

Infekcije humanim papiloma virusom – epidemiološke pretpostavke i pokazatelji

Anka Dorić, dr. med., Maja Grahovac, dr. med.,

Poliklinika VirogenaPlus, Zagreb

Genitalne HPV infekcije najčešće su spolno prenosive bolesti. Po prirodi su uglavnom prolaznog karaktera, blagog, asimptomatskog tijeka. Većina infekcija završi spontanim izlječenjem u vremenu od osam mjeseci do dvije godine. Oko 50 HPV genotipova inficiraju anogenitalnu regiju predominantno se prenose intimnim, spolnim kontaktom kože i sluznica. Odgovorni su za nastanak bradavica, intraepitelnih neoplazija i karcinoma. Zbog dokazane povezanosti HPV infekcije i nastanka cervikalnog karcinoma (prevalencija 99,8%, Bosch i sur., 2002.) HPV je danas priznat kao potreban uzrok za nastanak karcinoma cerviksa

"It is a great satisfaction to make a discovery in the laboratory, but we do not save people's lives in the laboratory. Lives are saved where people are."

G. N. Papanicolaou

Prema podacima The International Agency for Research on Cancer (IARC), procjenjuje se da je prevalencija kroničnih perzistirajućih HPV infekcija u razvijenim zemljama svijeta oko 7% (Španjolska, Japan) i 15% u zemljama u razvoju (Kolumbija, Brazil, Tajland, Filipini, Maroko). Također se na temelju IARC podataka procjenjuje da 1% perzistentno inficiranih žena nakon više godina razvije karcinom cerviksa. Incidencija karcinoma cerviksa u svijetu je oko pola milijuna slučajeva godišnje. Od njega godišnje umre oko 250.000 žena, od čega 200.000 žena u zemljama u razvoju. Razlog tih crnih statistika je nepostojanje nacionalnih programa organiziranog probira na karcinom cerviksa, neadekvatno provođenje rane dijagnostike i terapije prekanceroznih stanja, nedostatne edukacije, neadekvatnih informacija o bolesti, neprilagođenih javnosti. Za nastanak većinom benignih, genitalnih bradavica odgovorni su HPV tipovi niskog rizika, 6 i 11. Pojavljuju se u oko 1% spolno aktivnih osoba, u dobi između 15 i 49 godina. Suvremena terapija HPV infekcija provodi se u specijalističkim ambulantama, ili samostalno, kao kućna terapija prema uputama liječnika. Specifična antivirusna terapija ne postoji. Preventivni rani tretmani uklanjanja abnormalnih stanica najefikasniji su u liječenju promjena koje bi mogle dovesti do nastanka cervikalnog karcinoma. U budućnosti se očekuje široka primjena HPV dijagnostike i cjepiva. Cijepljenje bi se trebalo provoditi u predadolescenciji, kod djevojčica i dječaka u dobi 11-12 godina. Do tada osnovno preventivno djelovanje čine redoviti sistematski ginekološki pregledi (probirni Papa test i HPV genotipizacija, najkasnije godinu dana nakon početka spolnog života), parcijalna zaštita kondomom, edukacija i informiranje.

Epidemiološke pretpostavke

Premda u posljednjih 50 godina epidemiološki podaci nisu sustavno prikupljani u većini zemalja, pretpostavke su da genitalnu HPV infekciju tijekom života stekne 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena. Najnoviji rezultati studija iz SAD-a, Europe, Azije, Kanade, Novog Zelanda i Australije upućuju da je u svijetu 50% žena inficirano jednim ili više HPV tipovima, od čega je 50-75% zaraženo

HPV tipovima visokog rizika. U SAD-u je HPV-om inficirano oko 20 milijuna osoba. Godišnje se u Americi novoinficira 5,5 milijuna ljudi. Godišnja incidencija raka cerviksa u SAD-u iznosi 8-10/100.000 žena (40.000 novih slučajeva karcinoma cerviksa godišnje), uz godišnju smrtnost od 4-5000 žena (SLIKA 1).

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije

Karcinom cerviksa na drugom je mjestu po učestalosti kao uzrok smrti od karcinoma kod žena u svijetu. Čak i u razvijenim zemljama u kojima se Papa test redovito primjenjuje u svrhu ranog probira žene još uvijek umiru od ove bolesti (TABLICA 1).

Europske statistike

Karcinom cerviksa deseti je najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena u Europi. Svake godine od njega oboli 60.000 žena, a umre oko 30.000 žena godišnje: u zapadnoj Europi oboli 13.000 žena, 6000 umre, dok u istočnoj Europi oboli oko 35.000 žena, a oko 15.000 umre. Osnovni razlog za tako velike razlike u morbiditetu i mortalitetu između zapadne i istočne Europe nedostatak je nacionalnih programa organiziranog probira na karcinom cerviksa.

Potpomognut od Vijeća Europe i Europske unije, 2000. godine osnovan je Europski konzorcij za karcinom cerviksa (ECCCE) sa svrhom edukacije, prevencije i eradicacije cervikalnog karcinoma, stvaranja ekonomičnih protokola za probir na karcinom cerviksa uvedenjem novih tehnologija (Thin-Prep citologija, HPV-testiranje

Slika 1. Pretpostavke o broju novih slučajeva karcinoma cerviksa u svijetu



Tablica 1. Broj oboljelih žena od karcinoma cerviksa po kontinentima 2004. godine

Azija	1.300.000
Latinska Amerika	172.000
Sjeverna Amerika	167.000
Afrika	218.000
Europa	409.000
Australija	8.000

Izvor: WHO, 2004.

i genotipizacija, suvremenih terapijskih tretmana, kliničkih ispitivanja primjene HPV cjepiva). Prema rezultatima ekspertiza istraživača, kliničara i europskih javnozdravstvenih organizacija, zadatak ECCCE je informirati javnost, medicinske profesionalce i donositelje odluka iz javnozdravstvene politike na razini država o uzrocima koji dovode do karcinoma cerviksa i preporukama za primjenu modernih preventivno-dijagnostičko-terapijskih algoritama. Prva ECCCE radionica održana je u siječnju 2004. godine u Lyonu (Francuska), gdje se u izvješću o trenutačnom stanju u Europi upozorilo na potrebu upoznavanja najšire javnosti u zemljama članicama s ulogom HPV-infekcija u nastanku karcinoma cerviksa, drugog najčešćeg karcinoma među ženskom populacijom u svijetu (nakon raka dojke). Bolest primarno zahvaća mlade žene u dobi 30-50 godina, kada je većina njih najpotrebnija svojim obiteljima pa je od globalne važnosti za zdravlje cjelokupne populacije.

Organizirani probir značajno smanjuje smrtnost od karcinoma cerviksa

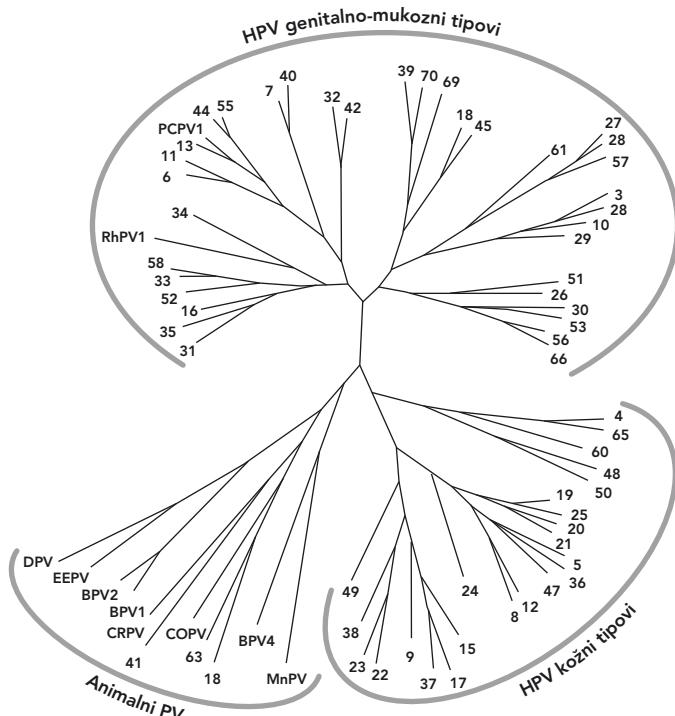
Uvođenjem programa probira i unapređenjem liječenja početnih stadija bolesti, kada je 95% tretmana veoma uspješno, u zadnjih 50 godina značajno je pao pobol i smrtnost od karcinoma cerviksa. Danas se 83% slučajeva karcinoma cerviksa pojavljuje u nerazvijenim zemljama svijeta u kojima nema nacionalnih programa probira. Zemlja s najbolje organiziranim probirom na karcinom cerviksa svakako je Finska (od 1965. godine), koja je za 60% smanjila smrtnost od karcinoma cerviksa. Velikoj Britaniji to je uspjelo između 1987. i 2000. godine. U SAD-u postoji oportunistički program, kojim je od 1970-ih smanjena smrtnost od karcinoma cerviksa za 40%.

Osnovne činjenice o humanim papiloma virusima

Humani papiloma virusi (Latinski *papilla* = bradavica, *oma* = tumor) skupina je rasprostranjenih epitelotropnih virusa. Ime su dobili jer uzrokuju benigne tumore kože (papilome). HPV virion čini mala, ikosahederalna kapsida koja sadrži jednu molekulu dvostruke kružne DNA s oko 8000 parova baza, bez virusnog omotača.

HPV su specijalno specifični i tkivno specifični. Kožni i genitalni HPV tipovi pripadnici su supergrupe A *Papillomaviridae*, koja je jedna od 6 supergrupa (A, B1, B2, C, D, E) papiloma virusa koji inficiraju i druge sisavce (SLIKA 2).

Slika 2. Filogenetsko stablo HPV



HPV u ljudi uzrokuju nastanak dobroćudnih i zloćudnih promjena kože i sluznica, od latentne asimptomatske infekcije, preko subkliničkih promjena, do klinički različitih manifestnih oblika bolesti: bradavice kože, respiratorna rekurentna papilomatoza u djece, anogenitalni i HPV pozitivni karcinomi regije glave i vrata.

HPV genotipovi visokog i niskog rizika

Prema suvremenoj raspodjeli genitalnih HPV genotipova, svrstani su u dvije skupine: *low-risk* (LR HPV) – skupinu niskog rizika, te *high-risk* (HR-HPV) – skupinu visokog rizika (*Division of STD Prevention, 1999*). HPV 16 dijagnosticiran je u 60% svih invazivnih genitalnih karcinoma, a HPV 18 nađen je u 20%. U 8-14% slučajeva dijagnosticira se multipla infekcija s 2-3 i više različitih HPV genotipova.

Grupa autora na čelu s Nubirom Muñoz, objavila je 2003. godine rezultate multicentrične studije (11 kontroliranih studija) kojom su ispitivali specifični rizik pojedinih HPV genotipova u karcinomu cerviksa. Studijom je bilo obuhvaćeno ukupno 1356 ispitanica sa karcinomom cerviksa i 1292 kontrolnih ispitanica. Najučestaliji tipovi HPV 16 i 18 ujedno su i nositelji statistički najvišeg rizika, čiji OR (ODDS RATIO) iznosi od 450, odnosno 250, s 95% intervalom pouzdanosti 140-680 (TABLICA 2). Prema stupnju rizika u visokorizične tipove svrstani su još 45, 31, 52, 58, 33, 35, 59, 51, 56, 73, 68; svi pokazuju OR veći od 45.

Najčešći tipovi niskog rizika koji inficiraju genitalnu regiju su 6 i 11, pronađeni u 90% anogenitalnih bradavica.

Osobitosti prijenosa HPV infekcije

Genitalni HPV tipovi predominantno se prenose intimnim kontaktom kože i sluznica, vaginalnim i analnim spolnim odnosima, difuzno kolonizirajući donji genitalni trakt – vanjske i unutrašnje

Tablica 2. Ispitivanje specifičnog rizika za pojedine HPV genotipove u karcinomu cerviksa

Genotip	Pacijenti		Kontrole		ODDS Ratio (95% CI)
	Br.	%	Br.	%	
Negativni na HPV	46	3,4	1091	84,4	1,0
16	685	50,5	42	3,3	434,5 (278,2 - 678,7)
18	177	13,1	17	1,3	248,1 (138,1 - 445,8)
45	74	5,5	9	0,7	197,6 (91,7 - 425,7)
31	36	2,7	8	0,6	123,6 (53,5 - 286,0)
52	37	2,7	4	0,3	200,0 (67,8 - 590,1)
33	14	1,0	1	0,1	373,5 (46,7 - 2985,8)
58	31	2,3	6	0,5	114,8 (45,1 - 292,6)
35	15	1,1	6	0,5	73,8 (26,4 - 206,5)
59	17	1,3	1	0,1	419,2 (54,2 - 3242,4)
51	13	1,0	4	0,3	66,5 (20,0 - 221,0)
56	9	0,7	5	0,4	45,1 (14,0 - 145,3)
39	8	0,6	0	0,0	-
73	5	0,4	1	0,1	106,4 (11,4 - 991,8)
68	2	0,2	1	0,1	53,7 (4,4 - 650,1)
6	1	0,1	6	0,5	4,3 (0,5 - 38,4)
11	1	0,1	2	0,2	11,2 (1,0 - 128,0)
81	0	0,0	6	0,5	-
X1	47	3,5	34	2,6	32,9 (19,1-56,6)
Dr. pojedin. tip HR	10	0,7	0	0,0	-
Dr. pojedin. tip LR	0	0,1	19	1,5	-
16 i dr. LR	5	0,4	1	0,1	130,8 (14,7 - 1161,7)
16 i dr. HR	23	1,7	1	0,1	617,4 (80,8 - 4716,4)
16 i 18	36	2,7	3	0,2	327,2 (95,7 - 1119,1)
18 i dr. HR	21	1,5	3	0,2	187,0 (52,8 - 662,3)
Dr. dvostrukre infek.	29	2,1	15	1,2	52,3 (25,6 - 106,7)
Trostrukre infekcije	10	0,7	4	0,3	65,4 (19,3 - 221,7)
Četverostrukre ili Petostrukre infek.	3	1,2	2	0,2	32,5 (5,1 - 206,8)
Ukupno žena	1356	100,0	1292	100,0	
Multiplih infekcija	127	9,4	29	2,2	114,9 (68,8 - 191,7)
Pojedinačnih infek.	1163	87,2	172	13,3	172,6 (122,2 - 243,7)

N. Muñoz et al. New Eng J Med 2003; 348(6):518-27

genitalne organe i okolinu anusa. Za HPV infekciju potrebna su dva osnovna preduvjeta: 1. direktni kontakt kože/sluznice s kožom/sluznicom zaražene osobe; 2. ulazna vrata infekcije – mikrotraumatike pukotine sluznice/kože. HPV inficira stanice koje su u aktivnoj proliferaciji. Cerviks i anus, zbog epitelne zone transformacije, najrizičnije su genitalne kožne lokalizacije za rizik od neoplazije. Kod zrelog pločastog epitela je rizik za neoplastičnu progresiju manji. Moguća je infekcija sluznice usne šupljine i gornjeg respiratornog trakta, nosa i oka. U posljednje vrijeme sve više je izvještaja o načinima vertikalnog prijenosa s majke na dijete u trudnoći i perinatalno. Bilježi se porast HPV infekcija u djece (Syrjänen, 2005.) Klinička slika, tijek i priroda HPV infekcija uvelike je određena tipom virusa koji je inficirao ciljno tkivo i imunološkim odgovorom domaćina.

Budući da HPV može biti prisutan pangenitalno, kondom je samo parcijalna zaštita. Zbog visoke kontagioznosti i opće rasprostranjenosti virusa, oko 2/3 ljudi tijekom spolnog odnosa s inficiranim partnerom razvije HPV infekciju u roku tri mjeseca. Inkubacija je varijabilna od šest tjedana do godinu i pol (medijan osam mjeseci). Oko 70% svih HPV infekcija je subkliničkih i neće napredovati u klinički manifestnu bolest. Većina infekcija prolazi spontano. U imunološki nekompetentnih osoba HPV infekcija je ozbiljnija i progresivnija.

Učestalija je kod HIV-pozitivnih osoba, u oba spola, uz višu prevalenciju, nego kod HIV negativnih. Velik je problem što većina zaraženih osoba ne zna da je zaražena i zarazna za partnera. Infekcija prosječno traje osam mjeseci do dvije godine. Većina infekcija postane nedetektibilna testiranjem na HPV-DNA tijekom 1-2 godine, što ne znači da se osoba riješila virusa koji iz latencije može recidivirati, perzistirati i izazvati karcinom.

Prevalencija HPV infekcija

Prema najnovijim epidemiološkim procjenama, prevalencija svih HPV infekcija u svijetu je 9-13% (630 milijuna zaraženih). Znanstvenici procjenjuju da je globalna prevalencija klinički premalignih formi HPV genitalnih infekcija (intraepitelnih neoplazija) između 28 i 40 milijuna.

Rezultati studija provedenih u SAD-u, Europi, Aziji, Kanadi, Novom Zelandu i Australiji upućuju da se broj posjeta liječničkim ordinacijama zbog HPV infekcija ušesterostručio u posljednja tri desetljeća. Genitalne HPV infekcije u praksi se ne prijavljuju. Iz tog razloga statistički podaci o prevalenciji uvelike zavise o metodama otkrivanja u studiranim populacijama.

Prema statističkim pokazateljima, 15-45% žena između 18. i 30. godine je HPV pozitivno, uz spontanu regresiju 50- 85%. Oko 3-7% žena starije od 30 godina trajno je HPV pozitivno, od čega 7% njih za tri godine razvije CIN 3 (Koutsy, Jay, Moscicki, 2002.)

Prevalencija genitalnih bradavica u općoj populaciji također je nepoznata. Epidemiološke studije su pokazale da se raspon kreće od 1,5% među studenticama na terapiji u zdravstvenim centrima, do 13 % u nekim STDs Klinikama (Koutsy, 1997). Infekcije vagine kod žena su česte kao i infekcije cerviksa, ali vrlo rijetko rezultiraju nastankom tumora. Kod infekcije analne sluznice također su mogući razni stupnjevi neoplazija.

Budući da nema adekvatnih statistika prema kojima bi postojale točne spoznaje o porastu učestalosti HPV infekcija, nema niti spoznaja o značajnom padu. Uvodnjem moderne dijagnostike znanstvenicima je moguće jasnije sagledati sliku pravog opsega HPV infekcija među određenim populacijama. Evidentno je postalo da je infekcija daleko češća nego se pretpostavljalj.

Neke studije u kojima su analizirane visokorizične skupine žena (prostitutke) pokazale su značajan pad u HPV prevalenciji s godinama starosti, usprkos kontinuiranoj visokoj spolnoj aktivnosti. Smatra se da je za to odgovoran nastanak specifičnog imuniteta kao odgovor na česte reinfekcije. Najčešći onkogeni tip, HPV 16, najčešći je tip u općoj populaciji.

Prevalencija HPV genitalnih infekcija viša je u mlađih dobnih skupina (16-49) i opada s godinama, a smatra se kao rezultat specifičnog imuniteta. U SAD-u i zapadnoj Europi prevalencija opada

i naglo doseže vrlo nisku razinu u 50-im godinama života spolno aktivne osobe, isto kao i niska incidencija u osoba starije dobi.

U više epidemioloških studija koje su ispitivale druge načine prijenosa HPV genitalnih infekcija rezultati su pokazali da su nespolna i vertikalna HPV transmisija daleko rijedi načini širenja od spolnog puta (Derkay, 1995. Cason, 1996.).

Multiple HPV infekcije s više tipova dokazane su u oko 25% slučajeva.

Stanje u Hrvatskoj

Poput većine ostalih zemalja i Hrvatska nema prijavljivanja HPV infekcija; ne postoje podaci o prevalenciji, incidenciji, a prema rezultatima dostupnim iz nekoliko sporadičnih studija kod nas je u 60% spolno aktivnih žena dijagnosticiran HPV u obrisku vrata maternice, a znakovi bolesti pronađeni su kod 40-60% muških partnera žena s dokazanom HPV-genitalnom infekcijom. Infekcija je najčešća u dobi od 18 do 28 godina, a učestalost opada nakon 40. godine života.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, među karcinomima genitalnog sustava, koji čine oko 20% svih malignih tvorevina u naših žena, karcinom vrata maternice na trećem je mjestu po učestalosti obolijevanja s 360-380 novooboljelih žena godišnje. Domaće statistike upozoravaju da godišnje od raka vrata maternice oboli 14,8 na 100.000 žena, prosječne dobi 45-47 godina.

HPV infekcija kod muškaraca

Prevalencija u muškaraca slična je kao u žena, ali je priroda nastanka HPV-infekcije kod njih manje jasna. Infekcija je u muškaraca često asimptomatska, što predstavlja veliki dijagnostički problem. Muškarci su češće asimptomatski nositelji virusa. Prema istraživanjima u 50-60% muškaraca koji su imali spolne odnose sa ženama koje su imale intraepitelne cervikalne lezije pronađen je klinički dokaz postojanja bradavica.

U muškaraca, istovjetno koži i sluznici vulve i vagine u žena, HPV infekcija može uzrokovati promjene na sluznici i koži penisa. Do nastanka karcinoma dolazi vrlo rijetko. Poznato je da postupak cirkumcizije (obrezivanje) smanjuje rizik od HPV infekcije. Pregled i testiranje na HPV-DNA muškaraca, partnera žena s pozitivnim dokazom HPV-DNA i CIN promjenama u Papa testu, potreban je kako bi se prevenirao razvoj karcinoma. U SAD-u je broj penilnih karcinoma godišnje 1200 novih slučajeva. Patogenetski mehanizam isti je kao kod cervikalnog, vulvarnog i analnog karcinoma. HPV se često prenosi analnim odnosima. Prije opasnosti od HIV epidemije, incidencija analnog karcinoma u homoseksualnih muškaraca bila je 35 slučajeva na 100.000.

Incidencija analnog karcinoma u SAD-u kod muškaraca je 7/1.000.000, dok je kod žena 9/1.000.000 i u porastu je oko 2% godišnje. Pretpostavlja se da je pojavnost analnog karcinoma u HIV pozitivnih muškaraca jednaka pojavnosti cervikalnog karcinoma u žena prije započetih programa probira (Palefsky, 1995; Ramanujam, Venkatesh, Barnett, & Fietz, 1996.).

Perzistencija infekcije i progresija u prekancerizu

Najvažnija zbivanja u nastanku cervicalne karcinogeneze uključuju HPV infekciju, virusnu perzistenciju, progresiju u tumor i invaziju.

Većina HPV infekcija je prolaznog, blagog tijeka. Studija Ho i sur. 1988., pokazala je među studenticama da u 91% žena s novootkrivenom HPV infekcijom HPV postane nedetektibilan unutar dvije godine. Postoji rizik od reaktivacije latentnog virusa i prijelaza u perzistentnu infekciju, koja se događa u 20% osoba. Smatra se da je specifični rizični čimbenik za nastanak cervikalnog karcinoma perzistentna infekcija s HPV 16 ili drugim HR HPV tipom. HPV infekcije visokorizičnim tipom preduvjet su, ali ne i dovoljan razlog nastanka karcinoma. Za konačan ishod infekcije ključne su individualne razlike u imunološkom odgovoru na HPV. Tip 16 pronađen je u više od 50% karcinoma cerviksa i intraepitelnih neoplazija visokog stupnja. Uz tipove 18, 31, 33 i 45 odgovoran je za 99% karcinoma cerviksa (IARC 1999., WHO 2002.) (TABLICA 3).

Tablica 3. Prevalencija HPV genotipova visokog rizika u karcinomu cerviksa u svijetu

Genotip	Prevalencija
HPV-16	59%
HPV-18	21%
HPV-45	9%
HPV-31	7%
HPV-33	3%
Ukupno:	~ 99%

Izvor: IARC, 1999; WHO, 2002; BJ of Cancer, 2003; 88, 63-73.

U tijeku su brojne prospektivne studije o HPV-u i imunitetu, ali optimalni biomarkeri uspješnog odgovora imuniteta nisu još dostupni. Epidemiolozi moraju potvrditi utjecaj drugih etioloških kofaktora koji pospješuju HPV progresiju infekcije u perzistirajuću, koji se često spominju u više kontrolnih studija. Među njima su pušenje, promiskuitet, multiparitet i oralna kontracepcija. Manje definirani kofaktori su rana dob stupanja u spolne odnose, druge spolno prenosive koinfekcije, kronične upalne bolesti, nutritivni deficit, uživanje nikotina, alkohol, droge, imunosupresivni lijekovi i bolesti koje slabe imunitet (HIV) (Arends i sur., 1997; Bosch i sur. 1995; Campion, McCance, Cuzick, & Singer, 1986; Ferenczy, 1995; Koutsky i sur., 1992; Palefsky & Holly, 1995; Syrjanen, 1995; Woodman et al., 1996.). Postojanje drugih spolno prenosivih koinfekcija (*Chlamydia trachomatis*, *Herpes genitalis*, HIV i druge) važno je zbog slabljenja imuniteta inficirane osobe, čime se smanjuje mogućnost samoizlječenja od HPV infekcije.

Dijagnostika

Dokazivanje HPV infekcije zasniva se na pregledu vidljivih lezija ili mikroskopskih promjena na stanicama, detekcijom DNA virusa ili serološkim testiranjem na antitijela na HPV antigene u krvi.

Genitalne bradavice (*condylomata acuminata*) vidljive su golinom, ravni kondilomi (*condylomata plana*) teže se dijagnosticiraju, pomoću premazivanja otopinom acetooctene kseline i kolposkopijom, Papa testom otkriva se koilocitoza i drugi znakovi CIN-a te se koristi kao probirni test na karcinom.

Najspecifičnija i najosjetljivija metoda je HPV DNA PCR test koji otkriva trenutačnu infekciju ili perzistentnu infekciju iz prošlosti (Dillner, 2000.). Serološkim se testovima otkrivaju IgG anti-HPV protutijela protiv antigena virusne kapside, ali se zbog niske osjetljivosti (50%) ne koriste kao dijagnostički, već kao komparativni testovi u epidemiološkim studijama uz HPV DNA testove.

Liječenje

Tradicionalni ciljevi koji se postavljaju kod svake terapije spolno prenosivih bolesti – eradiacija infekcije, eliminacija simptoma, prevencija kasnih posljedica, prekid daljnje transmisije – u terapiji genitalnih kondiloma i HPV infekcija još uvijek nisu postignuti. Suvremeni terapijski tretmani zasnivaju se na fizičkom uklanjanju lezija zaraženih virusom, nespecifičnoj antivirusnoj terapiji i imunomodulirajućoj terapiji. Izbor terapije zavisi o veličini, lokalizaciji, brojnosti i vrsti promjena, o dobi, spolu i zdravstvenom stanju pacijentu i iskustvu liječnika, a najviše o preventivnim pregledima i pravovremenoj, što ranije dijagnostici.

Bolest je osobito traumatsko iskustvo za mlade spolno aktivne ljude i adolescente.

S druge strane, budući da se često radi o prolaznoj bolesti, potrebna je dobra procjena liječnika koliko agresivno treba liječiti promjene. Još uvijek ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV infekcija, niti kožnih, niti genitalnih. Terapija se uglavnom zasniva na uklanjanju promjena koje su znak klinički i subklinički aktivne infekcije, s osnovnim ciljem da se spriječe napredovanje bolesti u bolesnika i smanji rizik zaraze drugih osoba. Najčešće se u liječenju genitalnih kondiloma primjenjuje lokalna terapija citotoksičnim sredstvima (10-25% otopina podophyllina, 80-90% otopina TCA), krioterapija dušikom, čija je uspješnost do 88% (uz prethodnu kol-

poskopiju i biopsiju kako bi se isključio karcinom prije tretmana cerviksa), a pogodna je kao i premazivanje s TCA, kao metoda uklanjanja kondiloma u trudnica. Od kirurških metoda koriste se električni nož (uspješnost 35-94%), ekskohleacija, eksicacija, te s manjim uspjehom i većim rizikom od povrata bolesti – laser. Od terapija koje se primjenjuju kod kuće svakako je najefikasniji imiquimod. Uspješnost tretmana je 72%, ako se primjenjuje 1-4 mjeseca na vanjske kondilome. Nije indiciran za terapiju kondiloma u rodnici, na cerviku niti na analnoj sluznici zbog opasnosti od ozbiljnih nuspojava.

Prema podacima European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology- ESIDOG (2003.), 95% tretmana HPV intraepitelnih lezija u ranom stadiju bolesti je uspješno.

Cjepivo

Primjena cjepiva očekuje se nakon kliničkih ispitivanja, za dvije do pet godina. Cjepiva su fokusirana na HPV 16 i nekoliko ostalih važnih najčešćih tipova (18, 6, 11), s tim da je buduća strategija usmjerena izradi polivalentnog tipa cjepiva za najmanje sedam najčešćih HR HPV tipova. Idealno cjepivo bilo bi usmjereno na žensku populaciju – djevojke prije stupanja u spolne odnose. Drugi tip cjepiva na kojem se radi sadrži rane proteine HPV-a u neinfektivnom stadiju, s ciljem da potakne imunološki odgovor na virus – neutralizirajuća antitijela za profilaksu (Muñoz, 2004.).

HPV genitalne infekcije – javnozdravstveni problem

Primarna globalna važnost HPV genitalnih infekcija kao javnozdravstvenog problema je u postojanju rizika od razvoja karcinoma vrata maternice u žena zaraženih tipovima visokog rizika. International Agency for Research on Cancer (IARC) je evaluirala karcinogeničnost HPV-a već 1995. godine.

Budući da je najčešća spolno prenosiva infekcija, rizik od HPV infekcije gotovo je nemoguće izbjegći, rizik od obolijevanja moguće je smanjiti prakticiranjem nerizičnog (nepromiskuitetnog) ponašanja, a za djevojke je važna mjera prevencije da ne ulaze prerano u spolne odnose. Kondom kao mjera zaštite nije 100% sigurna metoda u prevenciji HPV infekcije jer virus može biti prisutan u koži i na sluznicama koje kondom ne štiti. Također je poznato da je za razliku od virusa HIV-a HPV izuzetno otporan virus i može preživjeti dugo vremena izvan tijela u zaraženim odumrlim stanicama. Populacija s najvećim rizikom od obolijevanja su žene koje nisu u programu probira i ne kontroliraju se.

Liječnici i dijagnostičari trebali bi shvatiti da će se percepcija javnosti o testiranju na cervicalne tumore i s tim u vezi njihova prevencija uskoro korjenito promijeniti. Premda se zamisao o promjenama CIN 2 i CIN 3 kao prethodnicima tumora neće promijeniti, diskusija o blago abnormalnom Papa testu (ASCUS) ili CIN 1 će biti neizbjježno promijenjena. Edukacija oba partnera i ispravne informacije u najskorije će vrijeme morati zaživjeti u praksi svakodnevnih posjeta liječničkim ordinacijama kako bi se pacijentima i njihovim partnerima objasnila priroda HPV infekcije, bez nepotrebog uznemiravanja i strahova koji pacijentice čine uplašenim i nesigurnima. Nejasno je tko treba biti prvi u prenošenju informacija i edukacije. Treba ustanoviti osnovne jednoobrazne algoritme i ispravne testne intervale.

Zaključak

Spolno prenosive virusne HPV infekcije imaju sve veći utjecaj na spolno i reproduktivno zdravlje populacije. Najveći zdravstveni značaj HPV genitalnih infekcija u njihovoј je nespornoj povezanosti s nastankom karcinoma vrata maternice.

Danas je jasna činjenica da je karcinom cerviksa kao rezultat HPV infekcije bolest koja se može prevenirati. Predviđeni su postojanje nacionalnog programa probira uz edukaciju i informiranje populacije o HPV infekciji i njezinim posljedicama. U bliskoj budućnosti očekuje se široka primjena rane dijagnostike HPV infekcija, te uvođenje profilaktičkog i terapijskog cjepiva. M

LITERATURA

- Aleraj B. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti; Spolno prenosive bolesti u Hrvatskoj 2004. g. 7. Simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama, Opatija, travanj, 2005.
- Alliance for Cervical Cancer Prevention, "Natural History of Cervical Cancer: Even Infrequent Screening of Older Women Saves Lives", Cervical Cancer Prevention Fact Sheet (2003).
- Altekruse SF, Lacey JV, Brinton LA, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:657-63.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55:244-65.
- Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. Clin Lab Med 2000; 20(2):235-55[Medline].
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Res 2002; 89:191-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; 51(RR-6).
- Clifford GM, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. British Journal of Cancer 2003; 88:63-73.
- Davis K et al. Human Papillomavirus Vaccine Acceptability Among Parents of 10-to-15-Year-Old Adolescents. Journal of Lower Genital Track Disease 2004; 8(3):188-94.
- ECCE - The European Consortium for Cervical Cancer Education: www.eccce.org
- Einstein MH, Burk RD. Persistent human papillomavirus infection: definitions and clinical implications. Papillomavirus Report 2001; 12:119-23.
- Ferlay J, et al., GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0 (Lyon, France: IARC, 2004).
- Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. Cancer J 2003; 9:348-59.
- Goldie SJ, et al. A Comprehensive Natural History Model of HPV Infection and Cervical Cancer to Estimate the Clinical Impact of a Prophylactic HPV-16/18 Vaccine. International Journal of Cancer 2003; 106(6): 896-904. 40
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102(5A):3-8[Medline].
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. New England Journal of Medicine 2002; 347(21):1645-51.
- Marr L. Sexually transmitted diseases. Baltimore, London: The Johns Hopkins University Press, 1998.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine 2003; 348(6):518-27.
- Muñoz N, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111:278-85.
- National Cancer Institute. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; 31.
- National Cancer Institute. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; 31.
- Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. Int J Cancer 2003.
- Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. Sexually Transmitted Diseases 2003; 30(2):124-8.
- Skerlev M, Žele-Starčević L, Ljubojević S, Marušić Z. HPV genitalne infekcije muškaraca: gdje smo danas? Što možemo zaista učiniti? Izvještaj sa 7. Simpozija o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama, Opatija 2005.
- Syrjänen S. HPV Infections in children. HPV Today 2005; 6:8-10.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12-9.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003; 157:218-26.
- World Health Organization. Initiative for Vaccine Research (IVR). Infectious diseases. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/

Naveden je (zbog opsežnosti) samo dio referentne literature.

U slučaju zanimanja za dodatnu literaturu, kontaktirajte autore teksta:
virogena@virogena.hr