilenia schorzenia z masowością zakażenia, co ma oznaczać, iż ważna jest liczba cząstek wirusa przekazywanych w czasie transmisji, zwłaszcza w przypadku wirusów wysoko onkogennych [26, 27, 28].

Zakażenie wieloma typami wirusów jednocześnie występuje z częstością do 39%, a częstość występowania mnogiej infekcji koreluje z nasileniem patologii szyjki macicy. Zjawisko to dotyczy jednak głównie zmian o typie ASCUS (11,8%) i średniego lub dużego stopnia dyskariozy (34,5%). Mieszane infekcje znacznie rzadziej stwierdzane były w raku szyjki macicy (4,4%) [29].

Badania DNA wykazują obecność genomu HPV w tkankach raka, a badania serologiczne specyficznych przeciwciał przeciwko antygenom kapsydu HPV wykazały ich obecność u większości kobiet aktywnych seksualnie (w populacji USA do 70%), co oznacza, że 70% populacji kobiet miało kontakt z wirusami HPV w jakimś momencie swojego życia [1]. Konwersja serologiczna po zakażeniu HPV nie jest powszechnym zjawiskiem, gdyż u 40-50% kobiet z rakiem szyjki macicy DNA HPV 16 pozytywnym w surowicy krwi nie wykazano obecności przeciwciał HPV 16. Naturalna historia powstawania odpowiedzi immunologicznej po zakażeniu HPV nie została jeszcze dobrze poznana, toteż oznaczanie miana przeciwciał w surowicy ma znaczenie jedynie w badaniach epidemiologicznych.

DNA wirusa HPV koduje jedynie 8-10 białek, toteż dla procesu transkrypcji i replikacji niezbędne są białka gospodarza. Namnażanie się wirusa poza organizmem zakażonym jest niemożliwe [30]. W procesie replikacji (powielania materiału

Olejek A.

genetycznego) wirusowe DNA znajduje się w całej grubości nabłonka, lecz całkowite cząstki znajdują się tylko w górnej warstwie nabłonka.

Rak szyjki macicy jest jednym z najlepiej poznanych przykładów jak zakażenie wirusowe może prowadzić do złośliwego procesu nowotworowego. Infekcja wirusami wysokoonkogenicznymi powoduje interferencję z funkcją białek zakażonej komórki, ale także wpływa na ekspresję produktów genów komórki. Badania z zastosowaniem mikromacierzy (*microarray*, *gene chips*) komórek zakażonych wirusami HPV 31 wykazały, że 178 genów uległo nadekspresji, a 150 genów komórki było zahamowanych przez produkty HPV [31]. Geny zablokowane to te, które były głównie odpowiedzialne za regulację wzrostu komórki.

Najbardziej narażone na zakażenie są osoby młode, tuż po rozpoczęciu współżycia seksualnego, następnie u większości młodych kobiet w miarę upływu lat dochodzi do samowyleczenia zakażenia HPV. Jednakże kobiety w wieku powyżej 30 lat, u których stwierdza się obecność genomu (DNA) HPV wykazują nieprawidłowości systemu odpornościowego w zakresie usuwania wirusów HPV i należą do grupy o względnie wysokim ryzyku rozwoju raka szyjki macicy.

Zastosowanie technik amplifikacji w badaniach epidemiologicznych wykazało, że w próbkach raka szyjki macicy wykrywa się w 90 do 100% obecność DNA HPV. W tej samej populacji kobiet, a bez zmian nowotworowych szyjki obecność DNA HPV wykrywane jest w 5-20% przypadków [14, 32, 33].

Co więcej, szczegółowe badania próbek pobranych z raka szyjki, które początkowo uznano za HPV negatywne wykazały jednak obecność DNA HPV w badanym materiale, a więc uzyskany pierwotnie wynik był fałszywie negatywny [32, 33]. Badania epidemiologiczne prowadzone w wielu krajach wykazały, że najczęściej rozwój raka płaskonabłonkowego związany jest z infekcją HPV 16 (50-60%), HPV 18 (10-12%), HPV 31 i 45 (4-5% każdy). Sumarycznie wykazano obecność HPV 16,18,45,31 i 33 w 80% raków płaskonabłonkowych i HPV 16,18,45,59 i 33 w 94% raków gruczołowych.

Biorąc pod uwagę wysokoonkogenicny potencjał około 20-23 typów wirusów HPV, pozostałe 6-20% raków związane jest z infekcją innymi typami HPV. Jest to spostrzeżenie bardzo istotne, gdyż stosowane testy mogą być relatywnie mniej czułe wobec rzadziej spotykanych typów HPV, zwłaszcza w infekcjach mieszanych w tych samych próbkach. Z przedstawionych danych wynika także potrzeba szczegółowych badań próbek raka ocenionych jako HPV negatywne stosując szczegółowe metody badań celem wykazania czynnika przyczynowego w 5-15% HPV negatywnych raków szyjki macicy.

W większości badań wykazano, iż w rakach gruczołowych dominuje infekcja HPV 18, jakkolwiek nadal nieznana jest przyczyna tej specyficzności.

W tym samym badaniu wykazano obecność HPV 16,18,45,31 i 33 u 46% kobiet z prawidłowym wynikiem cytologicznym (*International Agency for Research on Cancer Multicenter Control Study*). Ten rozkład zakażeń wirusami HPV jest w ogólności podobny na całym świecie, jakkolwiek stosując wysoce czułe metody detekcji i typowania HPV wykazano pewne geograficzne zróżnicowanie; dla niektórych regionów świata brak informacji lub są one niepełne [32, 34, 35, 36, 37, 38].

Częstość występowania raka szyjki wykazuje specyficzny profil związany z wiekiem kobiet. Występowanie raka szyjki wzrasta gwałtownie w wieku po 25-30 roku życia, osiągając *plateau* po 45-50 roku życia. W krajach, w których nie prowadzi się aktywnego skringingu częstość występowania raka wykazuje liniowy związek z wiekiem kobiet. Przykładem jest tu występowanie raka szyjki w Brazylii i Anglii. Oba kraje wykazują podobną częstość inwazyjnego raka do 30 roku życia, co sugeruje podobną ekspozycję na zakażenie HPV. W bardziej zaawansowanym wieku następuje gwałtowny rozłam w częstości zachorowania, najpewniej na skutek zorganizowanego skringingu populacyjnego w Anglii, dzięki któremu wykrywa się większość zachorowań w stadium zmian przedrakowych lub raka przedinwazyjnego [39].

W niektórych krajach obserwuje się drugi wzrost zachorowań na raka w grupie wiekowej 55-60 lat. Przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona. Przypuszcza się, że rolę odgrywać tu może mniejsza czułość badań cytologicznych lub mniejsza regularność ich wykonywania w tej grupie, nie można także wykluczyć czynnika zwiększonej immunosupresji w tym wieku lub też nowo nabytych infekcji. W wieku 35 lat i powyżej obecność DNA HPV w komórkach szyjki prawdopodobnie jest wynikiem długotrwałej infekcji przetrwałej nabytej w młodszym wieku lub nowo nabytej infekcji późnej. Nowe infekcje są związane ze zmianą zachowań seksualnych obu płci i zmianą sytuacji życiowej w tym okresie.

Na poziomie populacyjnym wysoka liczba zachorowań na raka szyjki macicy wiąże się z zachowaniami seksualnymi: wczesną inicjacją seksualną, dużą liczbą partnerów kobiet i mężczyzn, częstością kontaktów z prostytutkami.

W krajach Afryki, Ameryki Środkowej i niektórych rejonach Azji brak właściwego programu profilaktycznego powoduje wysoką zachorowalność na raka inwazyjnego. W krajach rozwiniętych, pomimo współistnienia wymienionych czynników usposabiających, aktywny skringing populacyjny powoduje większą wykrywalność zmian na etapie przedinwazyjnym. O tym, że rak szyjki macicy wiąże się ściśle z nawykami seksualnymi może świadczyć fakt rzadkiego występowania tego schorzenia w krajach o zaostrzonym rygorze obyczajowym spowodowanym np. zaleceniami religijnymi (niektóre kraje muzułmańskie środkowego Wschodu i Azji, Izrael) [40]. Pomimo wysokiej rodności i braku aktywnego skringingu częstość zachorowań na raka inwazyjnego pozostaje tam na niskim poziomie.

Dobrym przykładem są wyniki badań wśród kobiet izraelskich. W latach 60-80 XX wieku charakteryzowała je niska zapadalność na raka szyjki macicy. Aktualnie ten trend zmienił się w związku ze zmianami obyczajowymi i swobodniejszym trybem życia kobiet. Tak więc w tej grupie etnicznej po wykazaniu porównywalnej liczby partnerów i zmian w zachowaniach seksualnych obserwuje się obecnie zachorowalność na raka szyjki podobną, jak w innych krajach [41, 42].

Fakty te niezbicie dowodzą, że rak szyjki macicy jest chorobą o podłożu zakaźnym, a czynnikiem sprawczym jest przenoszony drogą płciową [43].

Aktualny szacowany współczynnik ryzyka dla HPV DNA i raka szyjki macicy jest najsilniejszym związkiem obserwowanym wśród nowotworów u ludzi [60]. Badania wykazały także mocny związek pomiędzy epidemiologiczną klasyfikacją HPV

## HPV jako czynnik etiologiczny raka szyjki macicy.

i filogenetyczną klasyfikacją opartą na porównaniu sekwencji DNA pomiędzy typami [44].

Do typów wysokoonkogennych zalicza się aktualnie 15 wirusów HPV: 16, 18, 45, 31, 52, 33, 58, 35, 59, 51, 56, 39, 68, 73 i 82 zgodnie ze statystyczną częstością rozwoju raka szyjki. Prawdopodobnie HPV 26, 53 i 66 są również typami wysokiego ryzyka, choć skąpa liczba obserwacji nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

Wykazano także, że w niektórych przypadkach raka szyjki jedynymi stwierdzanymi typami są typy niskiego ryzyka np. HPV 6 lub 11, które mogą być typami wiążącymi się z LSIL i HSIL [44, 45, 46].

Badania eksperymentalne wykazały, iż białka E6 i E7 wirusów niskiego ryzyka mogą interferować z białkami P53 i Rb [12]. Wyniki te mające niewielkie znaczenie kliniczne są jednakże ciekawe, gdyż wykazują, że w pewnych warunkach nawet typy niskiego ryzyka mogą mieć zdolność indukowania zmian nowotworowych.

Wszystkie kobiety aktywne seksualnie znajdują się w grupie ryzyka zakażenia wirusem HPV, przy czym zarażeniu ulega około 80% kobiet w czasie całego życia, z tego 75% typów HPV to typy onkogenne [47].

Najwyższe ryzyko infekcji występuje u dziewcząt i młodych kobiet tuż po rozpoczęciu współżycia, następnie zmniejsza się wraz z wiekiem [48, 49]. Ryzyko infekcji nigdy nie zanika z danej kohorty wiekowej, utrzymuje się jednak na stałym poziomie. Najczęściej w późniejszym okresie życia pojawia się drugi pik wzrostu zakażeń [50, 51].

Większość infekcji ma charakter przemijający, około 90% samoistnie wygasza się po około 2 latach [52]. W części przypadków infekcja przybiera cechy infekcji przetrwałej i w tej grupie pojawia się ryzyko rozwoju raka [53, 54, 55]. Przeciętnie przyjmuje się, że czas potrzebny do rozwoju zmian nowotworowych kobiet zakażonych HPV wynosi około 10-20 lat, zdarza się jednak, że proces nowotworowy rozwija się w ciągu 1-2 lat [13].

Po wykazaniu przyczynowej roli wirusów HPV w rozwoju raka szyjki macicy, które są najistotniejszym, choć nie jedynym czynnikiem kancerogennym, zaczęto pracować nad profilaktyczną szczepionką przeciwko HPV, zwłaszcza przeciw 2 najpowszechniejszym typom kancerogennym HPV 16 i HPV 18.

Szczepionka wprowadzona już na rynek rekomendowana jest do szczepienia dziewcząt przed rozpoczęciem życia płciowego, na podstawie danych epidemiologicznych, które wskazują na tę grupę kobiet jako najwięcej korzystających ze szczepień [56].

Jednak szczepienie wykazuje także korzystny wpływ u kobiet w starszej grupie wiekowej, już aktywnych seksualnie.

Naturalna historia rozwoju infekcji HPV i rozwoju raka jest dość dobrze poznana w populacji młodych kobiet, natomiast niezbyt dobrze poznana w populacji starszej, powyżej 25 lat.

Badania przeprowadzone w USA wykazały, że wśród 16-latek częstość infekcji HPV typami onkogennymi wynosi 33%, a u kobiet >26 roku życia wynosi nadal 15% i po 30 roku życia ponad 10% [49]. W badaniach w Wielkiej Brytanii, HPV wysokoonkogenne stwierdzono w 5,7-6% wśród kobiet w wieku 30-60 lat.

Podobne dane uzyskano w Holandii, Brazylii i Szwecji [48, 57, 58].

Dlaczego szczepienie kobiet w wieku powyżej 26 lat ma istotne znaczenie? Otóż stwierdzono w badaniach różnych populacji na świecie, że każdego roku około 5% seksualnie aktywnych kobiet nabywa nowe zakażenie onkogenym typem wirusa HPV [57, 60, 73].

Częstość nabywania zakażenia wirusami HPV 16 wynosi 3-3,7%, HPV 18 2,5-5,3% [57, 59, 60].

Wśród kobiet Ameryki Łacińskiej wykazano skłonność do przetrwania infekcji, co wykazano w badaniach przeprowadzanych okresowo co 5 lat. Trend jest szczególnie istotny dla HPV 16: 15,2% u kobiet <25 lat, 25,4% w grupie 25-34 lat, 41,7% dla grupy 45-60 lat i 70% w grupie powyżej 65 lat [53]. Przetrwała infekcja jest niezbędnym elementem procesu rozwoju zmian neoplastycznych szyjki.

Kjaer i wsp. wykazali, że progresja do zmian atypowych częściej występuje u młodszych kobiet (20-32 lata) tj. 42% i 29% w grupie starszej (40-50 lat) [61]. Natomiast zmiany o typie CIN 3 i raka pojawiają się częściej w grupie starszych kobiet – 64% niż młodszych- 49%. Potwierdza to obserwacje naturalnego rozwoju infekcji HPV, gdy infekcja przetrwała prowadzi po latach do rozwoju zmian złośliwych.

W wyniku naturalnej infekcji dochodzi do powstania przeciwciał jedynie u 50% kobiet [62].

Głównym wyznacznikiem ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy są nawyki seksualne zarówno kobiety, jak i jej partnera. W wielu badaniach wykazano, że ryzyko zakażenia się onkogenym HPV wzrasta wraz z liczbą partnerów, a obecność DNA HPV w okolicy prącia i cewki moczowej wiąże się z ryzykiem wystąpienia raka szyjki u partnerki [63, 64, 65, 66].

Wykazano obecność HPV DNA w okolicy narządów płciowych u młodych mężczyzn, około 30 roku życia następuje *plateau* w nosicielstwie, natomiast po 60 roku życia obecność HPV DNA u mężczyzn wzrasta, co może tłumaczyć drugi pik zakażeń u kobiet w wieku starszym [39, 67, 68].

Kobiety, które przebyły zakażenie i wykształciły wykrywalne w surowicy stężenie przeciwciał, nadal nie posiadają odporności przeciwko reinfekcji HPV. Kobiety seropozytywne po zakażeniu naturalnym są w takim samym stopniu narażone, jak kobiety seronegatywne [43].

Przyczyną wzrostu liczby zakażeń wraz z wiekiem jest starzenie się układu immunologicznego i zmniejszająca się gotowość do adaptacji do zakażeń nowych, jak i nabytych wcześniej [53, 69].

Szczepienie kobiet w wieku 15-25 lat powoduje powstanie przeciwciał o stężeniu kilkakrotnie przewyższającym stężenie przeciwciał nabywanych w wyniku naturalnego zakażenia [70, 71].

Odpowiedź immunologiczna wśród zaszczepionych kobiet w wieku 26-45 lat i 46-55 lat wykazała: dobrą tolerancję szczepionki, z mniejszą liczbą objawów miejscowych (69,2% vs 81,6% w grupie 26-46). Wszystkie zaszczepione kobiety wytworzyły przeciwciała przeciw HPV 16 i HPV 18. Stężenie przeciwciał obniżało się wraz z wiekiem zaszczepionych kobiet, lecz było istotnie wyższe po szczepieniu niż uzyskiwane w wyniku naturalnego zakażenia [71].

Olejek A.

Przypuszcza się, że infekcje wykrywane w starszej grupie wiekowej mogą być wynikiem nabycia ponownego zakażenia wirusem lub też reaktywacji ukrytej przetrwałej infekcji HPV [44].

Koncepcja infekcji latentnej jest kontrowersyjna i nie jest pewne czy profilaktyczne szczepienie może zapobiec reaktywacji infekcji latentnej, z kolei przeciwciała powstałe w wyniku szczepienia mogą ograniczać śródnabłonkową reinfekcję i zapobiegać rozszerzaniu się zakażenia. Trwające badania dotyczące efektywności szczepienia u kobiet do 55 roku życia wkrótce odpowiedzą na to pytanie.

Badanie przesiewowe kobiet w kierunku nosicielstwa HPV 16 i/lub 18 jest bardzo kosztowne i czasochłonne. Ponadto dodatni wynik w kierunku obecności onkogennych typów HPV nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia, z tego względu test na obecność wirusa HPV nie powinien być rutynowo wykonywany przed szczepieniem. Z drugiej strony u zaszczepionych kobiet negatywny test na 14 onkogennych typów HPV ma bardzo wysoką negatywną wartość predykcyjną.

U tych kobiet częstość badań przesiewowych może być wydłużona do 5 lub więcej lat. Z kolei kobiety zaszczepione, u których stwierdzono jednak obecność onkogennych typów HPV powinny być kontrolowane cytologicznie w bardziej regularnych odstępach czasowych.

Niezwykle ważną informacją jest to, iż niezależnie od faktu ekspozycji lub jej braku na zakażenie HPV skrining cytologiczny musi być nadal kontynuowany. Szczepionka nie chroni bowiem przed wszystkimi onkogennymi typami HPV. Skrining gwarantuje także, iż zaszczepione kobiety wcześniej zakażone HPV będą w odpowiednim czasie poddane badaniu, rozpoznaniu i leczeniu, nie dopuszczając do rozwoju zaawansowanych postaci choroby.

Niezwykle istotną rolę mają tu do spełnienia pracownicy ochrony zdrowia: uświadomienie kobiet czego powinny oczekiwać od szczepienia. Zarówno pacjentki jak i lekarze muszą zrozumieć, że szczepienie nie zwalnia od cytologicznych badań przesiewowych, natomiast połączenie szczepienia i regularnej kontroli cytologicznej jest najlepszym aktualnie postępowaniem zapobiegającym rozwojowi nowotworu złośliwego szyjki macicy.

## Piśmiennictwo

- Bosch F, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer -burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003, 31, 3-13.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999, 111, 581-587.
- zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet.* 1982; 2, 1370-1372.
- Walboomers J, Meijer C. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? *J Pathol.* 1997, 181, 253-254.
- Andersson S, Rylander E, Larsson B, [et al.]. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 2001, 37, 246-250.
- Kiviat N, Koutsky L. Specific human papillomavirus types as the causal agents of most cervical intraepithelial neoplasia: implications for current views and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1993, 85, 934-935.
- Wright T, Kurman R. A critical review of the morphologic classification system of preinvasive lesions of the cervix: the scientific basis of the paradigm. *Papillomavirus Rep.* 1994, 5, 175-181.
- Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta A, [et al.]. Polish Gynecology Society Guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 185-190.
- Holowaty P, Miller A, Rohan T, [et al.]. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 252-258.
- Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis.* 1999, 26, Suppl. 4, S2-S7.
- 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, 257-264.
- Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Kedzia W. Cervical cancer screening in Poland and worldwide. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 354-360.
- Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003, 16, 1-17.
- Bosch F, Manos M, Munoz N, [et al.]. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst.* 1995, 87, 796-802.
- Bonnez W, Reichman R. Papillomaviruses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th Ed. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Philadelphia: *Churchill Livingstone.* 2000, 1630-1640.
- Burk R, Kelly P, Feldman J, [et al.]. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996, 23, 333-341.
- Drain P, Holmes K, Hughes J, [et al.]. Determinants of cervical cancer rates in developing countries. *Int J Cancer.* 2002, 100, 199-205.
- Calore E, Pereira S, Cavaliere M. Progression of cervical lesions in HIV-seropositive women: a cytological study. *Diagn Cytopathol.* 2001, 24, 117-119.
- Cubie H, Seagar A, Beattie G, [et al.]. A longitudinal study if HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect.* 2000, 76, 257-261.
- Torrisi A, Del Mistro A, Onnis G, [et al.]. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynecol Oncol.* 2000, 21, 168-172.
- Brisson J, Morin C, Fortier M, [et al.]. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high-grade lesions. *Am J Epidemiol.* 1994, 140, 700-710.
- Phillips D, Ni She M. Smoking-related DNA adducts in human cervical biopsies. *IARC Sci Publ.* 1993, 124, 327-330.
- Villa L. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res.* 1997, 71, 321-341.
- Yang X, Jin G, Nakao Y, [et al.]. Malignant transformation of HPV-16 immortalized human endocervical cells by cigarette smoke condensate and characterization of multistage carcinogenesis. *Int J Cancer.* 1996, 65, 338-344.
- Chan P, Chan M, Li W, [et al.]. Association of human beta-herpesviruses with the development of cervical cancer: bystanders or cofactors. *J Clin Pathol.* 2001, 54, 48-53.
- Swan D, Tucker R, Tortolero-Luna G, [et al.]. Human papilloma virus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol.* 1999, 37, 1030-1034.
- Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, [et al.]. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol.* 2001, 54, 377-380.
- Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 1996, 1288, 55-78.
- Kleiter B, van Doorn L, Schrauwen L, [et al.]. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol.* 1999, 37, 2508-2517.
- Syrjanen S, Syrjanen K. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Ann Med.* 1999, 31, 175-187.
- Chang Y, Laimins L. Microarray analysis identifies interferon - inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. *J Virol.* 2000, 74, 4174-4182.
- Castle P, Wacholder S, Sherman M, [et al.]. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer.* 2002, 95, 2145-2151.
- Walboomers J, Jacobs M, Manos M, [et al.]. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999, 189, 12-19.
- Clifford G, Smith J, Plummer M, [et al.]. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003, 88, 63-73.
- Castellsague X, Menéndez C, Loscertales M, [et al.]. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet.* 2001, 358, 1429-1430.
- Chan P, Li W, Chan M, [et al.]. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol.* 1999, 59, 232-238.
- Giuliano A, Papenfuss M, Abrahamson M, [et al.]. Human papillomavirus infection at the United States- Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001, 10, 1129-1136.
- Huang S, Afonina I, Miller B, [et al.]. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women. *Int J Cancer.* 1997, 70, 408-411.
- Munoz N, Bosch F, De Sanjose S, [et al.]. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003, 348, 518-527.
- Hendershot G. Coitus-related cervical cancer risk factors: trends and differentials in racial and religious groups. *Am J Public Health.* 1983, 73, 299-301.

HPV jako czynnik etiologiczny raka szyjki macicy.

41. Bar-Am A, Niv J, Yavetz H, [et al.]. Are Israeli women in a low risk group for developing squamous cell carcinoma of the uterine cervix? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995, 74, 472-477.
42. Heering S, Beller U, Baras H, [et al.]. A cohort analysis of cervical cancer in Israeli Jewish women. *Gynecol Oncol.* 1990, 39, 244-248.
43. Thomas K, Hughes J, Kuypers J, [et al.]. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis.* 2000, 182, 1097-1102.
44. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006, 24S1, 16-22.
45. Liaw K, Glass A, Manos M, [et al.]. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 91, 954-960.
46. Woodman C, Collins S, Winter H, [et al.]. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001, 357, 1831-1836.
47. Peto J, Gilham C, Deacon J, [et al.]. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population - based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004, 91, 942-953.
48. M, Walboomers J, Snijders P, [et al.]. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer.* 2000, 87, 221-227.
49. Schiffman M, Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003, 31, 14-19.
50. Baay M, Smits E, Tjalma W, [et al.]. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer.* 2004, 108, 258-261.
51. Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006, 24S1, 1-15.
52. Khan M, Castle P, Lorincz A, [et al.]. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005, 97, 1072-1079.
53. Castle P, Schiffman M, Herrero R, [et al.]. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005, 191, 1808-1816.
54. Kjaer S, van den Brule A, Paull G, [et al.]. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002, 325, 572.
55. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, [et al.]. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005, 337, 76-84.
56. Taira A, Neukermans C, Sanders G. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004, 10, 1915-1923.
57. Franco E, Villa L, Sobrinho J, [et al.]. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999, 180, 1415-1423.
58. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, [et al.]. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol.* 2002, 66, 535-541.
59. Grainge M, Seth R, Guo L, [et al.]. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11, 1680-1685.
60. Kozak-Darmas I, Olejek A, Mańka G. The coexistence of vulvovaginal warts and cervical dysplasia with HPV infection and cervicitis. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 856-860.
61. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, [et al.]. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006, 66, 10630-10636.
62. Baseman J, Koutsky L. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005, 32, Suppl 1, 16-24.
63. Bosch F, Munoz N, de Sanjose S, [et al.]. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994, 3, 375-379.
64. Bosch F, Castellsague X, Munoz N, [et al.]. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996, 88, 1060-1067.
65. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel R, [et al.]. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997, 176, 353-361.
66. Johnson A, Mercer C, Erens B, [et al.]. Sexual behaviour in Britain: partnerships, practices, and HIV risk behaviours. *Lancet.* 2001, 358, 1835-1842.
67. Castellsague X, Bosch F, Munoz N, [et al.]. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002, 346, 1105-1112.
68. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, [et al.]. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2002, 86, 705-711.
69. de Jong A, van Poelgeest M, van der Hulst J, [et al.]. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res.* 2004, 64, 5449-5455.
70. Harper D, Franco E, Wheeler C, [et al.]. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006, 367, 1247-1255.
71. Schwarz T, Dubin G. HPV vaccine study investigators for adult women. GlaxoSmithKline Biologicals. An ASO4-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006:1008.*
72. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, [et al.]. Cancer incidence in five continents, vol. VII. Lyon (France): *International Agency for Research on Cancer (IARC Press).* 1997.
73. Sellors J, Karwalajtys T, Kaczorowski J, [et al.]. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ.* 2003, 168, 421-425.
74. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, [et al.]. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003, 362, 1871-1876.