



Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju
Hrvatskoga liječničkog zbora
Croatian Society for Clinical Microbiology
of the Croatian Medical Association

ZBORNİK SAŽETAKA SIMPOZIJA „Humani papiloma virus (HPV) i HPV-udruženi karcinomi“

1. prosinac 2023. godine, Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“,
Mirogojska 16, Zagreb

ORGANIZATORI:

Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za dijagnostiku spolno-
prenosivih infekcija, Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“

Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Značenje HPV-udruženih karcinoma u Hrvatskoj i svijetu - usporedba epidemioloških parametara

Prim. Tatjana Nemeth Blažić, dr. med., spec. epidemiologije

Odjel za HIV, krvlju i spolno prenosive bolesti

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) najčešća je virusna spolno prenosiva infekcija kod mladih seksualno aktivnih osoba (prevalencija kod žena 30-80%, a kod muškaraca oko 30%) i povezuje se s nastankom nekoliko vrsta raka kod žena i muškaraca. Velika većina infekcija HPV-om kod mladih se razriješi spontano bez simptoma i posljedica, a u manjem broju inficiranih osoba uzrokuje razvoj raka povezanih s HPV-om, što je završni stadiji nerazriješene infekcije HPV-om. Perzistentna infekcija određenim (visokorizičnim) tipovima HPV-a je poznati je karcinogen za rak vrata maternice te još neke anogenitalne vrste raka (rak rodnice, stidnice, penisa, anusa) i određene vrste raka glave i vrata (orofarinksa).

Infekcija HPV-om pripisuje se gotovo svim (99,7%) slučajevima raka vrata maternice i oko 88-94% slučajeva raka anusa. Prema procjenama za ostala sijela raka, HPV DNA je detektiran u 64-91% slučajeva raka rodnice (40-64% prema drugim izvorima), 40-50% raka stidnice, 40-50% raka penisa (36-40% prema drugom izvoru), te 35-50% slučajeva raka orofarinksa (12-63% prema drugim izvorima) i 5-15% slučajeva raka preostalih dijelova oralne šupljine. Kod raka vrata maternice najčešće (u 70% slučajeva) se detektira HPV 16 i 18, dok je u ostalim sijelima raka povezanih s HPV-om najčešće detektiran HPV 16.

Infekcija HPV-om povezuje se s oko 5 % svih karcinoma kod žena i muškaraca diljem svijeta (8,6% slučajeva raka kod žena i 0,8% kod muškaraca). Prema procjenama broja slučajeva raka povezanih s HPV-om, u 2018. godini je bilo 570.000 slučajeva raka vrata maternice (83,3%), dok je broj oboljelih za preostalim pet sijela bilo 114.000: 11.000 raka stidnice, 14.000 raka rodnice, 28.900 raka anusa (34% muškaraca, 66% žena), 18.000 penisa, te 42.100 raka orofarinksa (81% muškaraca, 19% žena). Rak vrata maternice koji je najčešći karcinom povezan s infekcijom HPV-om, 2020. godine je bio četvrti po učestalosti pojavnosti među ženama u svijetu i činio je 6,5% svih karcinoma kod žena. Pojavnost raka vrata maternice je veća u zemljama u razvoju (zemljama s nižim socioekonomskim statusom), gdje je on drugi najčešći karcinom kod žena.

U Hrvatskoj je, prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2020. godine rak vrata maternice zauzeo deseto mjesto među svim slučajevima raka u žena, nakon raka dojke, debelog i završnog crijeva, pluća, tijela maternice, štitnjače, gušterače, jajnika, melanoma i želuca, s ukupno 3% svih karcinoma u žena. Po pojavnosti kod žena u dobi od 30 do 39 godina u 2020. je bio treće sijelo raka iza raka dojke i raka štitnjače. Broj novootkrivenih slučajeva tijekom 2020. godine iznosio je 276 za rak vrata maternice sa stopom pojavnosti od 12,6 na 100 000 žena, 100 za rak stidnice (3,8/100 000), 15 za rak rodnice (0,6/100 000), 52 za rak anusa (1,2/100 000), 52 za rak penisa (2,6/100 000) i 71 za rak orofarinksa (1,6/100000). U 2021. godini bilo je 122 umrlih od raka vrata maternice (stopa 5,4/100 000), 52 od raka stidnice (2,4/100000), 10 od raka rodnice (0,5/100 000), 15 od raka anusa (0,4/100000), 15 od raka penisa (0,9/100000) i 48 od raka orofarinksa (1,2/100000). Prema procjenama Europske komisije, Hrvatska se 2020. godine nalazila na 11 mjestu od 27 zemalja Europske unije po stopama incidencije i mortaliteta od raka vrata maternice. Posljednjih godina broj novootkrivenih slučajeva karcinoma vrata maternice se smanjuje, dok broj umrlih ostaje podjednak posljednjih više od 20 godina.

Rak vrata maternice javlja se u nešto ranijoj dobi nego ostale vrste raka povezanih s HPV-om, a najviše žena u vrijeme dijagnoze ima od 35 do 69 godina starosti. Broj slučajeva je najviši u dobi od 55 do 65 godina starosti. Manji dio žena (svega 8,8%) oboli prije 35 godine. U 2020. godini 34% žena oboljelih od raka vrata maternice bilo je mlađe od 50 godina. Prosječna dob prilikom dijagnoze je bila 56 godina. Rizik nastanka ostalih vrsta raka povezanih s HPV-om povisuje se sa starosnom dobi, a najviše osoba obolijeva nakon 50. godine života.

HPV infekcija i karcinom cerviksa

Izv. prof. dr.sc. prim. Vanja Kaliterna, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu

Karcinom vrata maternice je na četvrtom mjestu od svih karcinoma kod žena u svijetu i četvrti vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) glavni je uzrok i može se dokazati u 99,7 % svih slučajeva raka vrata maternice. Genotipovi koji su najčešće povezani s nastankom raka vrata maternice, tzv. onkogeni ili visokorizični tipovi

(hrHPV), su: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 i 70, a genotipovi HPV-16 i HPV-18 uzročnici su 70 % svih slučajeva raka vrata maternice širom svijeta. Zbog toga je u dijagnostiku HPV infekcije u svakodnevnoj upotrebi druga generacija PCR testova koji daju pojedinačni rezultat za tipove 16 i 18, te skupni rezultat za „12 ostalih visoko-rizičnih tipova“.

Međutim, sve više postaje jasno da između ovih ostalih visoko-rizičnih genotipova postoje značajne razlike, te da pojedini HPV genotipovi svrstani u skupinu ostalih visoko-rizičnih tipova imaju značajno viši rizik za razvoj \geq CIN3 od ostalih u toj skupini. Novije studije zalažu se za uvođenje proširene genotipizacije u dodatnoj stratifikaciji rizika kod HPV pozitivnih žena. Korisni podatci u stratifikaciji rizika za razvoj raka vrata maternice izazvanog HPV-om, osim proširene HPV genotipizacije, su također: količina virusa, metilacijski status, prevalencija pojedinih genotipova u određenom području, multiple HPV infekcije, druge spolno-prenosive infekcije i disbalans cerviko-vaginalnog mikrobioma.

Test s pojedinačnom genotipizacijom za ostale visoko-rizične tipove daje klinički važnu informaciju za daljnje postupke, odnosno provođenje odgovarajućeg tretmana za odgovarajući rizik za razvoj HSIL lezija koje određeni HPV genotip ima. Ove spoznaje mogu pomoći u boljoj organizaciji probira žena na HPV infekciju s ciljem sprječavanja nastanka raka vrata maternice.

HPV infekcija i karcinomi vulve, vagine i penisa

Prof. dr. sc. prim. Sunčanica Ljubin Sternak, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr Andrija Štampar“, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija, Zagreb

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Perzistentne infekcije visokorizičnim tipovima HPV-a mogu uzrokovati karcinome u onim dijelovima tijela koje HPV obično zahvaća, posebice u genitalnom području (vulva, vagina, vrat maternice, penis), analnom i orofaringealnom području. Infekcija uglavnom zahvaća pločaste stanice koje oblažu vanjske i unutarnje površine tih organa. Stoga su karcinomi povezani s HPV-om najčešće karcinomi pločastih stanica, osim adenokarcinoma vrata maternice koji proizlazi iz HPV infekcije glandularnih stanica. Karcinomi vulve, vagine i penisa su rijetki, a uzroci su raznoliki.

Karcinom vagine je analogno karcinomu cerviksa u velikoj većini rezultat perzistentne HPV infekcije. Za razliku od karcinoma vagine, karcinomi vulve i penisa rjeđe su povezani s HPV infekcijom (u 40% odnosno 50% slučajeva). Dva su načina na koji mogu nastati karcinomi vulve i penisa. Jedan, koji nije povezan s HPV infekcijom i obično nastaje na temelju raznih dermatoza, upala, fimoze, lihen sklerozus vulve/penisa, i drugi koji je rezultat perzistentne HPV infekcije koja preko prekanceroznih skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stupnja (HSIL) može progredirati u karcinom pločastih stanica. Važno je naglasiti da većina HPV infekcija prolazi asimptomatski i nestaje unutar godine dana. U manjem broju infekcija može doći do integracije virusnog genoma u DNA stanice domaćina, što dovodi do prekomjerne ekspresije onkogena i stanične proliferacije što otvara put nastanku karcinoma. Osim HPV infekcije u karcinogenezi sudjeluju i drugi brojni faktori, a rizični čimbenici su: dob, pušenje, prethodni zahvati zbog HPV infekcije, zračenje i imunodeficijentna stanja. Budući da su ovi karcinomi rijetki i imaju različite uzroke, ne postoji rutinski probir, već se sumnjive lezije obrađuju na preporuku kliničara. Ipak, prisutnost HPV-a u ovim karcinomima ima prognostički značaj. Karcinomi vulve i vagine uzrokovani HPV infekcijom često imaju povoljniju prognozu i dulje preživljavanje od onih koji se razvijaju neovisno o HPV infekciji.

Za dijagnozu se koriste molekularni testovi poput PCR-a i hibridizacijskih testova, a imunohistokemijsko bojenje p16 proteina može poslužiti kao surrogatni marker za dokaz integriranog HPV genoma. U zaključku, cijepljenje deveterovalentnim cjepivom može znatno smanjiti rizik od prekanceroznih lezija i karcinoma ovog područja koji su najčešće uzrokovani tipovima 16, 33, 45 i 18, a kod karcinoma penisa, i tipovima 6 i 11.

HPV infekcija i karcinom anusa

Prof. dr. sc. prim. Jasmina Vraneš, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Referentni centar Ministarstva
zdravstva RH za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija, Zagreb

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

U ukupnoj populaciji analni karcinom je češći u žena nego u muškaraca, a incidencija ovog karcinoma je posljednjih desetljeća u stalnom porastu. U visoko-rizičnim skupinama incidencija analnog karcinoma viša je od incidencije karcinoma kolona. Rizični čimbenici za

razvitak premalignih lezija i analnog karcinoma se dijele na kliničke i one izazvane rizičnim spolnim navikama koje utječu na nastanak HPV infekcije i njezinu perzistenciju. U najznačajnije rizični činitelje ubraja se HIV-infekcija, receptivni analni spolni odnos i promiskuitetno spolno ponašanje. Kao i kod karcinoma vrata maternice, i premaligne lezije i karcinom povezani su s infekcijom s nekim od genotipova visokog rizika humanog papiloma virusa (hrHPV), a najčešće s genotipom 16. Budući da od nastanka premalignih lezija do nastanka analnog karcinoma protekne najčešće nekoliko godina, citološki probir visokorizičnih skupina (analni Papa test) se preporuča, te histološka analiza suspektnih lezija nakon biopsije tijekom anoskopije visoke rezolucije kod pozitivnih. Upotrebu HPV testa u probiru u kombinaciji s citološkim testom (ko-testiranje) neke od smjernica preporučuju, ali još nema konsenzusa o prednosti ko-testiranja.

HPV infekcija i karcinom orofarinksa

Prim. Tatjana Marijan, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija, Zagreb

Konsumacija alkohola i duhana već su dugi niz godina prepoznati kao rizični faktori za nastanak planocelularnog orofaringealnog karcinoma (OPSCC), a posljednjih desetak godina se kao važan rizični faktor u patogenezi OPSCC opisuje i perzistentna infekcija usne šupljine visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV). Posljednje, osmo, izdanje TNM klasifikacije malignih oboljenja, razdvaja OPSCC povezan s HPV-om (HPV+ OPSCC) od OPSCC-a čija onkogeneza nije povezana s ovim virusom (HPV- OPSCC). Ova dva tipa orofaringealnog karcinoma razlikuju se po epidemiološkim, kliničkim i molekularnim obilježjima. Incidencija HPV+ OPSCC zadnjih par desetljeća rapidno raste. Ovaj tip karcinoma se javlja u mlađih osoba, nije povezan s konzumacijom duhana i alkohola, a značajno bolje reagira na terapiju u odnosu na HPV negativan orofaringealni karcinom. Upravo zbog toga se u bolesnika s HPV+ OPSCC ispituju de-eskalacijski terapijski protokoli kako bi se izbjeglo agresivno i mutilirajuće liječenje, čije nuspojave ovim bolesnicima znatno umanjuju postterapijsku kvalitetu života. Kako osobe s HPV- OPSCC, čija je prognoza lošija, ne bi bile uključene u de-eskalacijske protokole, izuzetno je važna pravilna kategorizacija orofaringealnog karcinoma u HPV+/HPV- grupu. U HPV pozitivnim karcinomskim stanicama

je, uslijed inaktivacije staničnog Rb proteina virusnim E7 onkoproteinom, pojačana sinteza p16 ciklin-ovisne kinaze. Pojačana ekspresija p16 proteina koristi se stoga kao biomarker onkogene aktivnosti virusa. Budući da p16 imunohistokemijski (p16 IHC) test na uzorku tkiva tumora pokazuje visoku osjetljivost i reproducibilnost, lako je dostupan i nije tehnički zahtjevan, prvi dijagnostički algoritmi smatrali su pozitivan nalaz p16 IHC testa dovoljnim za svrstavanje OPSCC u kategoriju HPV pozitivnog karcinoma. Novija istraživanja, međutim, pokazuju da je čak 8-20% p16 pozitivnih planocelularnih orofaringealnih karcinoma HPV negativno te da, s ciljem izbjegavanja nedostatne terapije u bolesnika s takvim tipom karcinoma, svaki p16 pozitivan nalaz treba potvrditi visoko specifičnim testom HPV in situ hibridizacije (ISH). Uloga HPV testiranja u sekundarnoj i tercijarnoj prevenciji HPV pozitivnog karcinoma orofarinksa aktivno se ispituje i premda trenutno nema validirane strategije, serološko testiranje na anti-HPV E6 protutijela, detekcija virusne DNA (*cell-free* DNA) u krvi metodom tekućinske biopsije, kao i dokaz perzistentne HPV infekcije u uzorcima oralnih ispiraka/sline PCR testovima visoke analitičke osjetljivosti pružaju ohrabrujuće rezultate.

HPV test kao primarni test probira

Prof. dr. sc. prim. Jasmina Vraneš, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ Referentni centar ministarstva
zdravstva RH za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija, Zagreb

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Probir temeljen na Papa testu bio je uspješan u smanjenju incidencije i mortaliteta karcinoma vrata maternice u prošlom stoljeću. U novije vrijeme došlo je do postepenih promjena u upotrebi HPV testa, od njegove upotrebe kao refleksnog testa nakon detekcije blagih citoloških abnormalnosti, preko ko-testiranja, postepeno se prešlo na upotrebu HPV testa kao jedinog testa u primarnom probiru. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je krajem 2020. pokrenula globalnu inicijativu za eliminaciju karcinoma vrata maternice, s implementacijom strategije koja objedinjuje tri intervencijske mjere do 2030. godine: cijepljenje bar 90 % djevojaka u dobi do 15 godina s HPV cjepivom, probir 70 % žena s HPV-testom do dobi od 35 godina i ponovno još jednom do dobi od 45 godina, te liječenje bar 90 % svih otkrivenih premalignih lezija i invazivnih karcinoma. SZO je za probir preporučio HPV test zbog dokaza o superiornosti HPV

testa u odnosu na Papa test, prikupljenih upotrebom brojnih randomiziranih istraživanja i meta-analiza. Prednosti upotrebe HPV testa u odnosu na Papa test između ostalog uključuje višu osjetljivost u otkrivanju premalignih lezija, višu negativnu prediktivnu vrijednost testiranja i sigurno produljenje vremenskog intervala između probira. No implementacija HPV testa kao primarnog testa probira nailazi na brojne barijere diljem svijeta, od onih uvjetovanih nedostatkom tehničke infrastrukture i slabom dostupnost validiranih HPV testova u pojedinim zemljama, do onih uvjetovanih mišljenjem zakonodavaca i postojećom infrastrukturom baziranoj na citološkom probiru. Uvođenje HPV testa kao primarnog testa probira nije tako jednostavno i zahtijeva strogu kontrolu kvalitete testiranja i razrađene smjernice kako bi se osigurala optimalna strategija i spriječilo dodatno opterećenje zdravstvenog sustava. U Hrvatskoj je neophodno donošenje novih smjernica budući da zadnje datiraju od 2012., od kada je došlo do značajnog napretka u dijagnostičkim mogućnostima uvođenjem nove generacije HPV testova i nabavkom visoko-protocnih uređaja. Obzirom da oportunistički probir daje lošije rezultate u prevenciji raka vrata maternice nego organizirani probir, ključna je njegova konzistentna primjena, pa je neophodno čim prije ponovno u Hrvatskoj prijeći na organizirani probir koji je privremeno zbog tehničkih i infrastrukturnih poteškoća zaustavljen. Bez obzira na strategiju probira koja će se upotrebljavati u nacionalnom programu, za uspjeh su i obuhvat i kontrola kvalitete jednako važni, te predstavljaju glavne izazove na putu eliminacije karcinoma vrata maternice.