

Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią

Human papilloma virus genotyping in women with abnormal cytology

Tomasz Olejniczak¹, Dorota Rabięga-Gmyrek¹, Joanna Niepsuj-Biniaś¹, Paweł Jachowski¹, Bogna Guglas-Bochyńska¹, Anna Latos-Bieleńska², Jakub Woźniak¹, **Tomasz Opala¹**

¹Klinika Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ocena obecności zakażenia HPV (Human Papilloma Virus) i identyfikacja najczęściej występujących typów HPV u pacjentek z nieprawidłowym wynikiem cytologii (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego – wg klasyfikacji Bethesda).

Materiał i metoda: Do badań zakwalifikowano 81 pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego wg systemu Bethesda (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego).

Materiał w postaci wymazu z kanału i tarczy szyjki macicy i pochwy pobierano szczoteczką typu cytobrush na płynne medium na obecność DNA HPV z genotypowaniem najczęściej spotykanych 19 typów onkogennych wysokiego i średniego ryzyka i oznaczano metodą Papillomastrip oraz typów 6 i 11 HPV – metodą PCR.

Wyniki: Spośród 81 przebadanych pacjentek HPV stwierdzono u 53 kobiet, co stanowiło 66%. Najczęściej występujące typy HPV: 6/11 i 16 - 23 przypadki (43% w grupie kobiet z infekcją), 18 i 33 – 9 przypadków w obu typach (17% kobiet z infekcją). Współistnienie 6/11 z typem 16 lub 18 dotyczyło 15 pacjentek (28% kobiet z infekcją). Łącznie, występowanie HPV 16 lub 18 to 28 pacjentek (53% kobiet z infekcją). U 38 pacjentek (72% kobiet z infekcją) wykazano współwystępowanie HPV 6/11 i 16 lub 18, zawarte w czterowalentnej szczepionce przeciw wirusowi ludzkiego brodawczaka. U 40% kobiet HPV dodatnich stwierdzono zakażenie tylko jednym typem wirusa, 26% – dwoma typami, a 23% 3 typami.

Wnioski: W badanej grupie 81 kobiet z nieprawidłową cytologią (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego – wg klasyfikacji Bethesda) spośród 66% (53 kobiety) dodatnich wyników na obecność HPV najczęściej wykrywano typy 6/11 – 23 przypadki (co stanowi 43%) – o małym potencjale onkogennym ale odpowiedzialnym za występowanie kłykcin kończystych okolic anogenitalnych) i typ 16, również 23 przypadki (43%) o wysokim potencjale onkogennym.

Słowa kluczowe: **genotypy HPV / nieprawidłowa cytologia / koilocyty / profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy / infekcje HPV / System Bethesda /**

Corresponding author:

Tomasz Olejniczak
Klinika Zdrowia Matki i Dziecka UM
60-687 Poznań, ul. Polna 33, Polska
Tel. 61 8419618, fax 61 8419618
e-mail: kasiatomeko@wp.pl

Otrzymano: 10.10.2014
Zaakceptowano do druku: 13.01.2015

Tomasz Olejniczak et al. Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią.

Abstract

Objective: To assess presence of HPV infection and identification of the most common HPV types in patients with abnormal cytology based on the Bethesda system (atypical squamous cells).

Material and method: 81 women with abnormal cytology based on the Bethesda system (atypical squamous cells) were qualified for the study.

Material was taken from the cervical canal, the vaginal portion of the cervix and the vagina onto a liquid medium to detect HPV DNA and genotyping of 19 most common oncogenic types of high and medium risk was performed with the Papillomastrip method and for HPV types 6 and 11 with the PCR method.

Results: HPV was detected in 53 out of 81 examined women, which accounted for 66%. The most common HPV types were: 6/11 – 23 cases (43% of women with infection), 16 – 23 cases (43% of women with infection), 18 and 33 with 9 cases each (17% of women with infection). Coexistence of 6/11 with 16 or 18 – 13 concerned 15 patients (28% of women with infection) and presence of HPV 16 or 18 was detected in 28 cases (53% of women with infection). Positive HPV type contained in the quadrivalent vaccine against human papillomavirus 6/11 and 16 or 18 was detected in 38 patients (72% of women with infection). 40% of HPV positive women were infected with only one type of the virus, 26% - with two types and 23% with three types.

Conclusion: In 81 women with abnormal cytology based on the Bethesda system (atypical squamous cells) within 66% of HPV positive results the most common were type 6/11 (of low oncogenic potential but responsible for anogenital warts) and type 16 of high oncogenic potential.

Key words: **HPV genotypes / abnormal cytology / koilocytes / primary prevention for cervical cancer / HPV infections / the Bethesda system /**

Wstęp

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) należy do rodziny *Papillomaviridae*, które wykazują powinowactwo do komórek nabłonka płaskiego skóry, okolicy anogenitalnej, jamy ustnej, gardła, krtani. Współczesna klasyfikacja HPV opiera się na różnicach w sekwencjach DNA w obrębie regionów kodujących białka wczesnej (E6, E7) oraz późnej fazy (L1). Na podstawie tych różnic wyróżnia się genotypy (podobieństwo sekwencji DNA <90%) – do dzisiaj poznano ich około 200. Onkogenny potencjał niektórych typów HPV w stosunku do komórek nabłonka szyjki macicy jest dziś udowodniony [1, 2].

Istnieje podział typów HPV na dwie podgrupy pod względem potencjału onkogenego. Do pierwszej grupy zalicza się typy związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka szyjki macicy (HR-HPV – *High Risk HPV*s), do których zalicza się: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 i 82. Grupa druga zawiera typy o niskim potencjale onkogenym (LR-HPV – *Low Risk HPV*s): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 i 81[3]. Najczęstsze typy wirusa w zmianach przednowotworowych i nowotworowych szyjki macicy to HPV 16, 18, 45, 31 oraz rzadziej wykrywany typ 66.

Zakażenie wirusem HPV należy do najczęstszych przenoszonych drogą płciową. Występowanie HR-HPV wśród ludności amerykańskiej w latach 2003-2005 zostało ocenione na 23%. Najczęściej występujące typy onkogenne HPV to 16 i 18. Spośród zakażeń wszystkimi typami onkogenymi 16 i 18 stanowi od 52,5% w Azji Południowej do blisko 70% w Europie i Ameryce Północnej [4].

Rak szyjki macicy (RSM) jest olbrzymim problemem zdrowotnym i społecznym wielu populacji na świecie. W Europie w 2004 roku odnotowano blisko 35 tysięcy nowych zachorowań i ponad 16 tysięcy zgonów z powodu raka szyjki macicy [5].

Rocznie na świecie rozpoznaje się 500 000 nowych przypadków. 275 000 kobiet umiera w wyniku tej choroby. Jest to obecnie drugi pod względem zapadalności nowotwór złośliwy kobiet.

Większość – ponad 80% występuje na obszarach Afryki, Azji i ubogich krajów Ameryki Południowej. Najwyższa na świecie zachorowalność na RSM występuje na Haiti (87,3/100000 kobiet), najniższa w Finlandii (4,3/100000 kobiet). Niskie współczynniki zachorowalności występują również w Chinach, Australii, USA, Japonii i Kanadzie. Umieralność na raka szyjki macicy związana jest z organizacją systemu opieki zdrowotnej i zachorowalnością na danym obszarze.

Według danych bazy Globocan za rok 2002 współczynnik standaryzowany umieralności w Polsce wyniósł 7,8 a w Finlandii 1,8. Duża różnica w umieralności kobiet w obu krajach wynika z wprowadzenie w Skandynawii skutecznego programu profilaktyki RSM i skutecznych rozwiązań w terapii [6]. Zachorowalność w Polsce utrzymywała się na podobnym poziomie. Od roku 2000 obserwuje się jednak stopniowy, niewielki spadek nowo rozpoznanych przypadków raka szyjki macicy. Standaryzowany współczynnik umieralności również utrzymuje tendencję spadkową. Rak szyjki macicy w 2002 roku zajmował 4 miejsce wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2006 roku zaobserwowano spadek na pozycję 7 przy czym standaryzowany współczynnik zachorowalności spadł o 1,9 punktu. Szczyt zachorowań na raka szyjki macicy przypada w przedziale wiekowym 35-54 rż. Około 0,1% przypadków zachorowania występuje kobiet < 20 rż. Między 2000 a 2004 r. w Stanach Zjednoczonych średnia wieku zachorowania wyniosła 48 lat. Biorąc pod uwagę światową tendencję do starzenia się populacji można wnioskować iż średnia wieku pacjentek chorych na ten nowotwór będzie się przesuwawać w kierunku starszych grup wiekowych [7, 8, 9, 10].

Występowanie infekcji HPV wśród kobiet jest niedoszacowane ze względu na często bezobjawowy przebieg. Opracowanie wytycznych dotyczących badania w kierunku obecności zakażenia HPV w wielu krajach o wysokim standardzie usług medycznych doprowadziło do znacznego spadku zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy.

Tomasz Olejniczak et al. Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią.

W najbliższych latach należy spodziewać się istotnych zmian w statystykach dotyczących raka szyjki macicy w Polsce. Będzie to wynikiem wprowadzenia populacyjnego bezpłatnego programu profilaktyki raka szyjki macicy dla Polek w wieku 25 do 59 lat. Wzrastający udział kobiet w programie, poprawa systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz coraz większe zainteresowanie szczepieniami przeciw HPV może istotnie wpłynąć na zachowalność i śmiertelność na ten często występujący nowotwór.

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze ewoluje na przestrzeni ostatnich lat zgodnie z możliwościami biotechnicznymi i finansowymi danego kraju. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2008 roku test HPV wskazany jest, jako postępowanie alternatywne do powtarzanej cytologii przy stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku cytologii oznaczonego jako ASCUS, LSIL oraz w AGC – w dwóch ostatnich wynikach badań rekomendowana jest kolposkopia [11]. Amerykańskie zalecenia przedstawione przez ACOG wskazują na wyższość badań w kierunku HPV w porównaniu do powtarzanej cytologii pod względem ryzyka rozwoju CIN 3 [2]. Zgodnie z publikowanymi metaanalizami wartość predykcyjna ujemnego wyniku mRNA lub DNA HPV wynosi od 5-6 lat [12], dublowanie badań poprzez równoczesne wykonywanie cytologii i oznaczanie obecności wirusa nie zwiększa istotnie efektywności badań. Rodzaj wirusa bytującego w nabłonku szyjki macicy jest czynnikiem rokowniczym dalszego rozwoju zmian, zwłaszcza w zakażeniu przewlekłym, do którego może dojść w szczególnych, dobrze znanych sytuacjach z grupy ryzyka. Wynik badania cytologicznego wskazujący na obecność atypowych komórek płaskonabłonkowych o nieokreślonym znaczeniu (ASCUS) oraz zmiany w komórkach nabłonka płaskiego małego stopnia (LSIL) są znikomymi zmianami w nabłonku szyjki macicy wykrywanymi podczas badania cytologicznego. Są z reguły konsekwencją nawracających bądź przetrwałych infekcji HPV. Według Schlechta i wsp ryzyko rozwoju zmian w komórkach nabłonka szyjki macicy opisywanych jako L-SIL różni się znacznie w zależności od typu wirusa. W grupie zakażonej wirusami o wysokim potencjale onkogenym (hrHPV) było ono prawie pięciokrotnie wyższe w analizowanym okresie 60 miesięcy [13]. Rozwój HSIL (zawierający CIN 2 i 3) związany jest z przewlekającą się infekcją hr-HPV. Obecność typów 16,18,31,33 wirusa ma wysoką wartość predykcyjną rozwoju CIN 2 i 3. Związek przyczynowo-skutkowy infekcji HPV i rozwoju raka został udowodniony. Niemal każde utkanie raka szyjki macicy zawiera HPV DNA.

Cel pracy

Celem powyższej pracy była ocena obecności zakażenia HPV i identyfikacja najczęściej występujących typów HPV u pacjentek z nieprawidłowym wynikiem cytologii (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego – wg klasyfikacji Bethesda).

Materiał

W latach od stycznia 2012 r do lutego 2014 do badań zakwalifikowano 81 pacjentek będących pod opieką lekarzy z Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka UM w Poznaniu, zajmujących się problematyką patologii szyjki macicy. Żadna z kobiet nie była szczepiona przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Kryterium kwalifikacji w/w pacjentek był nieprawidłowy wynik badania cytologicznego wg systemu Bethesda (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego).

U każdej pacjentki skierowanej z w/w powodu przeprowadzono wywiad w kierunku występujących wcześniej nieprawidłowości w obrębie szyjki macicy takich jak zabiegi w obrębie dolnego odcinka dróg rodnych, nieprawidłowe wyniki poprzednich badań cytologicznych, obecność zakażenia HPV, CIN, raka szyjki macicy, nawracających stanów zapalnych pochwy i szyjki macicy, obecności krwawień kontaktowych.

Metoda

Każda pacjentka miała pobrany wymaz na obecność DNA HPV z genotypowaniem najczęściej spotykanych 19 typów onkogennych wysokiego i średniego ryzyka (16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,69,73,82) metodą Papillomastrip oraz HPV 6 i 11 metodą PCR.

Badanie w kierunku obecności wirusa HPV z genotypowaniem było wykonane w Pracowni Genetyki Molekularnej i Onkologicznej Laboratorium Diagnostyki Genetycznej Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu. Materiał w postaci wymazu z kanału i tarczy szyjki macicy i pochwy pobierano na medium płynne szczoteczką typu *cytobrush*.

Wyniki

Wiek pacjentek wahał się od 20 do 50 lat, średnia wieku wynosiła 32 lata.

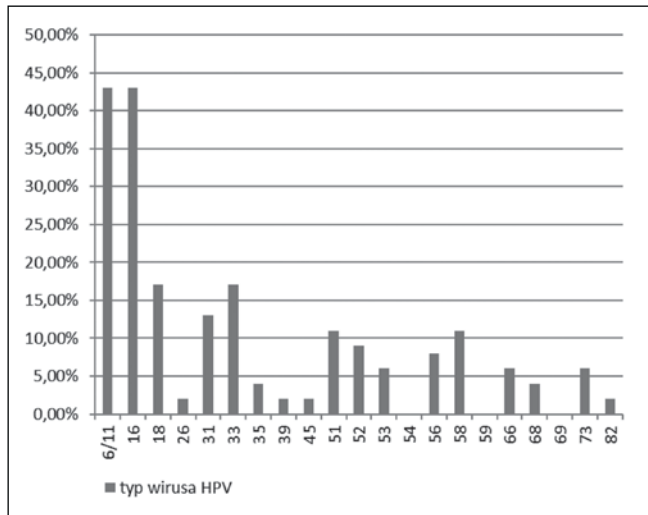
Spośród 81 badanych pacjentek u 53 (66%) stwierdzono obecność HPV, natomiast u 28 (34%) nie wykazano obecności żadnego z badanych typów. Dalsza analiza wyników dotyczy kobiet z potwierdzoną infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego.

Najczęściej spotykanym typem wirusa był typ 16 i 6/11 (łącznie) HPV – stwierdzone u 23 pacjentek, co stanowiło 43% wśród kobiet z potwierdzoną infekcją. W dalszej kolejności, u 9 kobiet badanych stwierdzono typ 18 HPV i typ 33 HPV (17%), u 7 (13%) badanych typ 31 HPV, u 6 (11%) – typ 51 i 58, natomiast u 5 (9%) pacjentek typ 52 i 73 HPV – co ujęto sumarycznie w tabeli I. Nie udało się wykazać istotnych zależności pomiędzy wiekiem pacjentek a częstością występowania analizowanych typów wirusa brodawczaka ludzkiego. Jediną zaobserwowaną zależnością była infekcja wirusem HPV 16, która charakteryzowała się częstszym występowaniem u kobiet w wieku około 36 lat w porównaniu do pacjentek wolnych od tego typu wirusa ($p=0,032$) – co przedstawiono graficznie na wykresie 2.

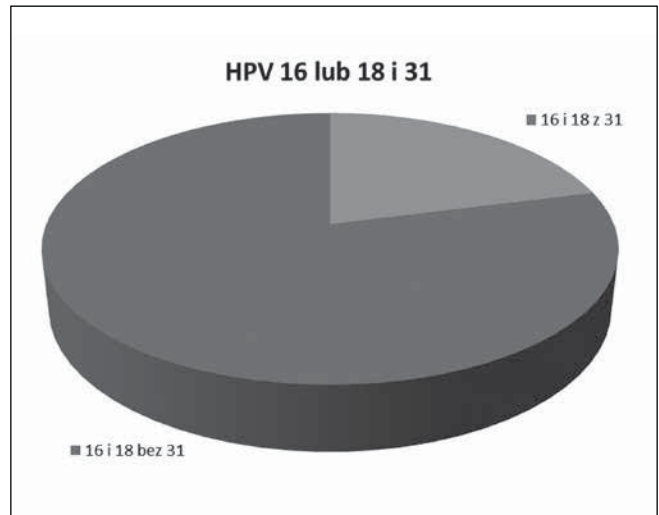
Tabela I. Wyniki genotypowania HPV u 53 spośród 81 badanych kobiet, u których wykazano zakażenie HPV (N- liczba wykrytych typów HPV, % kobiet zarażonych wśród 53 dodatnich wyników).

Typ HPV	6/11	16	18	26	31	33	35	39	45	51	52	53	54	56	58	59	66	68	69	73	82
N	23	23	9	1	7	9	2	1	1	6	5	3	0	4	6	0	3	2	0	5	1
%	43	43	17	2	13	17	4	2	2	11	9	6	0	8	11	0	6	4	0	9	2

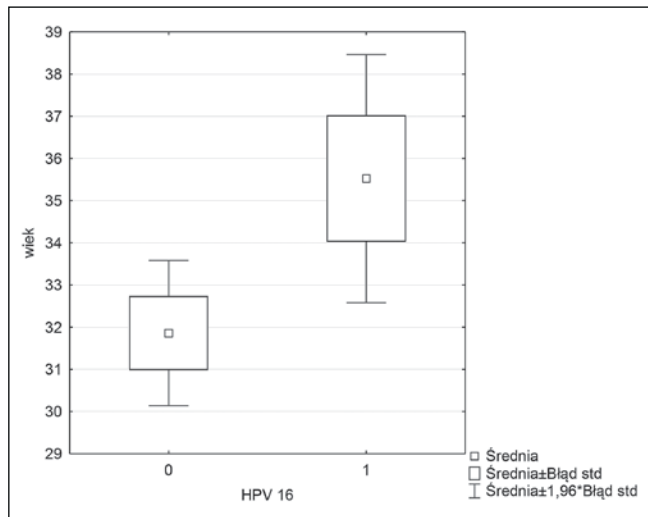
Tomasz Olejniczak et al. Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią.



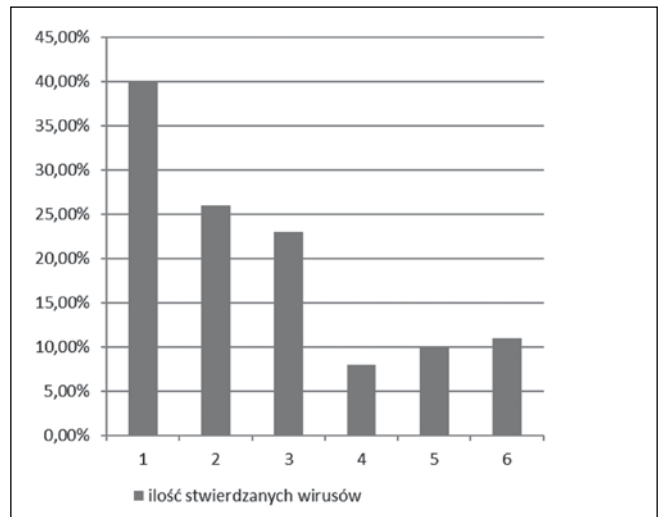
Wykres 1. Porównanie odsetka wykrytych typów HPV wśród 53 dodatknych wyników.



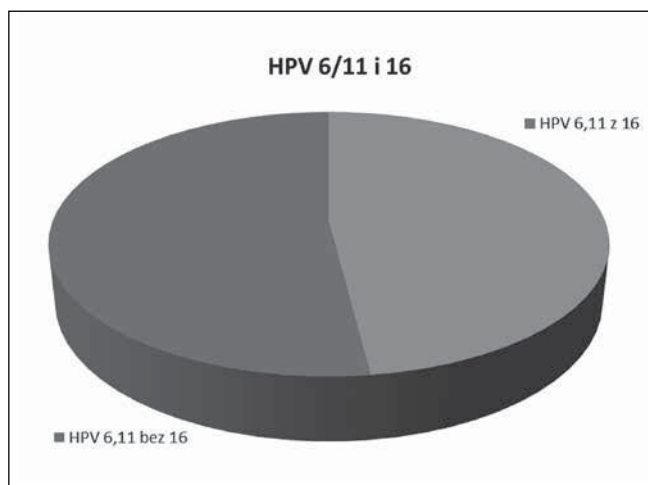
Wykres 4. Współwystępowanie typu 18 lub 16 HPV z typem 31 HPV.



Wykres 2. Ocena wieku w grupie pacjentek bez infekcji HPV i w grupie pacjentek będących nosicielkami wirusa HPV 16.



Wykres 5. Współwystępowanie poszczególnych typów HPV.



Wykres 3. Współwystępowanie typu 6,11 HPV z typem 16 wirusa brodawczaka ludzkiego. U badanych kobiet będących nosicielkami onkogennych typów wirusa HPV 16 lub 18 częściej obecny jest również typ 31 wirusa brodawczaka ludzkiego ($p=0,0608$).

Zbadano ponadto czy dane typy wirusa brodawczaka ludzkiego współistnieją ze sobą. Udowodniono, że u pacjentek będących nosicielkami wirusa HPV typ 6/11 częściej wyizolowuje się również 16 typ wirusa brodawczaka ludzkiego ($p=0,1459$)

U badanych kobiet będących nosicielkami onkogennych typów wirusa HPV 16 lub 18 częściej obecny jest również typ 31 wirusa brodawczaka ludzkiego ($p=0,0608$)

Spośród zarażonych pacjentek u 21 stwierdzono infekcję 1 typem wirusa, u 14 – 2 typami, u 12 – 3 typami u 4 – 4 typami, u 1 – 5 typami a u 2 – 6 typami HPV. (Wykres 5).

U 4 pacjentek (niespełna 8%) wykazano jedynie obecność nieonkogennych typów 6/11, natomiast u 23 zakażonych (43%) współistniało zakażenie 6/11 z innymi typami. Zaobserwowano istotnie częstsze współwystępowanie wirusa HPV typ 6/11 z typem 16 wirusa brodawczaka ludzkiego ($p=0,0145$) – zaobserwowano tą zależność w 11 przypadkach (21%), dla porównania z typem 18 HPV – tylko u 2 pacjentek (4%). Wśród badanych kobiet HPV 16 lub 18 występował u 53% pacjentek zakażonych, a typy HPV 6/11 lub 16 lub 18 w 72%.

Tomasz Olejniczak et al. Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią.

Dwa najbardziej onkogenne typy 16 i 18 współwystępowały (bez innych typów) u 4 kobiet (8%), a 16 i 18 łącznie z 6/11 (bez innych typów) u 2 kobiet (4%).

U badanych kobiet będących nosicielkami onkogennych typów wirusa HPV 16 lub 18 częściej obecny jest również typ 31 wirusa brodawczaka ludzkiego ($p=0,0608$)

Dyskusja

Wśród 81 pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego (ASCUS, LSIL) aż 66% było zakażonych HPV. Koreluje to z wynikami Kjaer i wsp, którzy w populacji duńskich kobiet z porównywalnym wynikiem cytologicznym stwierdzili występowanie HR-HPV u 56,9%. Wraz z zaawansowaniem zmian stwierdzanych w tej pracy w cytologii rósł odsetek zakażonych wirusem HPV – w grupie z HCSIL 87%, w ocenie histologicznej dla CIN 3 i raka szyjki macicy odsetek HR-HPV wynosił 100%, natomiast w żadnym z preparatów o tym stopniu zaawansowania nie stwierdzono LR-HPV występującego, jako pojedynczy patogen [14]. Wysoki odsetek występowania zakażenia wśród kobiet z oznaczonym w cytologii ASCUS i LSIL wskazuje zasadność wykonywania oznaczeń w kierunku obecności HPV nawet przy prawidłowej cytologii. Zakażenie HPV wg metaanalizy dotyczącej wybranych regionów świata z 2005 roku dotyczy od 1,4 do 25,6% kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii [15, 16].

W przytoczonej wyżej pracy Kjaer, w grupie kobiet z prawidłową cytologią odsetek ten wynosił 15,5% [14]. Castle i wsp w badaniu ATHENA obejmującym ponad 40 tys. kobiet wykazali, że u 10% kobiet z prawidłową cytologią występuje infekcja HPV [17]. Kolejne badania wykazały, że w grupie kobiet powyżej 30 roku życia z prawidłową cytologią stwierdza się HR HPV w 3-10% przypadków [16]. W badanym materiale najczęściej zakażenie dotyczyło wirusa HPV 6,11 – 28% wszystkich badanych (co stanowi 43% wśród dodatnich wyników HPV) oraz HPV 16 również 28% – wymieniany w doniesieniach oryginalnych i metaanalizach jako najbardziej powszechny patogen [15, 16].

W pracy Kjaer odsetek ten dla HPV 16 wynosił 20,6 dla ASCUS/LSIL. Dość wysoki odsetek występowania HPV 6, 11 potwierdza ogólnie znaną tezę, że LR-HPV są również przyczyną powstania zmian typu ASCUS/LSIL [15]. HPV 18 stwierdzono u 11% badanych pacjentek (17% wśród pacjentek z infekcją HPV). Typy HPV 31 i 33 stanowiły odpowiednio 9% i 11% w całej grupie badanej (co w grupie kobiet zakażonych wynosiło 13% i 17%). Stwierdzony u 6 kobiet typ 51 oraz 31 i 52 są co raz częściej wymienianymi w analizach wirusologicznych patogenami. Tendencja do współwystępowania wirusów była zaobserwowana w wielu badaniach. W cytowanym badaniu Kjaer potwierdzono również, że zjawisko to występuje częściej niż pojedyncze występowanie danego typu [14]. Zjawisko to utrzymuje się na względnie stałym poziomie wraz z zaawansowaniem zmian stwierdzanych w badaniu cytologicznym i histologicznym. W grupie z ASCUS/LSIL mnogie zakażenie obserwowane było w 50,2% przypadków, a HSIL 49,5%, a u kobiet z prawidłową cytologią 12,1%. Dodatkowo zaobserwowano, że mnogie zakażenia były charakterystyczne dla młodszych pacjentek. Wraz z wiekiem pacjentek liczba stwierdzanych w pojedynczym badaniu wirusów maleje na rzecz przewlekłości procesu. Zaobserwowano, że dwa najbardziej onkogenne typy 16 i 18 współwystępowały u 4 kobiet (8%). Współistnienie tych dwóch typów wirusów

w badaniu Kjaer wzrasta wraz z gorszym wynikiem cytologii, dla CIN2 wynosi ok 36%, a w raku szyjki macicy 67%. Podobne dane pochodzą z pracy Herrero [18]. Silnie karcynogeny wpływ obu tych wirusów został potwierdzony w wielu analizach. Oznaczenie HR-HPV staje się co raz bardziej powszechne. W kilku metaanalizach potwierdzono lepszą wartość predykcyjną badań w kierunku obecności HR-HPV w porównaniu z powtarzalnością badań cytologicznych. Potwierdza to praca Arbyna i wsp. [19], którzy porównywali dwa sposoby monitorowania zmian wykrytych w cytologii jako ASCUS i L-SIL. Wykazali, że wykonywanie badań cytologicznych w regularnych odstępach czasu w porównaniu z powtarzaniem oznaczeń HR-HPV ma zdecydowanie mniejszą wartość.

Wyniki badań przedstawione przez Kędzie i wsp. w 2010 roku prowadzone u kobiet z rozpoznaniem CIN 1 stwierdzają najczęstsze występowanie HPV 16 (54%), a następnie odpowiednio HPV 33 (21%), HPV 18 (17%) i HPV 31 (10%). Stanowi to o fakcie częstego występowania tych typów wirusa HPV w różnych populacjach a pierwotna profilaktyka oparta o szczepienia przeciwko HPV 16 i 18 powinna zapewnić ochronę przed zakażeniem dwoma z trzech najczęściej występujących genotypów HR-HPV [20].

Dodatkowo uwzględnienie w szczepionce 6/11HPV pozwoli uchronić przed infekcją ponad 50% kobiet typami nieonkogennymi a często powodującymi występowanie kłykcin kończystych.

Przeprowadzone w pracy genotypowanie wirusów wpisuje się w przedstawione w wielu pracach dane statystyczne. Pozytywny aspekt opiera się na wprowadzonych szczepieniach – zalecanych w grupie dziewcząt w wieku 11-12 lat. Niestety, nadal nie jest umieszczony w obowiązkowym programie szczepień. Jak pokazują dane, w grupie dziewcząt i kobiet seronegatywnych, w wieku 15-26 zaszczepienie może również dać bardzo dobry efekt sięgający 100% uodpornienia, przez to znacznego zmniejszenia zachorowalności na raka szyjki macicy i innymi chorobami związanymi z zakażeniem HPV. Jednak, ogólnie znany jest fakt niemożliwości określenia statusu immunologicznego kobiety na podstawie wykazania DNA wirusa w organizmie [21]. Lekarze ginekolodzy i położnicy powinni odgrywać kluczową rolę we wprowadzaniu do praktyki zaleceń dotyczących szczepień przeciwko HPV [22].

Wnioski

W badanej grupie 81 kobiet z nieprawidłową cytologią (nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego – wg klasyfikacji Bethesda) spośród 66% dodatnich wyników na obecność HPV najczęściej wykrywano typy 6/11 (o małym potencjale onkogenym ale odpowiedzialnym za występowanie kłykcin kończystych okolic anogenitalnych) i typ 16 o wysokim potencjale onkogenym.

Oświadczenie autorów

1. Tomasz Olejniczak – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Dorota Rabięga-Gmyrek – analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Paweł Jachowski – współautor tekstu pracy, zebranie materiału, korekta i aktualizacja literatury.

Tomasz Olejniczak et al. Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią.

4. Joanna Niepsuj-Biniaś – współautor założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
5. Bogna Guglas-Bochyńska – analiza i interpretacja wyników, przygotowanie, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
6. Anna Latos-Bieleńska – wykonanie badań laboratoryjnych, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
7. Tomasz Opala – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
8. Jakub Woźniak – analiza i interpretacja wyników.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, [et al.]. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a Worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst. 1995, 87, 796-802.
2. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin no.131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012, 120 (5), 1222-1238.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, [et al.]. The casual relation between papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002, 55 (4), 244-265.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, [et al.]. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003, 348, 512-527.
5. Center for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network, 2004.
6. Ferlay J. International Agency for research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide Lyon. IARC Press, 2004.
7. Arbyn M, Raihu A, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical Cancer in Europe: estimate for 2004. Ann Oncol. 2007, 18, 1708-1715.
8. Parkin DH. The global Health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006, 118, 3030-3044.
9. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. Cancer J. 2003, 9, 348-59.
10. Parkin D, Bray F, Ferlay J, [et al.]. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005, 55, 74-108.
11. Rekomendacje Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania cytologicznego. Gin Po Dypl. 2009, 5, 127-132.
12. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, [et al.]. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev. 2012, 36 (3-4 suppl.1), e1-e72.
13. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A, [et al.]. Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. Am J Epidemiol. 2003, 158, 878-886.
14. Kjaer S, Breugelmans G, Munk Ch, [et al.]. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of HPV-vaccination program in Denmark. Int J Cancer. 2008, 123, 1864-1870.
15. Clifford GH, Rana RK, Franceschi S, [et al.]. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005, 14, 1157-64.
16. De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X. [et al.]. Wprldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007, 7, 453-459.
17. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, [et al.]. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis othe ATHENA study. Lancet Oncol. 2011, 12, 880-890.
18. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, [et al.]. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis. 2005, 191, 1796-807.
19. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, [et al.]. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3: CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
20. Kędzia W, Józefiak A, Pruski D, [et al.]. Genotypowanie wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z CIN 1. Ginekol Pol. 2010, 81, 664-667.
21. Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV). Ginekol. Pol. 2009, 80, 870-876.
22. Kahn J, Feemster K, Adams Hillard P. Szczepienia przeciwko HPV. Czy informacja dociera do twoich pacjentek? Gin Po Dypl 2011, 5, 12-18.



Konferencja
Naukowa

POSTĘPY W GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

18 - 19 września 2015 roku
Centrum Kongresowe Belvedere
Zakopane

Zaproszeni wykładowcy

Prof. dr hab. med. Bednarek Wiesława, Lublin
Prof. dr hab. med. Bienkiewicz Andrzej, Łódź
Dr hab. n. med. Bodnar Lubomir, Warszawa
Prof. dr hab. med. Herman Krzysztof, Kraków
Prof. dr hab. med. Kędzia Witold, Poznań
Prof. dr hab. med. Klencki Mariusz, Łódź
Prof. dr hab. med. Klimek Małgorzata, Kraków
Prof. dr hab. med. Krzakowski Maciej, Warszawa
Prof. dr hab. med. Mituś Jerzy, Kraków
Dr hab. n. med. Roszkowski Krzysztof, Bydgoszcz
Mgr Rotkiel Maria, Warszawa
Prof. dr hab. med. Rys Janusz, Kraków
Prof. dr hab. med. Sajdak Stefan, Poznań
MD, PhD, FACS Turowski Gregory, Chicago
M.D, Ph. D. Sławomir Urgacz, Chicago
Prof. dr hab. med. Wicherek Łukasz, Bydgoszcz
Prof. dr hab. med. Wilczyński Jacek, Łódź
Prof. dr hab. med. Witek Andrzej, Katowice
Dr n. med. Wysocki Wojciech, Kraków

Patronat honorowy

Senacka Komisja Zdrowia Senatu Rzeczypospolitej Polskiej
Prof. Stanisław Hodorowicz, Senator Ziemi Górskich
Leszek Dorula, Burmistrz miasta Zakopane
Krzysztof Faber, Starosta Nowotworski



Patronat Naukowy
Prof. dr hab. med. Zbigniew Kojs
Konsultant Krajowy w zakresie
ginekologii onkologicznej

Przewodniczący
Komitetu Organizacyjnego
Dr med. Hubert Wolski
Podhalański Szpital Specjalistyczny
im. Jana Pawła II w Nowym Targu



Biurow Organizacyjne
Grupa Trip Sp. z o.o. SKA
Bożena Chowaniec
tel.: 0048 18 202 02 12
m.: bożena.chowaniec@trip.pl

Szczegóły na stronie
www.onkogin.malopolska.pl