

HPV-АСОЦИИРАНИ НЕОПЛАЗМИ ПРИ ХОРА, ЖИВЕЕЩИ С HIV



проф. г-р **Нина
Янчева-Петрова,**
гм

Категора по
инфекциозни болести,
паразитология
и тропическа
медицина, МУ-София

СБАЛПБ „Проф.
Иван Киров“ ЕАД

Човешките папиломавируси (HPV) са малки онкогенни вируси с кръгова двойноверижна ДНК. До момента са познати над 100 типа. HPV инфекциите са най-честата полово-предавана болест^[1]. HPV причиняват различни мукокутанни лезии и злокачествени заболявания с различна локализация, по-често в аногениталната област^[1]. HPV се разделят на неонкогенни (нискорискови) и онкогенни (високорискови) типове. Минимум 14 типа могат да бъдат отнесени към високорисковите с онкогенен потенциал. Инфекцията с неонкогенните типове може да доведе до развитие на аногенитални брадавици и рецидивираща фарингеална папиломатоза. Инфекцията с онкогенни типове би могло да доведе до карцином на шийката на матката, пениса, ануса, вагината, вулвата и орофаринкса^[2].

HPV има тропизъм към епителните клетки и причинява пролиферация на кератиноцитите – първо инфектира базалните кератиноцити и прогресивно реплицира своята ДНК и синтезира вирусните си протеини, когато кератиноцитът узрее и достигне повърхностната зона в епидермиса^[3]. В повечето случаи инфектираният с HPV изгражда адекватен клетъчно-медиран имунитет и изчиства HPV инфекцията, но в други случаи HPV може да избегне

ЧОВЕШКИТЕ ПАПИЛОМАВИРУСИ (HPV) СА МАЛКИ ДНК

ВИРУСИ. HPV инфекциите са най-честата полово-предавана болест. Доказано е, че HPV причинява различни злокачествени заболявания. Иммунната система на гостоприемника е от основно значение за развитието и прогресирането на HPV инфекцията. HPV-асоциирани неоплазми се срещат по-често при хора, живеещи с HIV, отколкото в общата популация. Стратегиите за превенция включват HPV ваксинация, програми за скрининг на рак на ануса и ранно започване на антиретровирусна терапия (АРТ). HPV ваксинацията все още не се използва оптимално. Ранното започване на АРТ намалява риска от ракови заболявания, асоциирани с HIV. Има данни и за положителен ефект по отношение на превенцията на HPV-асоциирани неоплазми при лица с HIV инфекция.

имунния отговор. При имunosупресирани пациенти имунният отговор е неадекватен, обикновено не се наблюдава спонтанно изчистване на вируса и спонтанна регресия на заболяването, което води до тежки, персистиращи и обширни HPV-асоциирани лезии. HPV-асоциирани карциноми при хора, живеещи с HIV, се появяват в по-млада възраст и в по-напреднал стадий, отколкото при HIV-отрицателни индивиди^[3].

Ефективната комбинирана антиретровирусна терапия (сART) значително редуцира HIV-асоциирани злокачествени заболявания като сарком на Капоши и Неходжжинов лимфом, но има данни, че HPV-асоциирани злокачествени заболява-

ния дори се срещат по-често в тази популация (анален карцином и инвазивен цервикален карцином)^[4].

Въздействието на сART върху HPV инфекцията и HPV-асоциирани неоплазми, не е напълно изяснено. В литературата се съобщават противоречиви данни. Някои изследователи смятат, че причината антиретровирусната терапия да не редуцира HPV-асоциирани неоплазми е свързана с удължената преживяемост на хората, живеещи с HIV на антиретровирусна терапия^[3,4]. От друга страна обаче имунната система не успява да възстанови напълно своята функционалност за борба с HPV инфекцията и прогресията към злокачествено заболяване, което може

Ключови думи:

HPV, HIV,
неоплазми,
антиретро-
вирусна терапия,
ваксинация,
скрининг

да обясни защо дифузните и/или атипичните заболявания, свързани с HPV, са толкова важни при HIV-позитивни пациенти на дългосрочна антиретровирусна терапия (АРТ).

Друг механизъм за намаляване на риска от ракови заболявания, свързани с HPV при HIV инфекция, е да се осигури ранно започване на антиретровирусна терапия. Ползите от ранното започване на за намаляване на риска от карциноми се виждат от резултатите на проучването START (стратегическо време за антиретровирусно лечение), изследващо ранното срещу отложеното АРТ. Проучването показва, че ранното започване на АРТ намалява риска от свързани с HIV ракови заболявания със 76%. Ранното започване на АРТ, паралелно със скринингови програми, включващи ежегодно цитологично изследване или годишна аноскопия, може да намали риска от рак на ануса с 25%. Употребата на статини е свързана със 72% намаление на анален карцином при хора, живеещи с HIV. Широката употреба на статини също може да бъде потенциален подход за намаляване на риска от карциноми при хора, живеещи с HIV^[4].

Табл. 1 изобразява най-често срещаните HPV-асоциирани неоплазми при HIV-позитивни и отрицателни лица^[3].

Неоплазмите в аногениталната област са най-чести при пациенти, които преди това са били инфектирани с онкогенен HPV. По-голямата част от HPV-асоциираните злокачествените заболявания са плоскоклетъчни карциноми, но се срещат и меланоми, аденокарциноми и базалноклетъчни карциноми^[3].

Карциномът на маточната шийка е второто по честота злокачествено заболяване при жените в све-

товен мащаб^[3,4]. Пациентките често са безсимптомни в началото на заболяването, но впоследствие се появява необичайно вагинално кървене, болка в таза или диспареуния, тъй като карциномната тъкан нараства и инвазира околните структури. Редица проучвания показват, че при HIV позитивни пациентки е налице 2- до 22-кратно увеличение на риска за развитие на карцином на маточната шийка в сравнение с HIV-отрицателни жени^[3,4]. Освен това при HIV-позитивни жени е налице по-висок риск от HPV инфекция, като 36.3% от HIV-позитивните жени имат нормална цервикална цитология въпреки положителния тест за поне един тип HPV^[3]. Поради това при жени с HIV инфекция се препоръчва да се започне скрининг за карцином на шийката на матката 1 година след сексуалния дебют или на 21-годишна възраст (което събитие настъпи първо), да продължи всяка година и да включва тест за HPV. Ако HIV инфекцията се установи след сексуален дебют, CDC препоръчва цервикална цитология да се извършва на всеки 6 месеца в рамките на първата година след диагностизиране на HIV инфекция.

Карциномът на вулвата обхваща приблизително 5% от всички гинекологични злокачествени заболявания и обикновено се изявява като сърбящ нодул или язва, често водещи до кървене и диспареуния^[2,3,4]. Има два вида вулварен карцином – най-често срещан е диференцираният кератинизиращ плоскоклетъчен карцином, който не се асоциира с HPV. Вторият тип е некератинизиращ плоскоклетъчен карцином, който се наблюдава главно при млади жени (<40 години) и е свързан с HPV (особено онкогенни типове HPV16 и HPV18)^[2,3,4]. Имуносупресията е важен рисков фактор

таблица 1

ЧЕСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, СВЪРЗАНИ С HPV ПРИ HIV-ПОЗИТИВНИ И HIV-ОТРИЦАТЕЛНИ ЛИЦА

Вид лезия	HIV позитивни	HIV негативни
Цервикален карцином	+ (2 до 22 пъти по-висок риск)	=
Карцином на вулвата	+ (29 пъти повишен риск)	=
Карцином на пениса	+ (2 до 3 пъти повишен риск)	=
Скротален карцином	=	=
Анален карцином	+	-
Тумор на Buschke-Lowenstein	=	=
Verrucae Vulgaris	+ (корелира с нисък брой на CD4 клетки)	=
Verrucae Plantaris	+	=
Verrucae Plana	+	=
Орофарингеален карцином	=	=
Не-генитален сквамозноклетъчен карцином	=	=

за развитие на инвазивен карцином на вулвата в по-ранна възраст. Вулварната интраепителна неоплазия (VIN) е предшественик на вулварния карцином. VIN се появява 29 пъти по-често при HIV-позитивни жени и при тях е налице 3,3 пъти повишен риск от рецидиви или персистиращ VIN след лечение. Данни от няколко проучвания показват, че брой на CD4 <200 клетки/ μ L е независим рисков фактор за развитие на VIN^[3].

Карциномът на пениса се установява 2 до 3 пъти по-често при HIV-позитивни мъже в сравнение с HIV-отрицателните мъже^[2,3,4]. HPV се открива в повечето както доброкачествени,

така и злокачествени лезии на пениса, обикновено подтипове 6, 11, 42 и 43 в доброкачествените лезии (condylomata acuminata), подтип 16 и 18 при плоскоклетъчен карцином на пениса. Наличието на аногенитални брадавици при мъжете е свързана с 5- до 6-кратно повишен риск от плоскоклетъчен карцином на пениса^[3]. Пенисната интраепителна неоплазия (PIN) е предшественик на карцинома на пениса, като HPV се съобщава при 100% от високостепенните PIN лезии, но само при 29% до 81% от всички карциноми на пениса^[3,4].

Аналният сквамозноклетъчен карцином е сравнително рядък в общата популация и засяга главно хората, живеещи с HIV – предимно мъже, които правят секс с мъже (MSM) и жени с анамнеза за цервикална дисплазия^[2,3,4]. Относителният риск за развитие на анален карцином е 37 пъти по-висок сред HIV-позитивните MSM, отколкото този на общата популация^[3,4]. HPV16 се открива в приблизително 70% от лезиите на анален карцином. Други високорискови субтипове, водещи до преканцерози и анален карцином, са HPV-33 и HPV-39. Извършването на аноскопия с биопсия и анална цитология с висока разделителна способност (HRA), са методи за идентифициране на карцинома в ранен стадий. Лечение на високостепенна анална интраепителна неоплазия (HGAIN) има за цел да спре прогресията до злокачествено заболяване^[3,4]. Нарастващото разпространение на аналния карцином сред хората, живеещи с HIV, налага повече скринингови изследвания и прилагане на алгоритъм за лечение.

Туморът на Buschke-Lowenstein (BLT) е междинна лезия между доброкачествените кондилиоми и пло-

скоклетъчен карцином. BLT е известен също като верукозен карцином или гигантски кондиллом и е силно диференциран верукозен карцином на аногениталната област (по-голямата част от случаите включват пениса). Този тумор се изглежда като бавно растящ, голям, подобен на карфиол тумор с локална деструкция на подлежащите тъкани. Свързан е с инфекция с HPV6 и HPV11, а имуносупресията е силен рисков фактор за развитието му^[3,4].

Плоскоклетъчните карциноми на устната кухина се асоциират с тютюнопушенето и употребата на алкохол, докато **плоскоклетъчните карциноми на орофаринкса** често засягат непущачи и са свързани с орално сексуално предаване на HPV16^[3].

За разлика от HPV-асоциираните анални карциноми, карцином на шийката на матката, вулвата, пениса, **HPV-асоциираният орофарингеален карцином** няма разпознаваема премалигнена лезия и съответно не се препоръчва аналогичен цитологичен тест за подпомагане на ранното идентифициране. Възможно е да се направи HPV тестване, но това не е част от стандартната клинична практика. Приблизително 70% от орофарингеалните карциноми се причиняват от HPV. HPV-16 е причината в приблизително 85% от случаите. Честотата на орофарингеалния карцином е 2 до 3 пъти по-висока при лица, живеещи с HIV инфекция, отколкото в общата популация, и 4 пъти по-висока при мъже с HIV инфекция, отколкото при жени с HIV инфекция.

HPV-позитивните тумори на орофаринкса имат по-добра прогноза от HPV-отрицателните тумори, отчасти защото имат по-добър отговор на лечение с химиотерапия и/или лъчетерапия^[3,4]. Лечение на HPV-асо-

циираните заболявания е насочено към клиничните прояви на HPV инфекцията, но не и към самата инфекция. Всички налични конвенционални терапии са по-малко ефективни при пациенти с имуносупресия^[2,3,4].

Общоприета стратегия за намаляване на заболяемостта и смъртността от HPV-асоциирани неоплазии при HIV-позитивни пациенти, е универсалното ваксиниране срещу HPV. ДНК ваксините предизвикват клетъчно-медирирани и/или хуморални имунни отговори и се считат за безопасни дори за имунокомпрометирани пациенти, тъй като не съдържат жив патоген. CDC рутинно препоръчва ваксинация срещу HPV за момичета и момчета на възраст 11-12 години (може да започне след 9-годишна възраст). CDC също така препоръчва ваксиниране на жени и мъже на възраст до 26 години, които не са имали серия от ваксинации в по-млада възраст. Ваксинацията срещу HPV се прилага като серия от две или три дози, в зависимост от възрастта при първоначалната ваксинация. Ваксинацията не се препоръчва за лица на възраст над 26 години. За възрастни от 27 до 45 години, клиницистите могат да обмислят обсъждане на HPV ваксинация с хора, които биха могли да имат полза – например имунокомпрометирани и MSM^[5]. ■

Книгопис:

1. Trottier H, Franco E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24(Suppl. S1):1–15. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
2. Dunne E.F., Park I.U. HPV and HPV-associated diseases. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2013;27:765–778. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.001.
3. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015 Jan 29;4(2):260–81. doi: 10.3390/jcm4020260. PMID: 26239127; PMCID: PMC4470124.
4. Wilkin TJ. Human papillomavirus-related malignancies in HIV infection: anal and oropharyngeal cancers. *Top Antivir Med.* 2018 Sep;26(3):85–88. PMID: 30384331; PMCID: PMC6291297.
5. <https://www.cdc.gov/hpv>