

Rak zunanjega spolovila in HPV

Astrid Djurišić, Urška Ivanuš

Rak vulve kot okužbam pripisljiv rak

Spoznanje, da je okoli 15 % 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 kronična nenalezljiva bolezen (Martel 2012, Plummer 2016). To spoznanje je pomembno, saj omogoča nove pristope tako na področju preprečevanja kot zdravljenja rakov. Za okoli 95 % vseh okužbam pripisljivih rakov so odgovorne okužbe z nevarnejšimi človeškimi papilomavirusi (HPV), virusom hepatitisa B in C (HBV, HCV) in bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) (Martel 2012, Plummer 2016). V razvitem svetu je zaradi učinkovitih ukrepov primarne (preprečevanje okužb s higienskim 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 Subsaharska Afrika (32,7 %) (Martel 2012, Plummer 2016). Slovenijo glede na breme posameznih rakov uvrščamo med bolj razvite države, nedavna groba ocena je pokazala, da je v Sloveniji z okužbami povezanih okoli 5 % vseh rakov (Ivanuš 2015).

Okužba z onkogenimi HPV povzroča različne vrste rakov, med katerimi je tako v svetovnem merilu kot v Sloveniji najpogostejši rak

materničnega vratu (RMV) (Martel 2012, Plummer 2016, Ivanuš 2015). Okužba s HPV povzroča tudi predrakave spremembe in rake zunanjega spolovila, nožnice, penisa in zadnjika ter tudi rake ustnega žrela vključno z bazo jezika in tonzilami pri obeh spolih. Le za raka materničnega vratu velja, da je okužba s HPV nujen (vendar ne zadosten) dejavnik za nastanek tega raka. Pri drugih rakih okužba povzroča le delež bolezni, ta delež imenujemo okužbam pripisljiv delež raka (angl. *population attributable fraction, PAF*) (Martel 2012, Plummer 2016). PAF je pri različnih vrstah raka različen, pogosto pa je tudi geografsko in starostno specifičen.

Med okužbam pripisljive rake umeščamo tudi raka zunanjega spolovila. V literaturi se pojavljajo različne vrednosti PAF za s HPV povzročene rake zunanjega spolovila, ki se gibljejo med 25 % in 43 % (IARC 100b, Martel 2012, Faber 2017, Plummer 2017, Sanjose 2013). V Evropi je ta delež nekoliko manjši, med 20 % in 30 % (Sanjose 2013, Faber 2017). HPV pripisljiv delež raka zunanjega spolovila je večji pri bradavičastem in bazaloidnemu tipu (okoli 84 % in 76 %) kot poroženevajočem (okoli 13 %) (Faber 2017). Večji je pri mlajših ženskah (48 % v starosti 15–54 let), nato pa se s starostjo manjša (28 % v starosti 55–64 let in 15 % pri starih 65 let in več) (Plummer 2016). Okužbe s HPV povzročajo tudi predrakave spremembe zunanjega spolovila (vulvarne intraepitelijske neoplazije, VIN) nizke (VIN 1) in visoke (VIN 2/3) stopnje. HPV pripisljiv delež VIN 1 je okoli 76 % in VIN 2/3 okoli 83 %. Ta delež je večji pri navadni VIN (angl. *usual VIN, uVIN*) (okoli 86 %) kot diferencirani VIN (angl. *differentiated VIN, dVIN*) (2 %) (Faber 2017). IARC kot dokazane povzročitelje VIN in

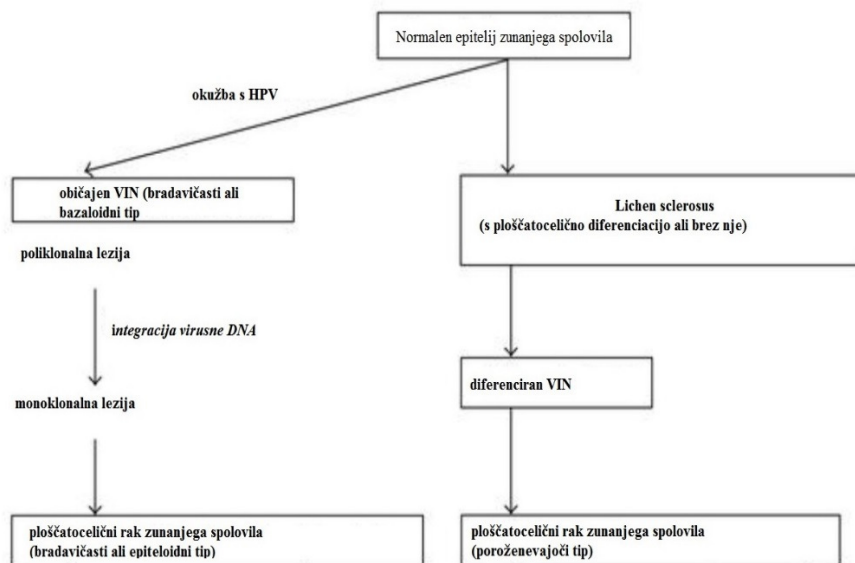
raka zunanjega spolovila navaja genotipe HPV 16, 18 in 33, ki skupaj povzročajo večino teh lezij (IARC 100b, Sanjose 2013, Faber 2017). Raziskave kažejo, da so v manjšem deležu VIN in raka zunanjega spolovila prisotni tudi drugi nevarnejši genotipi (v Evropi predvsem HPV 31, 54 in 52), pa tudi manj nevaren genotip HPV 6 (ICO HPV 2017).

Patogeneza in klinična slika

Patogeneza raka zunanjega spolovila (v več kot 90 % gre za ploščatocelični rak) poteka na dva načina. Prvi način je posledica avtoimunskega procesa, VIN je diferenciranega tipa, vmesna stopnja je pogosto opredeljena kot lichen sclerosus, ki se manifestira kot kronično vnetje anogenitalnega predela; ta napreduje v rak zunanjega spolovila približno v 2-5 %, histološki tip je navadno dobro diferenciran poroženevajoč ploščatocelični rak. Mediana starost pri ženskah, ki zbolijo za tem tipom raka, je približno 70 let.

Drugi način je povezan z infekcijo s HPV (najpogosteje tip 16 in 18), za tem tipom raka zunanjega spolovila pogosteje zbolijo mlajše ženske, patogeneza pa poteka prek VIN običajnega tipa; morfološko gre za bazaloidni, bradavičasti ali mešani tip tumorja.

Tabela 1. Patogeneza ploščatoceličnega karcinoma zunanega spolovila (Yutaka, 2010)



Razlikovanje med obema tipoma patogeneze je klinično pomembno; medtem ko je VIN, ki ni nastal kot posledica okužbe s HPV, hitro napredujoč in zahteva takojšnje ukrepanje, se VIN, povezan s HPV okužbo navadno razvija počasi in lahko spontano ali s pomočjo lokalnih imunomodulatorjev tudi regresira. Po drugi strani imajo te bolnice več možnosti za razvoj s HPV povezanih obolenj anogenitalnega področja in zato potrebujejo skrbne in pogostejše kontrole.

Tabela 2. Primerjava karakteristik s HPV povzročene in od HPV neodvisnega raka zunanjega spolovila (Yutaka, 2010)

	bradavičasti ali bazaloidni tip	poroženevajoči tip
pogostnost	20% - 35%	65% - 80%
starost	mlajše, pogosto premenopavzalne	starejše
prekurzorska lezija	bradavičasti ali bazaloidni VIN	lichen sclerosus, diferenciran VIN
molekularne karakteristike	integracija HPV DNA prekomerna ekspresija p14 ^{ARF} , p16 ^{INK4a}	p53 mutacija mikrosatelitna nestabilnost
prognoza	boljša	slabša

Cepljenje proti HPV

Cepljenje je učinkovit in varen ukrep za zmanjševanje incidence okužbam pripisljivih rakov. Na voljo so cepiva proti okužbi s HBV in HPV. Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najbolj pogostimi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti. Cepiva proti HPV so rekombinantna in ne vsebujejo virusne DNA, zato ne morejo povzročiti okužbe. So profilaktična in ne zdravijo že obstoječih okužb, zato je cepljenje najbolj učinkovito, če ga opravimo pred izpostavitvijo okužbi s HPV, to je pred začetkom spolne aktivnosti. Cepiva so genotipsko specifična in varujejo le pred okužbami z genotipi, ki jih pokrivajo. Zaradi navzkrižne reaktivnosti z drugimi genotipi je celokupni učinek cepljenja lahko

nekoliko večji od pričakovanega. Zaščita s cepljenjem proti okužbi s HPV traja vsaj deset let, pričakujemo pa, da bo zaščita dolgotrajna, saj so ugotovili dober odziv spominskih celic imunskega sistema ob ponovni izpostavitvi antigenu, vsebovanem v cepivu. Poživitveni odmerki zaenkrat niso predvideni. Na voljo imamo 3 cepiva proti okužbam s HPV:

- 2-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV16 in 18;
- 4-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV 6, 11, 16 in 18;
- 9-valentno vsebuje virusom podobne delce enakih genotipov kot 4-valentno cepivo in še petih dodatnih genotipov HPV 31, 33, 45, 52 in 58.

Osebe, cepljene proti HPV, imajo pomembno manjšo verjetnost, da bodo zbolele za boleznimi, povezanimi z okužbo s HPV. Končni, največji učinki cepljenja proti HPV bodo opazni šele čez vrsto let, ko bodo cepljene deklice dosegle starost, v kateri bi začele zboleovati za raki, ki jih preprečujemo s cepljenjem. Učinki cepljenja se namreč v populaciji kažejo postopoma. Najprej zaznamo zmanjšanje prevalece okužb s HPV, ki jih pokriva cepivo. Nato se zmanjša incidenca genitalnih bradavic in predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje (ploščatoceličnih intraepitelijskih lezij visoke stopnje, PIL-VS/CIN2,CIN3 in adenocarcinoma in situ, AIS), sledi zmanjšanje incidence drugih predrakavih sprememb (kot sta VIN in vaginalna intraepitelijska neoplazija VaIN) in s HPV povezanih rakov materničnega vratu, zunanjskega spolovila, nožnice, penisa, zadnjika in

ustnega žrela. V državah, ki so cepljenje proti HPV uvedle zgodaj in imajo dobro precepljenost, se že kažejo prvi učinki cepljenja, kot so zmanjšanje prevalece HPV ter bremena genitalnih bradavic ter PIL-VS/CIN2, CIN3 in AIS pri mladih ženskah (Lee 2017). Dokazali so tudi, da se ob zadostni precepljenosti v populaciji vzpostavi kolektivna imunost (Garland 2016).

Glede na delež okužbi s HPV pripisljivih rakov zunanlega spolovila in VIN ter razporeditev genotipov v teh lezijah, pričakujemo, da bodo imele ženske, cepljene z enim od obstoječih treh cepiv proti HPV, okoli 15–35 % manj raka vulve in okoli 70–80 % manj VIN kot necepljene (Hartwig 2015, Faber 2017, Sanjose 2013). Cepljeni bodo imeli tudi za okoli 90 % manj genitalnih bradavic in za okoli 50–80 % manj predrakavih sprememb nožnice visoke stopnje VaIN 2/3 (angl. vaginalna intraepitelijska neoplazije) in raka nožnice ter zadnjika (Hartwig 2015). Čeprav obstoječa cepiva niso registrirana za preprečevanje raka penisa in rakov ustnega dela žrela, zaradi naravnega poteka teh rakov pričakujemo, da bodo cepljeni tudi za temi rami pomembno manj zbolevali (Hartwig 2017).

V Sloveniji je bil nacionalni program cepljenja proti HPV vzpostavljen leta 2009. Cepljenje je prostovoljno in brezplačno za deklice šestih razredov osnovne šole in za zamudnice, dokler se šolajo. Leta 2014/2015 smo iz cepilne sheme s 3 dozami prešli na dve dozi, leta 2015/2016 pa smo začeli uporabljati na novo registrirano 9-valentno cepivo namesto 4-valentnega. Letna precepljenost deklic po nacionalnem programu cepljenja je v zadnjem letu ponovno manjša od 50 % in se zmanjšuje. Najmanjša je v ljubljanski regiji, kjer je padla pod

30 % (NIJZ). S tako majhno precepljenostjo v Sloveniji ne izkoriščamo vseh prednosti, ki jih ponuja cepljenje proti HPV in žal bodo Slovenke tudi v prihodnje po nepotrebnem zbolevale in umirale za boleznimi, ki bi jih, vsaj nekatere, lahko s cepljenjem preprečili.

Literatura

1. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017 Jun 2. doi: 10.1002/ijc.30821.
2. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(4): 519–27.
3. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*. 2015; 1: 90–100.
4. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017; 11: 12–9.
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. Ivanuš U, Učakar V. Okužbam pripisljivi raki in preprečevanje s cepljenjem. In: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, eds. *Preprečevanje raka: dejstva, ki jih mora vedeti zdravstveni delavec – Onkološki vikend; 2015 Dec 15; Ljubljana,*

- Slovenija. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2015; 89–102.
7. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res*. 2017 Jun 12; 6:866. doi: 10.12688/f1000research.10691.1. eCollection 2017. Review.
 8. 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.
 9. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v 2012. Dostopno 30. 6. 2017 na: <http://www.nijz.si/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
 10. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(9): e609–16.
 11. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013; 49(16): 3450–61.
 12. Yutaka Ueda, Takayuki Enomoto, Toshihiro Kimura, Kiyoshi Yoshino, Masami Fujita, and Tadashi Kimura, “Two Distinct Pathways to Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva,” *Journal of Skin Cancer*, vol. 2011, Article ID 951250, 2011. Dostopno na <https://www.hindawi.com/journals/jsc/2011/951250/cta/>