

Več kot le rak materničnega vratu: neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje

Beyond cervical cancer: Human papillomaviruses infection-related neoplasms and their prevention

Darja Arko,^{1,2} Maruša Esih,² Zoran Simonovič,^{2,3} Iztok Takač,^{1,2} Alenka Repše Fokter⁴

Izvleček

Človeški (humani) papilomavirusi (HPV) so heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povežemo z benignimi in malignimi novotvorbami ploščatoceličnega epitela. Prav tako pa se vpletajo tudi v karcinogenezo adenokarcinomov. Zmotno je prepričanje, da je okužba s HPV povezana zgolj z rakom materničnega vratu. Številne raziskave so potrdile povezavo med okužbo s HPV in nastankom anogenitalnih bradavic, papilomatoze grla, raka glave in vratu ter nenazadnje novotvorb zunanjega spolovila, nožnice, anusa in penisa. Okužba s HPV je danes v razvitih državah poznana kot najpogostejša spolno prenosljiva bolezen. Z njo se okuži večina spolno aktivnih ljudi vsaj enkrat v življenju. Pred okužbo se lahko zaščitimo s splošnimi ukrepi, kot so manjše število spolnih partnerjev, kasnejši začetek spolnega življenja ter varno in odgovorno vedenje. Trenutno ne poznamo specifičnega protivirusnega zdravljenja okužbe s HPV. Najuspešnejša metoda, s katero lahko preprečimo okužbo s HPV, je cepljenje. Z obstoječimi cepivi lahko preprečimo večino hujših predrakavih sprememb in raka materničnega vratu ter druge benigne in maligne neoplazme, povzročene z okužbo z virusi HPV.

Abstract

Human papillomaviruses (HPV) are a very heterogenic group of viruses, which are etiologicaly related to many benign and malignant neoplastic lesions of squamous epithelium. They are also involved in adenocarcinoma carcinogenesis. It is wrong to believe that cervical cancer represents the only neoplasm that HPV is connected to. Studies have confirmed the connection between HPV infection and anogenital warts, respiratory and laryngeal papillomatosis, head and neck carcinomas and, last but not least, vulvar and vaginal carcinoma, rectal carcinoma and penile cancer. HPV infection is known as the most common sexually transmitted disease in developed countries, nearly all sexually active people will get HPV at some time in their life. Late age of sexual debut, low number of sexual partners and protective behaviour can prevent from acquiring the HPV infection. At the moment, there is no specific antiviral treatment for the HPV. The best-known method that can prevent HPV infection is vaccination. Vaccination against most common genotypes is considered as the most successful preventive measure to prevent most of the severe precancerous changes, cervical cancer and other benign and malignant lesions caused by HPV infection.

Citirajte kot/Cite as: Arko D, Esih M, Simonovič Z, Takač I, Repše Fokter A. Več kot le rak materničnega vratu: neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje. Zdrav Vestn. 2021;90(3–4):208–18.

¹ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija
² Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija
³ NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, Slovenija
⁴ Oddelek za patologijo, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

Korespondenca/Correspondence:

Iztok Takač, e: Iztok.Takac@ukc-mb.si

Ključne besede:

humani papilomavirusi; benigne in maligne spremembe anogenitalnega predela; neoplazme glave in vratu; cepljenje

Key words:

human papillomaviruses, benign and malignant anogenital lesions, neoplasms of the head and neck, vaccination

Prispelo: 10. 2. 2020
 Sprejeto: 27. 10. 2020

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3037>

Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Raziskave so pokazale, da je kar 15 % vseh primerov raka pri ljudeh povezanih z virusnimi boleznimi. Tako virusi DNA kot RNA lahko v človeškem telesu povzročijo maligne spremembe. Med virusi, ki lahko povzročijo maligne novotvorbe, izstopa skupina človeških (humanih) papilomavirusov (HPV), ki jih povezujemo predvsem z rakom materničnega vratu (RMV). Zmotno je mišljenje, da je RMV edina novotvorba, ki jo povzroča HPV. Kmalu po odkritju HPV so začeli vzročno povezovati posamezne bolezenske spremembe ploščatoceličnega epitela v spolovilih, na koži in drugih organih z okužbo, povzročeno z določenimi tipi HPV. S HPV so povezane tudi predrakave spremembe žlez in adenokarcinomi materničnega vratu. Povezava je manj izrazita kot pri ploščatoceličnem raku, vendar so raziskave Švedskega registra za rakave bolezni (*angl.* Swedish Cancer Registry) potrdile povezavo med HPV in adenokarcinomom materničnega vratu v 131 primerih (1-4).

Okužbam z genotipi HPV z nizkim tveganjem pripisujemo pojav večine genitalnih bradavic in papilomov grla, okužbam z genotipi HPV z visokim tveganjem pa poleg RMV določen delež raka glave in vratu, raka zadnjika, nožnice, zunanega ženskega spolovila in penisa (5).

V Sloveniji na novo odkrijemo 8-16 primerov papilomov grla na leto, najpogosteje pri otrocih, mlajših od 5 let. Papilome grla v Sloveniji – enako kot anogenitalne bradavice, ki so

najpogostejše spolno prenosljive okužbe – najpogosteje povzročata HPV 6 in HPV 11 (5,6).

2 Človeški papilomavirusi (HPV)

HPV so zelo heterogena skupina virusov DNA, ki jih vzročno povežemo s številnimi benignimi in malignimi spremembami ploščatoceličnega epitela, v manjši meri pa tudi žleznega epitela. Uvrščamo jih v skupino *Papillomaviridae*, rod *Papillomavirus* (7). Gre za majhne viruse, ki v premeru merijo približno 55 nm. So brez ovojnice, njihov genom pa je krožna, zaprta, dvojnovijačna molekula DNA, sestavljena iz kodirajočega in nekodirajočega območja. Kodirajoče območje delimo na zgodnje območje E (*angl.* early) in pozno območje L (*angl.* late). Območje E vsebuje gene za beljakovine, pomembne za uravnavanje podvojevanja virusne DNA, uravnavanje izražanja virusnih genov in interakcijo s celičnimi beljakovinami gostitelja. Večina doslej opredeljenih genotipov HPV ima najmanj šest različnih genov E. Gena E6 in E7 sta najbolj raziskana, saj igrata najpomembnejšo vlogo v onkogenezi novotvorb, katerih nastanek se povezuje z okužbo s HPV (5).

Med več kot 200 genotipi HPV je približno 40 takih, ki okužijo epitel anogenitalnega področja. Glede na njihov onkogeni potencial jih delimo na genotipe z nizkim in visokim tveganjem. Genotipe z nizkim tveganjem (HPV 6, 11, 26, 30, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 55, 57, 61, 62, 63, 69, 70, 72, 73, 77, 79 in 82) največkrat povezujemo z genitalnimi

bradavicami (3), genotipe z visokim tveganjem (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) pa s predrakavimi in rakavimi spremembami na materničnem vratu in drugih mestih.

Različni rodovi HPV se prenašajo na različne načine, najpogosteje pa s spolnimi odnosi. Večina spolno aktivnih ljudi se s HPV okuži vsaj enkrat v življenju (8). Prevalenca HPV okužb je najvišja pri mlajših osebah od 25 let, a se v nekaterih deželah pogostost okužb spet poveča pri starejših od 45 let (9). Pogostost okužbe z genotipi HPV iz rodu alfa je pri moških podobna kot pri ženskah. Pri obeh spolih je okužba s HPV najpogosteje asimptomatska. Okužba se začne z vstopom virusa skozi poškodovani epitel kože ali sluznic in z okužbo bazalnih celic večvrstnega ploščatoceličnega epitela. V nadaljevanju lahko poteka produktivno ali nepopolno (abortivno). Večina okužb je prehodnih s povprečnim trajanjem 6–12 mesecev (5,10,11).

Razvoj tumorjev naj bi potekal v treh stopnjah. Med prvo stopnjo virus okuži celico, v drugi igrajo poleg virusov pomembno vlogo tudi ostale karcinogene snovi, kot so cigaretni dim oz. kajenje, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični dejavniki itd. Tretja in ključna faza nastanka neoplazem sestoji iz vključitve (integracije) virusne DNA v bližino določenih celičnih protoonkogenov ali tumor zaviralnih genov. Glede na raziskave je fizikalno stanje DNA HPV v benignih in malignih novotvorbah različno. V benignih spremembah je virusna DNA skoraj vedno prisotna v zunajkromosomski, tj. episomski obliki. Kopije DNA so številne. V malignih novotvorbah je – za razliko od benignih – virusna DNA skoraj vedno vključena v genom gostitelja. Nagnjenost k vključevanju v humani genom kažejo predvsem HPV z visokim tveganjem, med tipi z nizkim tveganjem

pa je vključevanje v humani genom redko. Opisani model predstavlja osnovne značilnosti onkogeneze, ki je povezana z okužbo s HPV. Med številnimi okuženimi osebami nastanejo maligne novotvorbe le pri redkih, časovni presledek med okužbo in pojavom tumorjev je sorazmerno dolg, očitna pa je povezava med okužbo s HPV in ostalimi karcinogenimi dejavniki (2).

3 Rak materničnega vratu in njegove predstopnje

Rak materničnega vratu (RMV) je malignom, pri katerem so najprej ugotovili vzročno povezavo z okužbo s HPV in je v svetu še vedno četrti najpogostejši rak pri ženskah. Okužba z genotipi HPV z visokim tveganjem je nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek RMV. Dodatni dejavniki tveganja so spolne navade, dolgotrajna uporaba kontracepcijskih sredstev, kajenje in nizek socialnoekonomski status. Po okužbi s HPV se bolezen razvija počasi od ploščatocelične intraepitelne spremembe nizke stopnje (PIL NS) preko ploščatocelične intraepitelne spremembe visoke stopnje (PIL VS) do RMV. Časovni presledek od pojava predrakavih sprememb do nastanka RMV traja več let. Zato lahko z rednimi preventivnimi ginekološkimi pregledi in odvzemi brisov materničnega vratu (BMV) večino predrakavih sprememb odkrijemo in zdravimo pravočasno. Od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa ZORA leta 2003, ko smo zabeležili 211 novih primerov RMV, se je starostno standardizirana incidenčna stopnja prepolovila in je v letu 2018 s 106 novimi primeri znašala 6,6/100.000 (12). Dober rezultat lahko pripišemo visoki pregledanosti žensk, ki je v letu 2018 preseгла 70 %. Pregledanost bi lahko še povečali z možnostjo samoodvzema

brisa za HPV doma pri ženskah, ki se ne odzovejo na presejalni pregled, kot smo dokazali v nedavni slovenski raziskavi (13). Prav tako pa je pomemben kakovosten citološki pregled BMV, ki mu ob patološkem rezultatu sledi test HPV. Po izsledkih zadnjih raziskav je pri nejasnih izvidih BMV lahko v veliko pomoč tudi dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki67 (14-16). Ne nazadnje pa sta v procesu obvladovanja raka potrebna nenehen nadzor kakovosti lastnega dela in kritična analiza rezultatov (17). Z našimi rezultati sodi Slovenija med države z najmanjšo incidenco in umrljivostjo za RMV v Evropi in na svetu.

4 Spremembe anogenitalnega področja v povezavi s HPV

Anogenitalne okužbe s HPV veljajo za najpogostejše spolno prenosljive okužbe tako v razvitem kot nerazvitem svetu. Večina anogenitalnih okužb poteka brez simptomov, klinično neizraženih ali subkliničnih. Leta 2017 je bilo v Sloveniji prijavljenih 336 primerov anogenitalnih bradavic; incidenca je bila 16,3/100.000 prebivalcev, vendar je dejanska incidenca najverjetneje močno podcenjena. V ZDA znaša incidenca genitalnih bradavic med 100-170/100.000 prebivalcev. Okužba je najpogostejša med 15. in 40. letom starosti, enako pogosta je med moškimi in ženskami (3,11).

Okužba z genotipi HPV z nizkim tveganjem je povezana z razvojem benignih tumorjev, kot so anogenitalne bradavice in papilomi. Te genotipe le redko najdemo v displazijah in invazivnih vrstah raka anogenitalnega območja. Pri teh novotvorbah sta pomembna predvsem genotipa HPV 6 in HPV 11, ki naj bi povzročala 80-90 % vseh primerov genitalnih bradavic (18,19,20). Leta 2010

so v slovenski raziskavi ugotovili, da je z enim od sevov HPV 6 oziroma HPV 11 okuženih najmanj 20,9 % žensk, starih 20-64 let (21). Genitalne bradavice so se v letu 2017 največkrat pojavile v starostni skupini 20-24 let (84,4/100.000 prebivalcev). Med ženskami v starosti 20-24 let je bila incidenca 101,2/100.000 žensk, med moškimi pa je okužba najpogostejša v starostni skupini 25-29 (83,0/100.000 moških). Pri obeh spolih v sklopu benignih neoplazem največkrat srečamo genitalne bradavice ali kondilome, imenovane *condylomata acuminata* (3,11).

Specifičnega protivirusnega zdravila ne poznamo. Blažje oblike sprememb zdravimo z destruktivnimi posegi, kot sta laserska vaporizacija ali krioterapija. Bolnikom z genitalnimi bradavicami predpišemo podofilotoksin in imikvimod (Aldara®). Genitalne bradavice lahko spontano izginejo, pogosto pa se kljub zdravljenju ponovijo (11).

Genotipi HPV z visokim tveganjem so vzročno povezani z več kot 99 % raka materničnega vratu, 40 % raka zunanega spolovila, 70-90 % raka nožnice in zadnjika, 25-30 % raka ustnega dela žrela in 47 % primerov raka penisa (22,23).

Incidenca raka zadnjika je v zadnjih letih v porastu in je povezana predvsem z genotipoma 16 in 18. V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije 1438 novih primerov letno (24). Večanje incidence je prisotno predvsem v t. i. »tveganih populacijskih skupinah« (23).

Rak zunanega spolovila lahko glede na same predisponirajoče dejavnike razdelimo v dve skupini. Prvi tip je povezan z okužbo s HPV in se pojavlja predvsem pri mlajših ženskah. Drugi tip ni povezan s HPV in se pojavlja pri starejših bolnicah brez epitelnih neoplazij. Najpogostejši maligni tumor zunanega

spolovila je ploščatocelični karcinom (95 %) (25).

Pri ženskah z vulvarno intraepitelno neoplazijo (VIN) so v raziskavah osamili HPV DNA v 48 % vseh primerov, od tega je v 96 % šlo za genotipa HPV z visokim tveganjem 16 in 18. Če VIN ni bila zdravljena in je dosegla tretjo stopnjo, se je rak zunanjega spolovila razvil v 80 % primerov. Dejavniki tveganja za razvoj VIN in raka zunanjega spolovila, ki se lahko kasneje razvije, so tudi okužba z virusom HPV (genotipom, ki povzroča anogenitalne bradavice), nizki ekonomski status, kajenje in večje število spolnih partnerjev, kar neposredno poveča tveganje za okužbo z različnimi genotipi HPV (25).

Vaginalna intraepitelna neoplazija (VaIN) je redka bolezen. Enako kot pri prekancerozah zunanjega spolovila in materničnega vratu tudi pri nastanku VaIN sodelujejo onkogeni sevi HPV. Maligni tumorji nožnice predstavljajo majhen delež med primeri raka ženskih spolovil (1,2 %). Rak nožnice prizadene predvsem pomenopavzne ženske med 55. in 65. letom starosti. Najpogostejša histološka oblika je ploščatocelični rak z razvojno predstopnjo VaIN (11).

Ploščatocelični karcinom je pogostejši pri ženskah, ki so imele diagnoze RMV, anogenitalni rak in okužbe z genotipom 16 HPV. HPV DNA so osamili v 55–64 % primerov raka nožnice. Najpogostejše so našli v povezavi z rakom nožnice genotipa z visokim tveganjem 16 in 18. Dejavniki tveganja za razvoj raka nožnice so hkrati tudi dejavniki tveganja za okužbo s HPV.

Glede na prisotno okužbo s HPV se razlikuje tudi napoved izida in preživetje bolnic z rakom nožnice. V raziskavi je bilo 5-letno preživetje bolnic s HPV pozitivnim rakom nožnice 57,4 %, medtem ko je za HPV negativni rak nožnice

znašalo 35,7 % (26).

Rak penisa je redka bolezen, ki jo povzroča več dejavnikov. Prepoznani so naslednji: fimoza, slaba higiena, kajenje in kronična vnetja (27).

Kidd in sodelavci so odkrili v 31 % primerov raka penisa enega od genotipov HPV z visokim tveganjem; najpogosteje so osamili genotip HPV 16 (27). Odkrili so, da poteka napredovanje okužbe s HPV 16 v penilno znotrajepitelno neoplazijo (PeIN), ki je predstopnja v razvoju ploščatoceličnega raka penisa, sorazmerno počasi. Med okuženimi s HPV genotipom 16 je v 50 % primerov od okužbe do razvoja PeIN minilo več kot 19 mesecev (27).

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije smo v Sloveniji od leta 2011 do 2015 zabeležili povprečno letno 45 primerov raka zunanjega spolovila, 10 primerov raka nožnice, 13 primerov raka penisa ter 10 primerov raka zadnjika pri ženskah in 3 pri moških (24).

5 Papilomatoza dihalnih poti

V povezavi z okužbo s HPV se omejnja rekurentna papilomatoza dihal. V dihalih kot posledica okužbe z genotipi HPV zrastejo majhni papilomi bradavičastega videza. Rekurentna papiloza dihal se deli na dva podtipa: na juvenilno obliko in odraslo obliko. Juvenilna oblika se pojavi pred 12. letom starosti in poteka pretežno agresivneje z več ponovitvami kot pri odraslih. Genotipa HPV 6 in HPV 11 sta »odgovorna« za več kot 90 % primerov rekurentne papiloze dihal. Za ostalih nekaj odstotkov bolezni je vzrok okužba z genotipoma HPV 16 in HPV 18. Otroci se z omejenimi genotipi največkrat okužijo pri porodu med potovanjem skozi porodni kanal okužene matere, nekateri primeri okužbe s HPV pa naj bi se zgodili že pred

rojstvom – tj. *in utero*. Domnevajo, da so za razvoj bolezni pomembni dodatni dejavniki tveganja, tako imunološki kot genetski. Papilomi se lahko razvijejo kjer koli v dihalih, vendar jih najpogosteje srečamo v področju grla, kjer govorimo o laringealni papilomatozi (28).

Incidenca spontane maligne preobrazbe papilomov grla je približno 2 %. Večja je pri imunsko oslabljenih bolnikih, pri tistih, zdravljenih z obsevanjem ali kemoterapijo, in pri HIV-pozitivnih bolnikih, kjer lahko doseže 10 %. Pri maligni preobrazbi je napoved izida slaba. Zdravljenje je najpogosteje kirurško (2,28).

6 Karcinomi glave, vratu ter nosnih in obnosnih votlin v povezavi z okužbo s HPV

Skvamozno celični karcinom (SCC) oziroma ploščatocelični karcinom glave in vratu je ena najpogostejših rakavih bolezni na svetu (3). Orofarinogenalni ploščatocelični karcinom zajema rak tonzil, baze in zadnje tretjine jezika, mehkega neba ter zadnjih in stranskih sten žrela. Ploščatocelični karcinom predstavlja več kot 95 % vseh orofaringealnih rakavih bolezni. Razvoj karcinoma je tesno povezan z zlorabo alkohola in s kajenjem, v zadnjem času pa se kot vzrok za karcinom vse pogosteje omenja okužba s HPV (29).

Razmerje med zbolevanjem moških in žensk je 2,7:1. Že v preteklosti so raziskovalci odkrili visoko incidenco okužb z genotipi HPV visokega tveganja v določenih predelih glave in vratu. V orofarinksu, še posebej v predelu tonzil, so HPV našli v 50 % primerov. V območju sinusov in nosu so okužbo s HPV v povezavi s ploščatoceličnim karcinomom potrdili v 20 %. Ploščatocelični karcinom v povezavi z okužbo s HPV se razvije preko

številnih onkogenih poti. Epidemiološke raziskave so pokazale, da se s HPV povezani ploščatocelični karcinom pogosteje razvije pri mlajši populaciji, a z višjo incidenco med mladimi ženskami. Če je prizadeto območje sinusov in nosu, so pogosteje prizadete nosne votline, za razliko od z ne-HPV povezanimi ploščatoceličnimi karcinomi, pri katerih je najpogosteje prizadet maksilarni sinus (3).

Najpogosteje izolirani genotip, ki ga povezujemo z nastankom ploščatoceličnega karcinoma, je HPV 16, ki povzroča okoli 60 % primerov raka orofarinksa. Tveganje za razvoj raka orofarinksa je 16-krat večje pri bolnikih, ki so HPV pozitivni, kot pri tistih, pri katerih okužbe s HPV ni. Tako v Evropi kot tudi v Ameriki okužba s HPV botruje nastanku 70–80 % primerov raka v orofarinksu (29).

Rak, povezan z okužbo s HPV, ima boljšo napoved izida kot rak, ki ni povezan s HPV. Značilna je večja občutljivost na kemoterapijo in radioterapijo (3,29).

Incidenca pojavljanja raka glave in vratu v Sloveniji je v zadnjih letih stabilna – za rakom glave in vratu vsako leto pri nas na novo zbolijo približno 442 ljudi (24). V letu 2015 je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) opredelila 10 histoloških tipov tumorjev glave in vratu, približno 90 % teh tumorjev pa je bilo združenih v kategorijo konvencionalnih vrst raka glave in vratu s kratico HNSCC (*angl.* Head and Neck Squamous Cell Carcinomas). Znotraj kategorije so glede na dejavnike tveganja, razvoj bolezni in zdravljenja oblikovali dve skupini. V prvo prištevamo poroženevajoči HNSCC, ki se pojavlja predvsem pri starejših moških, hudih kadilcih in pivcih žganih pijač, ki niso okuženi s HPV 16. Značilnost tega tumorja so pogoste mutacije v genu TP53, ki jih najdemo pri 50 % poroženevajočega HNSCC.

Prisotna je tudi pozitivna reakcija na beljakovino p53 in negativna na beljakovino p16. Bolezen pri teh tumorjih poteka huje in ima slabši izid. V drugo skupino prištevamo neporoženevajoči HNSCC, ki se pojavlja pri mlajših moških med 40. in 60. letom starosti, pri nekadilcih, osebah, ki alkoholnih pijač ne uživajo čezmerno, so pa okuženi s HPV 16. Tumori so pozitivni na beljakovino p16, negativni pa na beljakovino p53. Napoved izida razvoja bolezni je boljša. Dejavniki tveganja za razvoj raka glave in vratu v povezavi z okužbo s HPV so številni spolni partnerji, oralno-genitalni in oralno-analni spolni stiki ter uživanje marihuane. Med redkejšje oblike HNSCC prištevamo papilarni in limfopitelijski karcinom, ki sta najverjetneje povezana z okužbo s HPV 16, medtem ko sta vretenastocelični in akantolitični karcinom najverjetneje povezana s kajenjem in čezmernim uživanjem alkoholnih pijač (3).

Z rakom glave in vratu povezujejo tudi ostale genotipe HPV z visokim tveganjem, kot so HPV 18, 31 ali 33, ki pa so manj pogosti kot genotip HPV 16 (30).

Po podatkih Registra raka republike Slovenije smo v Sloveniji od leta 2011 do 2015 zabeležili povprečno okoli 100 primerov raka ustnega dela žrela z bazo jezika in tonzilami letno (24).

De Martel s sodelavci je ugotavljal, da lahko okužbam z genotipi HPV visokega tveganja pripišemo vzrok za nastanek 26 % vseh primerov raka orofarinksa (22).

7 Cepljenje proti HPV

Trenutno ne poznamo specifičnega protivirusnega zdravljenja okužbe s HPV (8). Varno spolno obnašanje lahko sicer zmanjša tveganje za okužbe s HPV, ne more pa je preprečiti. Redni ginekološki

pregledi in odziv na povabilo presejalnega programa ZORA prispevajo k pravočasnemu odkrivanju in zdravljenju že prisotnih predrakavih sprememb in RMV. Zaradi možnega prenosa virusa s kože na kožo pa kondom ne zaščiti pred okužbo. Najuspešnejša metoda, s katero lahko preprečimo okužbo s HPV, je cepljenje. Cepljenje z obstoječimi cepivi velja za najuspešnejši preventivni ukrep za preprečevanje večine hujših predrakavih sprememb in RMV ter drugih benignih in malignih neoplazem, povzročenih z okužbo z virusi HPV. Virusom podobni delci, ki so v cepivu, ne vsebujejo virusne DNK, zato ne morejo okužiti človeških celic, niti se v njih razmnoževati ali povzročiti bolezni (11,31).

Dovoljenje za splošno uporabo v Evropi imajo tri vrste cepiva; dvovalentno cepivo, ki vsebuje genotipa HPV 16 in HPV 18; štirivalentno cepivo, ki vsebuje genotipe HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18, in cepivo, ki vsebuje devet genotipov HPV (HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 ter HPV 58) (32).

Cepljenje z dvovalentnim cepivom preprečuje predrakave anogenitalne spremembe (na materničnem vratu, zunanjem spolovilu, v nožnici in zadnjiku) ter RMV in raka zadnjika. Štirivalentno cepivo poleg navedenega preprečuje tudi nastanek genitalnih bradavic (koničasti kondilomi), ki so vzročno povezane s specifičnimi genotipi HPV (33). Cepljenje z devetvalentnim cepivom je enako kot dvo- oziroma štirivalentno cepivo, namenjeno za uporabo od 9. leta starosti dalje in preprečuje predrakave spremembe in RMV, raka zunanjega spolovila, nožnice in zadnjika ter genitalnih bradavic (koničasti kondilomi), ki jih povzročajo specifični genotipi HPV (34).

Cepljenje se opravi z dvema ali s tremi odmerki cepiva glede na starost ob

začetku cepljenja. Osebe od 9. do vključno 14. leta starosti cepimo z 2 odmerkoma cepiva (0, 6 mesecev). Pri starejših od 15 let je potrebno cepljenje s 3 odmerki cepiva (0, 2 in 6 mesecev pri štiri- in devtvalentnem cepivu oz. 0, 1, 6 pri dvovalentnem cepivu) (35).

Cepljenje proti HPV je v Sloveniji na voljo od leta 2007. Od šolskega leta 2009/2010 se cepljenje izvaja kot priporočeno, brezplačno pa je cepljenje za deklice v 6. razredu osnovne šole. Dekleta, ki niso bila cepljena v 6. razredu osnovne šole, se lahko na stroške obveznega zdravstvenega zavarovanja cepijo tudi kasneje (36).

Do šolskega leta 2013/2014 so bile deklice cepljene s štirivalentnim cepivom po shemi 0, 2, 6 mesecev, od šolskega leta 2014/2015 pa z dvema odmerkoma cepiva po shemi 0, 6 mesecev. S šolskim letom 2016/17 se je v programu cepljenja deklic 6. razredov osnovne šole začelo uporabljati devtvalentno cepivo. Za ostale prebivalce je cepljenje v Sloveniji za zdaj samoplačniško (36).

Delež cepljenih šestošolk se na ravni Slovenije giblje med 44 % in 55 %, vendar je večino let znašal pod 50 %. V šolskem letu 2018/19 je precepljenost z drugim odmerkom cepiva v Sloveniji znašala 59,3 % in je bila tako najvišja doslej (37). V deležu precepljenosti obstajajo velike razlike med zdravstvenimi regijami. Najvišji delež cepljenih deklet so dosegli v Murski Soboti v šolskem letu 2010/2011 (87,3 %), najnižjo pa v ljubljanski regiji v šolskem letu 2014/2015 (29,7 %) (38).

Imunogenost vseh treh cepiv je dobra. In sicer se protitelesni odziv na genotipe, vsebovane v cepivu, vzpostavi med 93 % in 100 % pri ženskah ter 99 % in 100 % pri moških. Raven protiteles je višja pri mlajših osebah (39). Vsa tri cepiva imajo dober varnostni profil (40). Cepivo je

najbolj učinkovito pri deklicah in dečkih še pred prvim spolnim stikom, ko še niso bili izpostavljeni možnosti okužbe s HPV (41). Cepljenje ne nudi zaščite le cepljenim osebam. Z visokim deležem cepljenih oseb se ustvari tudi kolektivna zaščita (42,43).

V junija 2019 objavljenem sistematičnem pregledu raziskav in metaanalizi so objavljeni rezultati populacijske učinkovitosti cepljenja proti HPV na znižanje prevalece HPV okužb in vpliva na zmanjšanje pojava CIN 2 med dekleti in ženskami ter anogenitalnih bradavic med dekleti, ženskami, dečki in moškimi. Že v prvih štirih letih po cepljenju proti HPV se je pomembno zmanjšala prevalenca HPV 16 in 18 pri dekletih, starih 13–19 let, in pri ženskah, starih 20–24 let, v primerjavi s prevalenco HPV genotipov 16 in 18 v času pred cepljenjem. V obdobju 5 do 8 let po cepljenju se je prevalenca omenjenih genotipov znižala za 83 % pri dekletih, starih 13–19 let, in za 66 % pri ženskah, starih 20–24 let. Prevalenca HPV 16 in 18 se v prvih 4 letih po cepljenju pri ženskah, starih 25–29 let, ni bistveno spremenila. Po preteku 5 do 8 let po cepljenju se je prevalenca tudi v tej skupini znižala za 37 % (44).

Za genotipe HPV 31, 33 in 45 se je prevalenca v obdobju 4 let po cepljenju pri dekletih, starih 13–19 let, le minimalno znižala. Po preteku 5–8 let od uvedbe cepljenja je bilo znižanje prevalece 54 %. V starostni skupini žensk od 20. do 24. leta starosti se je prevalenca za prej navedene genotipe zmanjšala za 28 %. Pri ženskah, starih 25–29 let, se prevalenca ni bistveno spremenila niti 4 leta po cepljenju niti kasneje (44). Za preučevanje HPV okužbe in spremembe prevalece pojavljanja genotipov HPV med dečki in moškimi sta na voljo le dve raziskavi. Ugotovili so nepomembno znižanje prevalece HPV 16 in 18 ter

31, 33, 45 med dečki, starimi 16–19 let. Znižanje prevalence je bilo minimalno tako prva 4 leta po cepljenju kakor tudi kasneje. Pomembne spremembe v prevalenci pojavljanja niso bile ugotovljene tudi ne pri moških, starih 20–24 let (44).

V obdobju 5–9 let po uvedbi cepljenja se je za 51 % zmanjšalo pojavljanje cervikalnih intrapiteljnih neoplazij (CIN) 2 in več med dekleti, starimi med 15–19 let, in za 31 % pri ženskah, starih 20–24 let. Delež diagnosticiranih anogenitalnih bradavic se je znižal za 67 % pri dekletih, starih 15–19 let, za 54 % v starosti 20–24 let in za 31 % pri ženskah, starih 25–29 let. Pri dečkih, starih 15–19 let je bila diagnoza anogenitalnih bradavic manj za 48 %, pri moških, starih 20–24 let, pa za 32 % (44).

8 Zaključki

HPV so gotovo ena najpomembnejših in hkrati najmanj poznanih skupin

virusov, ki pomembno vplivajo na pojavnost mnogih neoplazem. Zmotno je misliti, da je z okužbo s HPV povezan le RMV. Kot smo prikazali v članku, je HPV povezan z mnogimi drugimi neoplazmami, tako benignimi kot malignimi, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Prav zato je izjemnega pomena ozaveščanje mladih o možnosti okužbe pri spolnem odnosu in pomembnost preprečevanja okužbe s pomočjo cepljenja. Cepljenje ostaja najboljši poznani način preprečevanja okužbe s HPV. Zato so s HPV povezane neoplazme trenutno edine, proti katerim se lahko aktivno zaščitimo in preprečimo njihov nastanek. Čeprav je cepljenje v Sloveniji del cepilnega programa otrok in mladostnikov, je stopnja precepljenosti še vedno nizka. Tako zdravstveni delavci kot tudi NIJZ si prizadevajo, da bi se z leti to število povečalo zato, da bi se število primerov neoplazem, povezanih s HPV, znižalo.

Literatura

1. Liao BJ. Viruses and Human Cancer. *Yale J biol Med.* 2006;79(3-4):115-22. PMID: [17940621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940621/)
2. Poljak M. Pomen okužbe s humanimi virusi papiloma v etiopatogenezi epitelijskih novotvorb grla in požiralnika: [doktorska disertacija]. Ljubljana: M. Poljak; 1995.
3. Gale N, Poljak M, Luzar B, Vizjak A, Volavšek M, Cardes A. Tumorji v povezavi z okužbo s Človeškimi virusi papilloma (HPV). In: XLII. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem. 1.-2. december 2011; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta; 2011.
4. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 2001;37(2):P246-50.
5. Poljak M, Petrovec M. *Medicinska virologija.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 2001. pp. 41-59.
6. Ema Europa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gardasil. Amsterdam: European medicines agencies; 2019 [cited 2019 Apr 16]. Available from: https://ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_sl.pdf.
7. Poljak M, Kocjan B, Seme K, Fujs Komloš K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija.* 2005;9(2):60-72.
8. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006;24:S3. DOI: [10.1016/j.vaccine.2006.05.031](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.031) PMID: [16950018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950018/)
9. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99. DOI: [10.1086/657321](https://doi.org/10.1086/657321) PMID: [21067372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067372/)
10. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. Principles of virology, Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology; 2004.

11. Takač I, Geršak K. Ginekologija in porodništvo. Maribor: Univerza v Mariboru; 2016. p. 134,243.
12. Onkološki inštitut. Program in register Zora. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020 [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://zora.onko-i.si/>.
13. Ivanuš U, Jerman T, Fokter AR, Takac I, Prevodnik VK, Marcec M, et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. *Radiol Oncol*. 2018;52(4):399-412. DOI: [10.2478/raon-2018-0036](https://doi.org/10.2478/raon-2018-0036) PMID: [30216191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216191/)
14. Dovnik A, Repše Fokter A. P16/Ki-67 immunostaining in the triage of postmenopausal women with low-grade cytology results. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(3):235-7. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000539](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000539) PMID: [32574476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574476/)
15. Downik A, Repše-Fokter A. p16/Ki-67 immunostaining in the triage of young women with LSIL, ASC-US, and ASC-H cytology. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(1):96-7. DOI: [10.1002/dc.24339](https://doi.org/10.1002/dc.24339) PMID: [31714671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714671/)
16. Šekoranja D, Repše Fokter A. Triage of atypical squamous cells - cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion with p16/Ki67 dual stain. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(2):108-11. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000297](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000297) PMID: [28244884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244884/)
17. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodric T, Rakar S, Mozina A, et al. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):82-9. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2008.02.019](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.019) PMID: [18400358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400358/)
18. Ball SL, Winder DM, Vaughan K, Hanna N, Levy J, Sterling JC, et al. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol*. 2011;83(8):1345-50. DOI: [10.1002/jmv.22111](https://doi.org/10.1002/jmv.22111) PMID: [21678438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678438/)
19. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Beckmann ER, Schröder S, Gissmann L, et al. Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J Infect Dis*. 1998;178(1):252-5. DOI: [10.1086/517447](https://doi.org/10.1086/517447) PMID: [9652449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9652449/)
20. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10):3316-22. DOI: [10.1128/JCM.37.10.3316-3322.1999](https://doi.org/10.1128/JCM.37.10.3316-3322.1999) PMID: [10488198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10488198/)
21. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. Letno poročilo 2017. Ljubljana: NIJZ; 2017 [cited 2019 Apr 18]. Available from: https://nizj.si/sites/www.nizj.si/files/uploaded/spo-koncna_2017.pdf.
22. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7) PMID: [22575588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575588/)
23. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A. Okužbe s HPV. In: Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 9. september 2016; Maribor, Ljubljana. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo: Slovensko zdravniško društvo in Onkološki inštitut Ljubljana Ljubljana; 2016. pp. 9-29.
24. Onkološki inštitut Ljubljana. Register raka Republike Slovenije. Slovenija in rak. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [cited 2019 Jun 05]. Available from: <http://www.slora.si/analizaslo>.
25. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;7:305-13. DOI: [10.2147/IJWH.S68979](https://doi.org/10.2147/IJWH.S68979) PMID: [25848321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848321/)
26. Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Genotype Prevalence in Invasive Vaginal Cancer from a Registry-Based Population. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):817-21. DOI: [10.1097/AOG.000000000000171](https://doi.org/10.1097/AOG.000000000000171) PMID: [24785610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785610/)
27. Kidd LC, Chaing S, Chipollini J, Giuliano AR, Spiess PE, Sharma P. Relationship between human papillomavirus and penile cancer—implications for prevention and treatment. *Transl Androl Urol*. 2017;6(5):791-802. DOI: [10.21037/tau.2017.06.27](https://doi.org/10.21037/tau.2017.06.27) PMID: [29184775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184775/)
28. Derkay C. Recurrent Respiratory Papillomatosis, Rare Diseases Database. Washington: National organization for rare disorders; 2019 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/recurrent-respiratory-papillomatosis/>.
29. Schiff BA. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Kenilworth: Merck Sharp and Dohme Corp; 2019 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://msdmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/tumors-of-the-head-and-neck/oropharyngeal-squamous-cell-carcinoma>.
30. Haddad RI. Human papillomavirus associated head and neck cancer. Massachusetts: UpToDate; 2019 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://uptodate.com/contents/human-papillomavirus-associated-head-and-neck-cancer#H2128117224>.
31. Poljak M. Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrila še peto indikacijo za štirivalentno cepivo proti okužbi s HPV. *ISIS*. 2008;17(8):92-4.

32. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Aug 31]. Available from: <http://nijz.si/sl/najpogostejša-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>.
33. European Medicines Agency. B. Silgard – Summary product characteristics. Amsterdam: EMA; 2019 [cited 2019 Jun 05]. Available from: https://ema.europa.eu/documents/product-information/silgard-epar-product-information_sl.pdf.
34. European Medicines Agency. C. Gardasil 9 – Summary product characteristics. Amsterdam: EMA; 2019 [cited 2019 Jun 05]. Available from: https://ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_sl.pdf.
35. Mikuš M, Nerat B, Takač Kašan K, Esih M, Vogrnj V, Takač I. Cepljenje HPV in vprašanje zamujenih generacij. In: 28. posvetovanje Medicina, pravo and družba. Globalizacija medicine v 21. stoletju. Konferenčni zbornik. 28.–30. 3. 2019; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerza v Mariboru, Pravna fakulteta; 2019.
36. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Jun 05]. Available from: https://www.nijz.si/sites/nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2018.pdf.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Poročilo o izvajanju cepljenja v Sloveniji v letu 2019 – preliminarni podatki. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Sep 08]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/preliminarno_porocilo_2019_ostala_cepljena.pdf.
38. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Spremljanje precepljenosti (deleža cepljenih). Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Jun 05]. Available from: <http://nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
39. Thomas Cox J, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. Massachusetts: UpToDate; 2019 [cited 2019 Jun 05]. Available from: <https://uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination>.
40. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf.* 2018;41(4):329-46. DOI: [10.1007/s40264-017-0625-z](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z) PMID: [29280070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280070/)
41. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006;24:S3. DOI: [10.1016/j.vaccine.2006.06.064](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.064) PMID: [16950014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950014/)
42. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* ;17(1):68-77. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30116-5) PMID: [27282422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282422/)
43. Sočan M. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2017. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [cited 2019 Jun 05]. Available from: http://nijz.si/sites/nijz.si/files/uploaded/epidemiolosko_spremljanje_nb_v_sloveniji_2017_november2018_1.pdf.
44. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al.; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3) PMID: [31255301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255301/)