

**lek. Anna Suwalska**

**Ocena ryzyka rozwoju raka okolicy anogenitalnej u pacjentów  
zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu  
narządów**

**Streszczenie**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Fiedor

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej  
Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

Doktorantka: lek. Anna Suwalska

Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Fiedor

**Wprowadzenie.** Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową na świecie. Typy wysokoonkogenne HPV powodują śród nabłonkowe zmiany o typie neoplazji małego, średniego i dużego stopnia. Te ostatnie są bezpośrednim stanem przednowotworowym raka szyjki macicy i innych raków okolicy anogenitalnej. Typy HPV wysokoonkogenne są wykrywane w 99% raka szyjki macicy. Zjawisko rozwoju nowotworów po transplatacji narządów i tkanek jest jedną z głównych przyczyn pogarszających wyniki odległe przeszczepienia przede wszystkim ze względu na konieczność prowadzenia leczenia immunosupresyjnego. Nowotwory, w tym skóry i błon śluzowych, stanowią najczęstszą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę śmiertelności u biorców alloprzeszczepów. Stąd koniecznością rozwoju programów transplatacji jest opracowanie narzędzi wyjściowej oceny ryzyka rozwoju raka w okresie odległym po przeszczepieniu. Konieczne jest pogłębienie wiedzy o ryzyku zapadalności na raka zależnego od HPV po alloprzeszczepie i sprecyzowanie czynników wpływających na tempo karcinogenezy zależnej od HPV. **Cele badania.** Cele badania obejmowały ocenę zapadalności na stany przednowotworowe i raka okolicy anogenitalnej w grupie pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów oraz analizę czynników ryzyka rozwoju raka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów i zakażonych wirusem HPV. Ponadto zaplanowano ocenę występowania genotypów HPV niskiego i wysokiego ryzyka nowotworzenia w populacji pacjentów po transplatacji, analizę ryzyka karcinogenezy w zależności od lokalizacji zmian, typu wirusa HPV oraz prowadzonej terapii immunosupresyjnej i określenie znaczenia wyniku leczenia chirurgicznego zmian HPV dla ryzyka rozwoju raka. **Metodyka.** Do badania włączono 103 kolejnych pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu zmian skóry i błon śluzowych okolicy anogenitalnej w przebiegu zakażenia HPV. Włączono pacjentów poddanych wcześniejszej transplatacji narządowej oraz chorych, u których nie wykonano przeszczepienia. Zebrano następujące dane: charakterystykę demograficzną, towarzyszące obciążenia, w tym współistniejące zakażenia wirusowe, czas od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych zakażenia HPV, czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia HPV, wybrane czynniki ryzyka rozwoju procesu nowotworowego, dane dotyczące wcześniejszego leczenia zmian zależnych od HPV i ich skuteczność, dane dotyczące przebytej transplatacji i ewentualnego wystąpienia epizodu

odrzucania przeszczepionego narządu, stosowaną farmakoterapię immunosupresyjną. U wszystkich chorych wykonywano badanie dermatologiczne skóry całego ciała, w tym szczegółową ocenę zmian okolicy anogenitalnej. U wszystkich pacjentów pobrano wymazy oraz biopsje diagnostyczne z ognisk podejrzanych o nowotwór. Uzyskane wycinki i wymazy poddawano ocenie cytologicznej, histopatologicznej oraz wykonywano test jakościowy genotypowania HPV (real time PCR). **Wyniki.** U wszystkich pacjentów po transplantacji stwierdzono cechy zakażenia wirusem HPV w pobranym materiale histopatologicznym i pacjenci ci istotnie częściej zakażeni byli wysokoonkogennymi typami HPV. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne częściej stwierdzono zmiany o zaawansowaniu CIN 2, ale istotnie rzadziej potwierdzono obecność kłykcin kończystych. W populacji pacjentów po transplantacji największa liczba rozpoznań raka miała miejsce w okresie pierwszych 2 lat od rozpoznania zakażenia HPV. Szczyt zachorowań przypadła w tej grupie na pierwsze 4 lata obserwacji. W pierwszych 4 latach obserwacji doszło do rozwoju raka u 84% pacjentów po transplantacji. Większość przypadków rozwoju raka u pacjentów niepoddanych transplantacji ma miejsce w okresie powyżej 5 lat od zakażenia. W analizie regresji zidentyfikowano następujące samodzielne czynniki ryzyka wystąpienia raka w badanej populacji: wystąpienie epizodu odrzucania po transplantacji, lokalizacja zmian w szyjce macicy, wznowa po leczeniu chirurgicznym, zakażenie typem onkogennym HPV, współistniejąca infekcja HSV. **Wnioski.** Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że zapadalność na związanego z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego raka płaskonabłonkowego okolicy anogenitalnej u pacjentów po przeszczepieniu narządów i otrzymujących leczenie immunosupresyjne jest istotnie wyższa ( $p < 0,05$ ) niż w populacji pacjentów niepoddanych transplantacji narządowej. Wykazano, że stosowanie schematów immunosupresji istotnie przyspiesza rozwój raka związanego z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego w porównaniu z populacją pacjentów zakażonych HPV i nieprzyjmujących takiego leczenia. Zidentyfikowano główne czynniki ryzyka rozwoju raka związanego z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego u osób po transplantacji narządów: lokalizację zmian w szyjce macicy, zakażenie wirusami wysokoonkogennymi, wystąpienie epizodu odrzucania narządu przeszczepionego wymagające intensyfikacji immunosupresji. Przeprowadzone badanie potwierdziło konieczność wdrożenia specjalnych programów profilaktycznych u pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego i kierowanych do transplantacji narządowej.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego, biorcy przeszczepów, nowotwór po transplatacji narządów, śródnabłonkowe zmiany o typie neoplazji

Doktorantka

lek. Anna Suwalska  
Specjalista dermatolog, wenerolog  
2314209  
lek. Anna Suwalska

Promotor

Prof. dr hab. med. Piotr Fiedor  
specjalista chirurg  
9176186  
prof. dr hab. med. Piotr Fiedor