

OKUŽBAM PRIPISLJIVI RAKI IN PREPREČEVANJE S CEPLJENJEM

Urška Ivanuš¹, Veronika Učakar²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Nacionalni inštitut za javno zdravje

Povzetek

Spoznanje, da je skoraj ena petina vseh rakov na svetu posledica okužbe, je porušilo tradicionalno dogmo, da je rak konična nenalezljiva bolezen. To spoznanje je pomembno, saj omogoča nove pristope tako na področju preprečevanja kot zdravljenja rakov. Enajsti nasvet prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku priporoča cepljenja proti rakom. Okoli 50 % jetroceličnega raka v Evropi je posledica kronične okužbe s HBV ali HCV, večino bi ga z dobro precepljenostjo proti okužbi s HBV lahko preprečili. Cepivo proti HBV je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja otrok od leta 1998, cepljenje je obvezno tudi za druge skupine, ki imajo večje tveganje za okužbo ali težji potek bolezni. 4-valentno cepivo proti HPV je v Sloveniji vključeno v nacionalni program od leta 2009. Brezplačno se lahko cepijo deklice v 6. razredu osnovne šole ter zamudnice. Pričakujemo, da bodo cepljene deklice imele za okoli 50 % manj predrakavih sprememb visoke stopnje in za okoli 70 % manj raka materničnega vratu. Če bo Slovenija v prihodnosti uvedla 9-valentno cepivo, se bo to tveganje še dodatno zmanjšalo. Rak materničnega vratu je v Sloveniji redek, predvsem zaradi učinkovitega delovanja presejalnega programa ZORA. Verjetno je, da bodo cepljeni imeli tudi manjše tveganje za druge s HPV-povezane rake.

Uvod

Spoznanje, da je skoraj ena petina vseh rakov na svetu posledica okužbe (okužbam pripisljivi raki) in da zato te rake po najširši definiciji lahko štejemo med nalezljive bolezni, je porušilo tradicionalno dogmo, da je rak konična nenalezljiva bolezen. To spoznanje je pomembno, saj omogoča nove pristope tako na področju preprečevanja kot zdravljenja rakov.

Okužbe in rak

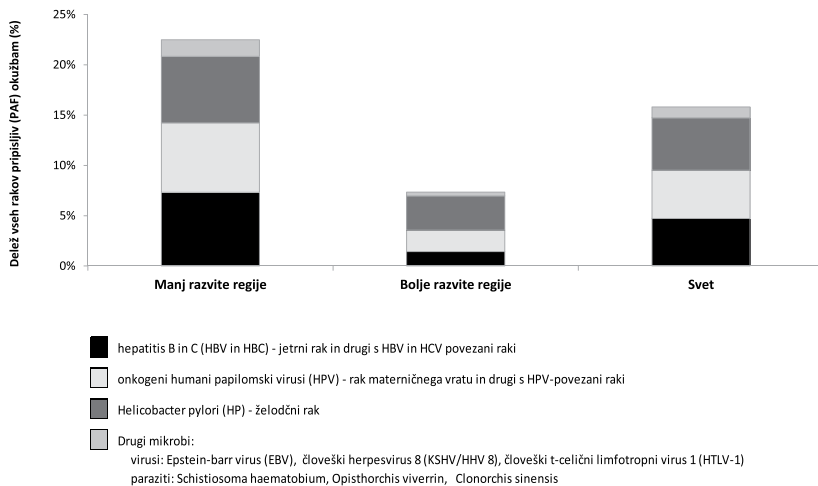
Okužbe z virusom hepatitisa B in C (HBV, HCV), bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) in onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) so odgovorne za okoli 95 % vseh okužbam pripisljivih rakov (slika 1) (1). Delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (okužbam pripisljiv delež raka ali PAF, angl. population attributable fraction), je pri različnih vrstah raka različen. Okužbam s HCV ali HBV lahko pripišemo 77 % jetrnoceličnega raka (v razvitih regijah manj, okoli 50 %), okužbam s HP okoli 75 % želodčnega raka (brez raka kardije) in okužbam s HPV skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV). Okužbe s HPV povzročajo tudi okoli 45–90 % drugih rakov anogenitalnega področja pri obeh spolih (vulva, vagina, penis, anus) in okoli 26 % rakov orofarinksa, vključno s tonzilami in bazo jezika (tabela 1). RMV v svetovnem merilu predstavlja 87 % vseh z okužbami povezanih rakov. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC - International Agency for Research on Cancer) poleg navedenih mikrobov v prvo skupino karcinogenih dejavnikov (dokazano rakotvorni za človeka) prišteva tudi nekatere druge mikrobove, ki pa povzročajo manjši delež okužbam pripisljivih rakov (slika 1). Človeški virus imunske pomanjkljivosti (HIV) ne povzroča raka neposredno, temveč imajo ljudje, okuženi s HIV, večje tveganje nekaterih vrst raka, ker je njihov imunski sistem zaradi okužbe oslavljen.

Število okužbam pripisljivih rakov je v svetovnem merilu približno enako pri ženskah in moških, vendar ženske in moški zbolevajo za različnimi vrstami teh rakov: ženske najpogosteje za RMV (50 % vseh okužbam pripisljivih rakov pri ženskah), moški pa za želodčnim in jetrnoceličnim rakom (80 % teh rakov pri moških) (1). Okužbam pripisljivi raki se pogosteje kot vsi raki pojavljajo pri mlajših. Kar 30 % vseh okužbam pripisljivih rakov je odkritih pri mlajših od 50 let, medtem ko je ta delež v Sloveniji za vse rake skupaj okoli 10 % (1,2).

Kar 80 % teh rakov se pojavlja v manj razvitih predelih sveta, kjer je je delež okužbam pripisljivih rakov okoli 23 % (slika 1) (1). V razvitem svetu je zaradi učinkovitih ukrepov primarne preventive (preprečevanje okužb s higienskimi režimom in cepljenjem) in sekundarne preventive (zgodnje odkrivanje in zdravljenje okužb in predrakavih sprememb) delež okužbam pripisljivih rakov pomembno manjši, ti raki predstavljajo le okoli 7,5 % vseh rakov. Najmanjši delež okužbam pripisljivih rakov imata Avstralija in Nova Zelandija (3,3 %), največji pa podsaharska Afrika (32,7 %).

Večino okužbam pripisljivih rakov bi lahko preprečili s tem, da bi preprečili ali zdravili okužbe s HBV in HCV, HPV in HP (slika 1) (1). Pomanjkanje teh ukrepov v manj razvitih regijah se odseva v večjem bremenu raka v teh regijah. V skladu z Omanovo teorijo o epidemiološki tranziciji so strokovnjaki iz IARC in Ameriškega združenja za raka (American Cancer Society) v posebni projekciji ugotovili, da izvajanje preventivnih ukrepov za zmanjšanje bremena okužbam pripisljivih rakov (kot so izboljšanje higienskega režima, cepljenje in prese-

Slika 1: Okužbam pripisljiv delež rakov v svetu, glede na razvitost regij in vrsto okužbe. Povzeto po de Martel 2013 (1).



janje) vodi do epidemiološke tranzicije, v kateri se v regiji zmanjšuje breme rakov, povzročenih z okužbami, in povečuje breme rakov, povzročenih z nealezljivimi dejavniki, predvsem reproduktivnimi, prehranskimi in hormonskimi (3). Tako se je v razvitih regijah hkrati z zmanjšanjem incidence RMV in želodčnega raka povečala incidenca raka dojk, prostate in debelega črevesa ter danke. V najmanj razvitih regijah je incidenca RMV večja kot incidenca raka dojk (na drugem mestu po pogostosti) in jetrnega raka (na tretjem mestu) skupaj. Tako v razvitih kot manj razvitih regijah je pogost tudi pljučni rak, predvsem zaradi kajenja. Epidemiološka tranzicija raka je povezana z družbeno in ekonomsko tranzicijo družbe, zato ta teorija dobro pojasnjuje razliko v deležu pripisljivih rakov med bolj in manj razvitimi regijami, hkrati pa napoveduje prihod te tranzicije v tiste manj razvite regije, kjer bodo uspešno uvedli preventivne ukrepe za preprečevanje okužbam pripisljivih rakov. Najbolj razvite države nosijo največje breme raka, kar 40 % vsega raka se pojavlja v teh državah, čeprav imajo le 15 % celotnega prebivalstva. Projekcije kažejo, da se bo breme raka na svetovni ravni do leta 2030 skoraj podvojilo, predvsem na račun povečanja bremena raka v manj razvitih državah, ko se bodo le te družbeno in ekonomsko razvijale ter s tem povzročile epidemiološko tranzicijo raka. V razvitih državah je pomemben dejavnik za večanje bremena raka staranje prebivalstva. Zato je pomembno, da je izvedba preventivnih ukrepov v vseh delih sveta načrtovana tako, da zajema vse pomembne ukrepe, ki dokazano zmanjšujejo breme raka, pripisljivega bodisi okužbam bodisi drugim, nealezljivim nevarnostnim dejavnikom.

Tabela 1: Ocena števila in deleža (%) okužbam pripisljivih rakov v Sloveniji. Upoštevani so samo raki, povezani s štirimi najpogostejšimi povzročitelji teh rakov: humani papilomski virusi (HPV), hepatitis B in C (HBV in HCV) ter *Helicobacter pylori* (HP). Vir podatkov o bremenu raka je Register raka RS. Delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (PAF), je povzet po viru Martel in sod. 2012 (1), za raka orofarinksa pa po viru Strojman in sod., 2014 (4).

Vrsta raka	Mikrob	Povprečna letna incidenca (2007-2011)	PAF %	Letno število rakov pripisljivih okužbi z HPV, HBV, HCV in HP	
				št	%
vsii raki v Sloveniji	/	12.618	/	597	4,7
RMV	HPV	140	100	140	1,1
vulva	HPV	48	43	20	0,2
vagina	HPV	10	70	7	0,1
penis	HPV	12	50	6	0,0
anus	HPV	17	88	15	0,1
orofarinks z bazo jezika in tonzilami	HPV	136	20	27	0,2
jetnocelični rak	HBV in HCV	114	50	57	0,5
ne-Hodgkinovi limfomi	HCV	325	8	26	0,2
želodec brez kardije	HP	398	75	298	2,4

Slovenijo glede na breme posameznih rakov uvrščamo med bolj razvite države, ki so že prešle epidemiološko tranzicijo. Ocena bremena rakov za Slovenijo, ki jih lahko pripišemo štirim najpogostejšim mikrobnim povzročiteljem (HPV, HBV in HCV ter HP), kaže, da so bile te okužbe v obdobju 2005-2011 odgovorne za povprečno okoli 600 novih primerov raka letno, kar predstavlja 4,7 % povprečne letne incidence raka v Sloveniji v tem obdobju (tabela 1). Naša ocena je nekoliko manjša, a še vedno primerljiva povprečni oceni za razvite regije za te štiri povzročitelje, ki znaša 7,0 % (najmanjša ocena je za Avstralijo in Novo Zelandijo, okoli 3,3 %) (slika 1 - brez kategorije »drugi mikrobi«). Ocena kaže, da je pri nas med okužbam pripisljivimi raki največ raka povezanega z okužbami s HP (želodčni rak brez kardije predstavlja polovico vseh rakov, povzročenih s temi okužbami) ter z okužbami s HPV (RMV in drugi anogenitalni raki ter rak orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami, ki skupaj predstavljajo dobro tretjino vseh rakov, povezanih s temi okužbami). V primerjavi s povprečjem za razvite regije je pri nas delež rakov (povzročen s štirimi najpogostejšimi povzročitelji) pri vseh povzročiteljih manjši. Manjši de-

lež RMV med okužbam pripisljivimi raki lahko najverjetneje pojasnimo z dobrim delovanjem in učinkom presejalnega programa ZORA, saj se incidenca tega raka po uvedbi programa ZORA zmanjšuje.

Mehanizmi, s katerimi mikrobi povzročajo rakave mutacije, so različni. Veliko študij s področja onkogenih virusov kaže, da sta z nastankom raka povezana dva ključna dogodka: vztrajanje okužbe (dolgotrajna okužba) in transformacija celice. Študije na onkogenih HPV so pokazale, da je dolgotrajna okužba povezana z bolj pogostimi poškodbami DNK, ki lahko inaktivirajo gene, ki zavirajo rast tumorja, ali aktivirajo celične onkogene, kar vodi v neoplastično transformacijo okuženih celic (6).

Cepiva in rak

Cepljenje je učinkovit in varen ukrep za zmanjševanje incidence okužbam pripisljivih rakov. Zelo učinkovita cepiva proti okužbi s HBV so na voljo že več desetletij in v večini evropskih držav je cepljenje proti HBV vključeno v nacionalne programe cepljenja. V zadnjih desetih letih so na voljo tudi cepiva proti okužbi s HPV, tudi to cepljenje je v številnih evropskih državah vključeno v nacionalne programe cepljenja (7).

Cepiva so zdravila, ki spodbujajo naravno sposobnost imunskega sistema, da zaščiti telo pred mikrobi, ki lahko povzročijo nalezljivo bolezen. Tradicionalna cepiva običajno vsebujejo neškodljive različice mikrobov, gre za oslABLJENE ali inaktivirane (mrtve) mikrobe, lahko pa le za delce mikrobov. Ti ne povzročajo bolezni, sposobni pa so spodbuditi odziv imunskega sistema. Novejša cepiva (tudi cepiva proti HBV in HPV) pogosto ne vsebujejo več živih delcev in ne morejo povzročiti bolezni. Ko cepljena oseba pride v stik s povzročiteljem nalezljive bolezni, ga imunski sistem hitro prepozna (aktivirajo se spominske celice imunskega sistema) in takoj proizvede protitelesa, ki so potrebna za obrambo. Tako smo proti določeni nalezljivi bolezni zaščiteni in ne zbolimo (7).

Vloga imunskega sistema pri obrambi proti boleznim, ki jih povzročajo mikrobi, je že dolgo poznana. Poleg tega pa so raziskave pokazale, da lahko imunski sistem varuje telo tudi pred nevarnostmi, ki jih povzročijo nekatere poškodovane, bolne ali nenormalne celice, vključno z rakavimi celicami (8). V skladu s temi spoznanji poznamo danes dve vrsti cepiv za raka. Preventivna ali profilaktična cepiva so namenjena preprečevanju nastanka raka pri zdravih in neokuženih ljudeh. Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Obstajajo tudi terapevtska cepiva, ki so namenjena za zdravljenje že obstoječega raka s krepitvijo naravne obrambe telesa (imunskega sistema). Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju in ne preprečevanju raka, zato jih v tem prispevku ne bomo podrobneje predstavili (8).

Jetrnocelični rak in cepljenje proti okužbi z virusom hepatitisa B

HBV je prisoten po vsem svetu in predstavlja velik javnozdravstveni problem. Nahaja se v krvi, slini, spermi, vaginalnem izločku, urinu in mleku doječe matere. Do okužbe pride s spolnimi stiki, s krvjo in krvnimi pripravki (pomembno ugotavljanje okužbe pri krvodajalcih), z okuženimi iglami in medicinskimi instrumenti ter z matere na otroka med nosečnostjo in ob porodu. Okužba s HBV poteka večinoma brez kliničnih znakov, le pri 25-30 % okuženih se pojavi značilna klinična slika akutnega hepatitisa. Prebolela bolezen zagotavlja trajno imunost. Pri nekaterih osebah se lahko razvije kronična okužba s HBV, ki ostane v telesu več let ali desetletij, in sicer pri približno 1-10 % odraslih oseb, 20-50 % otrok in kar pri 90 % pred ali med porodom okuženih novorojenčkov. Mednarodna stroka ocenjuje, da okoli 15-25 % oseb s kronično okužbo umre prezgodaj zaradi jetrne ciroze ali jetrnega raka. HBV je endemičen v številnih državah po svetu. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je bilo po svetu s HBV okuženih več kot 2 milijardi ljudi, od tega naj bi jih imelo 240 milijonov kronično okužbo. Vsako leto približno 600.000 ljudi umre za posledicami te okužbe (9). Med letoma 2006 in 2013 so v Evropi poročali o več kot 137.000 novih primerih okužbe s HBV. Verjetno je, da je dejansko breme te okužbe podcenjeno, saj okužba pogosto poteka brez simptomov, zato številni primeri niso diagnosticirani. Zaradi učinkovitega cepljenja se je v tem obdobju v Evropi prepolovila prijavna stopnja primerov akutnega hepatitisa B (iz 1,3/100.000 prebivalcev v letu 2006 na 0,7/100.000 prebivalcev v letu 2013) (8). Podatki za Slovenijo so primerljivi z evropskimi, letna prijavna stopnja akutnega hepatitisa B se je v obdobju 2006–2013 gibala med 0,3 in 1,3/100.000 prebivalcev. Novi primeri okužb se v Sloveniji pojavljajo pretežno pri starejših in ne v predšolskem obdobju (10).

Okrog 50 % vseh primerov jetrnoceličnega raka po svetu je posledica kronične okužbe s HBV (9). Pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek tega raka je tudi alkohol, poznamo pa tudi številne druge, po pogostosti manj pomembne nevarnostne dejavnike (11). Jetrnega raka je največ v manj razvitih državah sveta, kjer odkrijejo 83 % vseh novih primerov bolezni, največ v V in JV Aziji. Pri moških je v svetovnem merilu peti najpogostejši rak, pri ženskah pa deveti. Je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji spada jetrni rak med redkejše rakave bolezni, v zadnjih desetih letih je bil po pogostnosti na 18. mestu (12). Jetrnocelični rak predstavlja dve tretjini vseh jetrnih rakov in se pojavlja po 50. letu, več ga je pri moških. V povprečju letno na novo zbolijo okoli 114 oseb (tabela 1). Kar 40 % bolnikov ob diagnozi nima simptomov ali znakov bolezni, če pa so klinični znaki prisotni, so pogosto neznačilni (zvišana telesna temperatura predvsem v popoldanskem času, utrujenost, neznačilne bolečine v zgornjem delu trebuha, hujšanje in izguba teka) (11). Groba in

starostno standardizirana (SS) incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih večata pri obeh spolih; pri moških se groba stopnja veča za 5,5 % povprečno letno in SS za 3,1 %; pri ženskah pa groba stopnja za 8,3 % in SS za 5,5 % povprečno letno (12). Približno polovica primerov jetrnoceličnih rakov je odkritih v omejenem stadiju. Preživetje bolnikov je majhno: petletno relativno preživetje moških, zbolelih v obdobju 2001–2005, je bilo 5,6-%, zbolelih v obdobju 2006–2010 pa 8,6-%; pri ženskah je bilo podobno, 6,0-% in 8,0-%.

Cepivo proti HBV je varno in učinkovito, poznamo ga že od leta 1982. Narejeno je s tehnologijo rekombinantne DNA in ne vsebuje živih delcev. Serokonverzija (odstotek cepljenih, ki po cepljenju pridobijo protitelesa) je pri zdravih odraslih med 80 in 100 %, medtem ko je pri otrocih po popolnem cepljenju (po prejemu treh odmerkov) med 95 in 100 %. Po več desetletjih uporabe cepiva je dokazano, da je zaščita po cepljenju zelo dobra in dolgotrajna. Zaščita pred boleznijo ali kronično okužbo traja zaradi zelo dobrega spominskega odgovora še dolgo po tem, ko protitelesa v serumu z uveljavljenimi laboratorijskimi preiskavami niso več zaznavna. Cepiva proti hepatitisu B so zelo varna, večina neželenih učinkov je blagih in kratkotrajnih (npr. bolečina na mestu cepljenja, blaga vročina). Resni neželeni učinki se pojavijo zelo redko (od 1/1000 do 1/1 milijon cepljenj), bistveno redkeje kot težki zapleti bolezni, proti kateri cepimo (13).

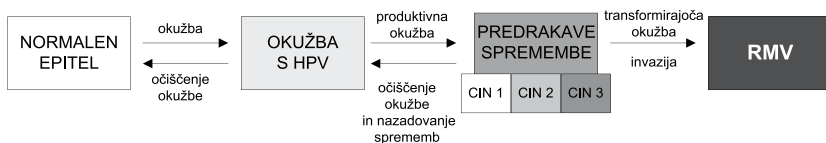
Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1992 državam članicam priporočila, naj najpozneje do leta 1997 vključijo cepljenje proti HBV v nacionalni program cepljenja (13). Leta 1998 je bilo obvezno cepljenje proti HBV uvedeno v Sloveniji. Otroci prejmejo tri odmerke cepiva proti HBV. Prva dva odmerka dobijo pred vstopom v šolo, tretji odmerek pa ob sistematskem pregledu v 1. razredu (14). Precepljenost s tremi odmerki cepiva je od šolskega leta 2010/11 naprej okrog 90-% (15). Poleg vstopnikov v osnovno šolo je cepljenje proti HBV obvezno tudi za novorojenčke HBsAg-pozitivnih mater, dijake in študente, ki so pri praktičnem pouku izpostavljeni možnosti okužbe z virusom hepatitisa B, zdravstvene in druge delavce, ki so pri opravljanju svojega dela izpostavljeni možnosti okužbe z HBV, za osebe, ki nimajo niti antigena niti zaščitnih protiteles in živijo v tesnem stiku z osebami, ki so nosilci antigena HBV, za bolnike na hemodializnih oddelkih in bolnike s kronično ledvično odpovedjo v predializnem obdobju, varovance zavodov za duševno in telesno prizadete, uživalce drog z injiciranjem, hemofilike, bolnike s kroničnim jetrnim obolenjem, bolnike s HIV/aids, bolnike s spolno prenesenimi boleznimi ter osebe, ki so bile izpostavljene okužbi s HBV, in sicer preko kože ali sluznice (14).

S HPV-povezani raki in cepljenje proti okužbi s HPV

Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenosljive okužbe in večina spolno aktivnih oseb se tekom svojega življenja okuži s HPV. HPV najdemo na koži ali sluznicah in običajno ne povzročajo nobenih težav. Okužba s HPV se prenaša s tesnim stikom kože ali sluznice. Genitalna okužba s HPV je pri necepljenih, spolno aktivnih ženskah in moških zelo pogosta, vsaj enkrat v življenju se okuži večina spolno aktivnih oseb (16). Poznamo okoli 200 različnih genotipov HPV, od tega jih je 12 uvrščenih v prvo skupino na seznamu rakotvornih snovi IARC (dejavnik je rakotvoren za človeka): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59 (5, 17). Genotipa 6 in 11, ki povzročata vsaj 90 % genitalnih bradavic, nista umeščena med rakotvorne dejavnike. Predrakave spremembe visoke stopnje CIN 2+ in RMV najpogosteje povzročata genotipa 16 in 18 (skupaj vsaj 50 % CIN 2+ in vsaj 70 % RMV). Prevalenca okužb s HPV se med evropskimi državami razlikuje (od 2,2 % v Španiji do 22,8 % na Danskem) (18). V slovenski presečni raziskavi iz leta 2010, v katero je bilo vključenih okoli 4.500 žensk, je prevalenca okužb materničnega vratu z onkogenimi genotipi HPV znašala 12,2 %, največja je bila med ženskami, stariimi 20-24 let (25,0 %) (19).

Okužba z onkogenimi HPV povzroča različne vrste rakov, med katerimi je tako v svetovnem merilu kot v Sloveniji (tabela 1) najpogostejši RMV (20). RMV je četrti najpogostejši rak med ženskami po svetu, z več kot 500.000 novimi primeri letno. V Evropski zvezi za rakom na materničnem vratu letno zbolijo okoli 34.000 žensk, 13.000 jih umre (21). V Sloveniji se je število primerov raka materničnega vratu v desetih letih delovanja Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA zmanjšalo skoraj za polovico, z 211 novih primerov leta 2003 na 122 novih primerov leta 2013. Prva tako se manjša umrljivost zaradi raka materničnega vratu. V zadnjih desetih letih se umrljivost povprečno zmanjšuje za okoli 2 % na leto. Še vedno pa v Sloveniji zaradi te bolezni umre okoli 40-50 žensk letno (2). Po uvedbi presejalnega programa ZORA se je v Sloveniji pričakovano povečalo odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje CIN 2 in CIN 3. Letno odkrijemo in zdravimo okoli 1.500-2.000 žensk s CIN 2 ali 3. Ker nikjer na svetu še ne znajo ločiti, kateri CIN bodo nazadovali in kateri se bodo z leti razvili v RMV, je povsod po svetu v veljavi doktrina, da se CIN 2 in CIN 3 vedno zdravita. Zdravljenje je operativno, najpogostejša uporabljena metoda je konizacija, bodisi kot ekscizija s široko diatermično zanko, LLETZ (angl. large loop excision of the transformation zone) ali konizacija s skalpelom. Poseg je zelo učinkovit (lezijo praviloma v celoti odstranimo), razmeroma enostaven in se lahko opravi ambulantno, v lokalni anesteziji. Čeprav s tem pri marsikateri ženski preprečimo razvoj RMV, pa rezultati mednarodne metaanalize in tudi slovenski rezultati kažejo, da imajo ženske po konizaciji nekoliko povečano tveganje za prezgodnji porod (22,23). Okužba s HPV povzroča tudi druge anogenitalne predrakave spremembe in rake (vulve, vagine, penisa in anusa) ter tudi rake orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami pri obeh spolih, vendar je delež

teh rakov, pripisljiv okužbi s HPV, manjši kot pri RMV (tabela 1) (5). Možno je, da so s HPV povezani tudi nekateri drugi raki (na primer grla in ustne votline), vendar IARC ocenjuje, da dokazi za to še niso dovolj trdni (20).



Slika 2: Tri stopnje razvoja RMV: akutna okužba s HPV, vztrajanje okužbe ter razvoj predrakavih sprememb in invazija, ki je značilna za RMV. Slika je prilagojena po (26).

Ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja bolezni. Okužba s HPV je nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek RMV (24). RMV se razvija postopoma, preko predrakavih sprememb (CIN) do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 ali več let. Začne se z okužbo anogenitalnega področja z onkogenimi HPV (okužba s HPV), ki vztraja (dolgotrajna okužba) ter sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu (produktivna okužba), ki postopoma preko predrakavih sprememb nizke stopnje (CIN 1) in nato visoke stopnje (CIN 2, CIN 3) napredujejo v RMV (transformirajoča okužba) (slika 2) (24). Okužbo s HPV testi z visoko analitično občutljivostjo (PCR) potrdijo pri okoli 99 % RMV (25). Več kot 90 % okužb s HPV je prehodnih, klinično nepomembnih, in se očistijo same po sebi v enem do dveh letih. Ko se okužba očisti, praviloma nazaduje tudi CIN, ki ga je okužba povzročila. Nazaduje (odvisno od starosti ženske) okoli 90 % CIN 1, 30–70 % CIN 2 in okoli 20–30 % CIN 3 (16).

Nekaj let po vrhu prevalece HPV se v populaciji pojavi vrh incidence CIN 3, v Sloveniji pri ženskah okoli 30. leta. Z zamikom 10 in več let pa nato v populaciji pojavi še vrh incidence RMV, v Sloveniji pri ženskah med 40.–50. letom (27). Tovrsten naravni potek okužbe s HPV in RMV omogoča različne načine preprečevanja in zgodnjega odkrivanja RMV, ki so komplementarni. To so predvsem zdrav življenjski slog, vključno z zdravo in varno spolnostjo, cepljenje proti okužbi s HPV in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih in začetnih rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranih populacijskih presejalnih programov, kot je slovenski državni program ZORA.

Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najpogostejšimi genotipi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti (28). Cepiva proti HPV proizvajajo s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA, ti ne vsebujejo virusne DNA, zato ne morejo povzročiti okužbe in niso onkogeni (29, 30). 2-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV-16 in HPV-18. 4-valentno cepivo vse-

buje virusom podobne delce genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 (29). Pred nekaj meseci je Evropska agencija za zdravila podelila dovoljenje za uporabo tudi 9-valentnemu cepivu, ki vsebuje virusom podobne delce enakih genotipov kot štirivalentno cepivo in še petih dodatnih genotipov HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 in HPV-58 (30).

Učinkovitost cepiv je bila potrjena v številnih dobro načrtovanih raziskavah. V teh raziskavah se je pokazalo, da so cepiva zelo učinkovita pri ženskah, ki še niso bile okužene z genotipi, vsebovanimi v cepivu. 2- in 4-valentno cepivo nudita zaščito pred okužbami z visoko rizičnima genotipoma HPV-16 in HPV-18, ki povzročita vsaj 70 % vsega raka materničnega vratu po svetu, 9-valentno pa pred okužbami s sedmimi visoko rizičnimi genotipi HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 in HPV-58, ki skupaj povzročijo okrog 90 % RMV (31, 32). 4- in 9-valentno cepivo nudita zaščito tudi pred genotipoma HPV-6 in HPV-11, ki povzročita do 90 % anogenitalnih bradavic. Pomembna je tudi zaščita pred predrakavimi spremembami materničnega vratu, saj je njihovo zdravljenje povezano s povečanim tveganjem za prezgodnji porod (22, 23). 2- in 4-valentno cepivo zaščiti proti genotipoma, ki povzročata okoli 50 % CIN visoke stopnje (CIN 2 in CIN 3), medtem ko 9-valentno zaščiti pred genotipi, ki skupaj povzročajo vsaj 70 % CIN 2 in vsaj 85 % CIN 3 in adenokarcinoma in situ (AIS) (31).

Vsa tri cepiva so profilaktična in ne zdravijo že obstoječih okužb s HPV in njihovih zapletov (29, 30). Do sedaj opravljene raziskave so pokazale, da zaščita s cepljenjem proti okužbi s HPV traja vsaj deset let, pričakuje pa se, da bo zaščita dolgotrajna, saj so ugotovili dober odziv spominskih celic imunskega sistema ob ponovni izpostavitvi angitenu, vsebovanem v cepivu. Poživitveni odmerki za enkrat niso predvideni (29).

Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Kot po drugih cepivih se tudi po cepljenju proti HPV lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so največkrat blagi in prehodni. V eni od študij se je pokazalo zvečano tveganje za omedlevico (sinkopo) po cepljenju proti HPV, nobena pa za enkrat ni pokazala varnostnih zadržkov za cepljenje (29, 33, 34).

Prostovoljno in brezplačno cepljenje deklic šestih razredov osnovne šole s 4-valentnim cepivom proti HPV je v Sloveniji vključeno v rutinski program cepljenja od jeseni leta 2009. Zamudnice se lahko cepijo brezplačno (tiste, ki v 6. razredu od šolskega leta 2009/10 niso bile cepljene). Precepljenost (s tremi odmerki cepiva) je znašala 48,7 % v šolskem letu 2009/10, 55,2 % v šolskem letu 2010/11, 54,9 % v šolskem letu 2011/12, 48,9 % v šolskem letu 2012/13 in 45,5 % v šolskem letu 2013/14, z velikimi razlikami med posameznimi zdravstvenimi regijami (15). V petih letih izvajanja tega programa se v Sloveniji cepi manj kot polovica deklic, ki jim je to cepljenje ponujeno v času šolanja. Programi cepljenja proti okužbam s HPV po svetu, kjer imajo visoko

precepljenost, se že kažejo kot uspešni tudi na ravni populacije. Iz različnih držav po svetu, ki so uvedle cepljenje, tako poročajo o zniževanju prevalece okužb materničnega vratu z genotipi HPV, vsebovanimi v cepivu, pojavnosti predrakavih sprememb materničnega vratu (oboje pri mladih ženskah) in zmanjševanju anogenitalnih bradavic pri mladih ženskah in moških (35-38).

Zaključek

Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Programi cepljenja s temi cepivi že vrsto let potekajo v številnih državah po svetu. Cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV so se do sedaj izkazala za zelo učinkovita in varna. Precepljenost proti okužbi s HBV je med šolskimi otroci v Sloveniji okrog 90 %. Precepljenost proti okužbi s HPV pa še vedno ni zadovoljiva, saj znaša manj kot 50 %. Zato je nujna promocija obeh cepljenj, ki varujeta tudi pred rakom, in je smiselno vlagati napore v ozaveščanje in izobraževanje vseh javnosti na tem področju, saj bomo le tako še dodatno zmanjšali zbolevnost za raki in predrakavimi boleznimi, ki jih s celjenjem lahko preprečimo. S tem bomo zmanjšali tudi neželjene stranske učinke po zdravljenju in umrljivost zaradi rakov pripisljivih okužbam s HPV in HBV.

Implementacija ukrepov za preprečevanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in rakov mora biti vedno široko zastavljena. Ukrepi za zmanjševanje okužbam pripisljivih rakov bodo sicer najbolj učinkoviti v manj razvitih državah, ker je tam breme teh rakov največje. Pri tem pa zaradi pričakovane epidemiološke tranzicije v teh državah ne smemo zanemariti ukrepov za preprečevanje škodljivih učinkov drugih nevarnostnih dejavnikov. V državah, kjer je breme okužbam pripisljivih rakov majhno, je treba vzdrževati učinkovite preventivne ukrepe, s katerimi smo uspeli zajeziiti te rake, hkrati pa lahko breme teh rakov dodatno zmanjšamo z uvedbo sodobnih cepljenj. Ker pa je v razvitih državah več rakov, povezanih z nenalezljivimi nevarnostnimi dejavniki, bomo v teh državah največ naredili z novimi ukrepi za zmanjševanje vpliva teh dejavnikov.

Literatura

1. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.
2. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
3. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801.

4. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, Poljak M, Kocjan BJ, Gale N. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection.
5. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100. A review of carcinogen—Part B: biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2011.
6. International Agency for Research on Cancer. European Code Against Cancer. Vaccinations and Infections. Dostopno 27.7.2015 na: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/vaccination-recommendation>
7. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva, dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana; Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja RS 2011.
8. Pazdur MP, Jones JL. Vaccines: an innovative approach to treating cancer. J Infus Nurs 2007; 30 :173-8.
9. Hepatitis B. In: Heymann DL ed: control of communicable diseases manual, 20th ed. Washington; American Public Health Association, 257-64.
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih boleznij v Sloveniji. Letna poročila 2006-2013. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>
11. Štabuc B. XVII. Okužbe in rak jeter. V: Štabuc et al. (ur). Okužbe in rak - seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2009; 40-50.
12. Primic Žakelj M, Jarm K, Žagar T. Epidemiološke značilnosti raka prebavil v Sloveniji v zadnjem desetletju. V: Ivanec et al. (ur.). Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Smernice in problemi zdravljenja malignomov želodca, trebušne slinavke in debelega črevesa ter danke. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC, 2014, str. 1-4.
13. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2009; 40: 405-20.
14. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2015. Uradni list RS, št. 40/15.
15. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
16. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
17. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Hošnjak L. Značilnosti okužbe s HPV. In: Ivanuš et al. (ur). 5. izobraževalni dan programa ZORA; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2014. p. 25-33.
18. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer 2009; 45: 2632-9.
19. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. Vaccine 2012; 30: 116-20.

20. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23.
21. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN Cancer fact sheet: Cervical cancer 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://globocan.iarc.fr/old/Fact-Sheets/cancers/cervix-new.asp>
22. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192.
23. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski podatki. In: Ivanuš et al. (ur). 6. izobraževalni dan programa ZORA; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015.
24. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr;55(4):244-65.
25. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-9.
26. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):368-83.
27. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Klinična uporaba in pomen testa za humani papilomski virus v Državnem presejalnem programu ZORA Medicinski razgledi. 2013;52(supl. 3):123-35.
28. Uršič Vrščaj M, Poljak M, Matičič M et al. Novosti in pregled precepljenosti proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi v Sloveniji in v svetu. In: Beović B., Strle F, Tomažič J, eds: Infektološki simpozij 2012. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana; Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD 2012, 100-6.
29. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2014; 43: 456-92.
30. European Medicines Agency. Gardasil 9 – Summary product characteristics. Dostopno 4.8.2015 na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_Sl/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf
31. Jours EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct;23(10):1997-2008.
32. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
33. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination – March 2014. dostopno 4.8.2015 na: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1
34. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vacci-

nes: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14 :697-712.

35. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 : 958-66.
36. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014; 110: 2804-11.
37. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 915-22.
38. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.