

Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) i genitalni karcinom u žena

Ante Ćorušić, Lana Škrgatić, Magdalena Karadža, Pavao Planinić, Helena Lovrić Gršić

Zavod za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Veliko istraživanje Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer* – IARC) iz 1995. godine, na temelju uzoraka iz 22 zemlje širom svijeta, otkrilo je u 99,7% svih karcinoma materničnoga vrata genom HPV-a. Uglavnom, tj. u oko 90–95% slučajeva, infekcija HPV-om prolazi spontano. Za razvoj preinvazivnih lezija materničnoga vrata (cervikalna intraepitelna novotvorina – CIN) i potom karcinoma, potrebna je trajna infekcija visoko onkogenim sojevima HPV-a. Dobro vođenim organiziranim programom probira, pojavnost karcinoma materničnoga vrata može se smanjiti za 80%. Prema posljednjim smjernicama Europskog odjela Svjetske zdravstvene organizacije primarna zadaća javnoga zdravstvenoga sustava jest uvođenje sekundarne prevencije dobro organiziranim programima probira. Karcinom stidnice podrijetlom od pločastih stanica, povezan s HPV-om, uglavnom je bazaloidno-kondilomatozan. Pojavljuje se multifokalno na koži stidnice u mlađih žena (prosječna dob pojavnosti je oko 45 godina). U pozadini je ove promjene trajna infekcija visoko onkogenim sojevima HPV-a, najčešće sojevima 16 i 18. U 50–60% žena kojima je dijagnosticiran sVIN (*simplex* vulvarna intraepitelna novotvorina) prisutna je i multicentrična intraepitelna novotvorina donjega genitalnog trakta (maternični vrat, rodnica ili anus).

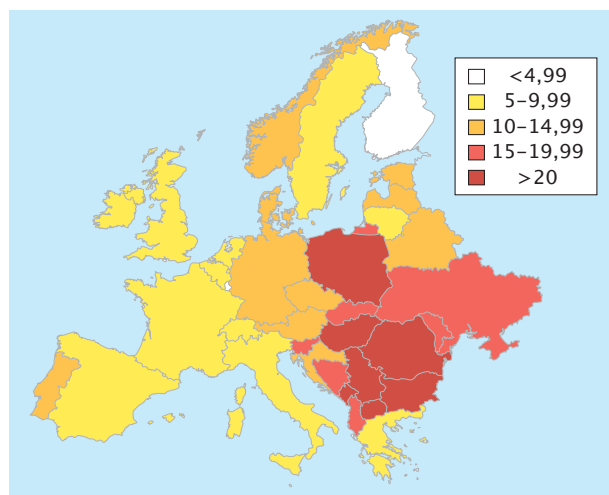
KLJUČNE RIJEČI cervikalna intraepitelna neoplazija; humani papiloma virus 16; humani papiloma virus 18; karcinom stidnice; karcinom vrata maternice

Karcinom materničnoga vrata u svijetu je drugi najčešći karcinom u žena. Godišnje se širom svijeta registrira oko 500.000 novih slučajeva, a 270.000 žena umre od ove bolesti. Najveća je incidencija ove bolesti u nerazvijenim zemljama jugozapadne Afrike, Južne Amerike i jugoistočne Azije. Na te zemlje otpada gotovo 80% svih novotkrivenih karcinoma materničnoga vrata. U Europi se godišnje otkrije oko 60.000 novooboljelih i oko 30.000 umrlih. Najveća je incidencija ove bolesti u zemljama istočne Europe.^{1–4}

Prema podacima IARC-a iz 2004. godine, u 27 zemalja članica EU-a registrirano je 34.300 novooboljelih, a umrlo je 16.300 žena. Zemlje članice EU-a prije proširenja 2005. godine, imale su nižu incidenciju karcinoma materničnoga vrata zahvaljujući organiziranim programima probira. U tim je zemljama karcinom materničnoga vrata tek na 10. mjestu od svih karcinoma u žena. Najveći mortalitet od ove bolesti je u Rumunjskoj 13,7/100.000, a najniži u Finskoj 1,1/100.000. S iznimkom Malte svih 11 novih članica EU-a ima veću pojavnost i mortalitet od ove bolesti u odnosu na stare članice EU-a (slika 1).⁴

U Hrvatskoj prema podacima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) incidencija je 2011. godine bila 12,6/100.000 žena i prema učestalosti je na osmom mjestu svih malignoma u žena. Hrvatska ima nižu incidenciju ove bolesti od mnogih država srednje i jugoi-

SLIKA 1. Stopa incidencije karcinoma materničnoga vrata u Europskim zemljama (na 100.000 žena) standardizirana prema dobi.⁴



stočne Europe. Mortalitet od ove bolesti u Hrvatskoj je 4,5/100.000 žena.⁵ Zemljopisna distribucija mortaliteta od karcinoma materničnoga vrata standardizirana prema dobi u 11 zemalja jugoistočne Europe, procjene za 2002./2004. godinu, prikazana je na slici 2.^{1,4,6}

Karcinom materničnoga vrata bolest je mlađih žena. Najveća je incidencija u dobi između 35 i 50 go-

dina. U populaciji žena između 25 i 40 godina karcinom cerviksa je prema pojavnosti na drugome mjestu, odmah nakon karcinoma dojke (slika 3). S obzirom na to da se danas žene sve češće odlučuju za reprodukciju nakon tridesete godine života, može se reći da ova bolest ozbiljno zadire u ljudsku prokreaciju.

ETIOPATOGENEZA KARCINOMA MATERNIČNOGA VRATA

Veliko istraživanje *International Agency for Research on Cancer* (IARC) iz 1995. godine, na materijalu iz 22 zemlje širom svijeta otkrilo je u 99,7% svih karcinoma materničnoga vrata genom humanog papiloma virusa (HPV).⁷ Kasnije metaanalize IARC-a na 13.000 karcinoma materničnoga vrata, otkrile su osam najčešćih visokoonkogenih sojeva HPV-a. To su sojevi 16, 18, 45,

31, 33, 52, 58 i 35. Tih osam sojeva odgovorno je za oko 90% svih cervikalnih karcinoma. Kasnija istraživanja potvrdila su sojeve 16 i 18 kao odgovorne za oko 70% karcinoma cerviksa podrijetlom od pločastih stanica i oko 86% adenokarcinoma materničnoga vrata.⁴

Zbog otkrića poveznice između infekcije onkogenim sojevima HPV-a i karcinoma materničnoga vrata, dr. Harald zur Hausen je 2008. godine, dobio Nobelovu nagradu za medicinu.

Humani papilomavirus (HPV) je mali DNK virus koji ima cirkularni genom sastavljen od više tisuća parova baza uklopljenih u ikozaedralnu kapsidu građenu od dviju bjelančevina L1 i L2 (slika 4). Do danas je izolirano više od 100 tipova HPV-a. Oko 40 njih je sposobno inficirati sluznicu anogenitalne regije. Poglavito inficiraju površinski sloj pločastoga epitela kože i sluznice.^{8,9}

Genitalni sojevi HPV-a podijeljeni su u tri skupine i to kako slijedi:

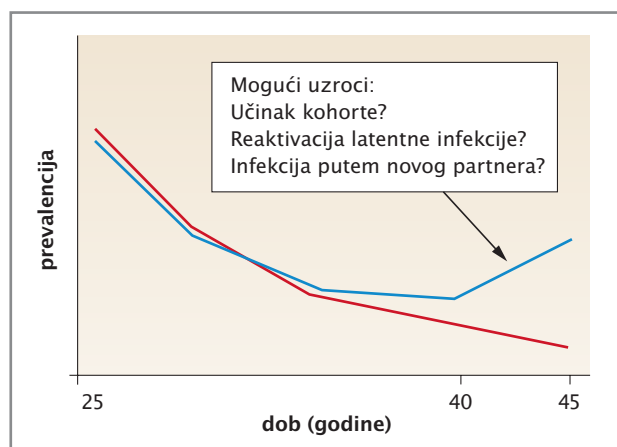
- sojevi visokoonkogenoga rizika (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59)
- mogući karcinogeni sojevi (26, 53, 66, 68, 73 i 82)
- sojevi niskoonkogenoga rizika (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89).

Ovi potonji mogu uzrokovati dobroćudne proliferacije epitela anogenitalne regije, ali nisu udruženi s karcinomom materničnoga vrata.⁹

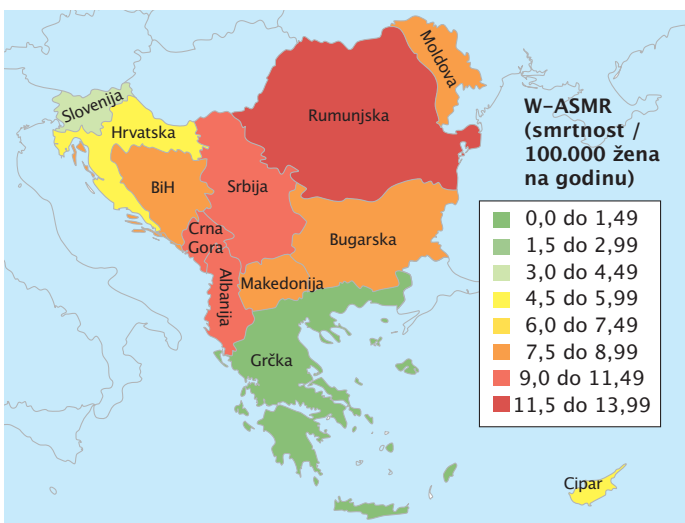
KARCIENOGENEZA RAKA MATERNIČNOGA VRATA

Infekcija HPV-om danas je najčešća spolno prenosiva bolest. Mnoge studije koristeći se HPV-DNK-testiranjem u asimptomatskih žena pokazuju da je prevalencija infekcije HPV-om u općoj populaciji između 2–44%.¹¹ Ova velika razlika u prevalenciji objašnjava se različitim istraživanim populacijskim skupinama, ali i molekularnom osjetljivošću različitih metoda detekcije DNK HPV-a. Mnoge epidemiološke studije pokazuju da je prevalencija infekcije HPV-om najviša u spolno aktivnih žena mlađih od 25 godina i da naglo opada do dobi između 45–50 godina, nakon čega se pojavljuje drugi prevalencijski vršak (slika 5).^{12,13}

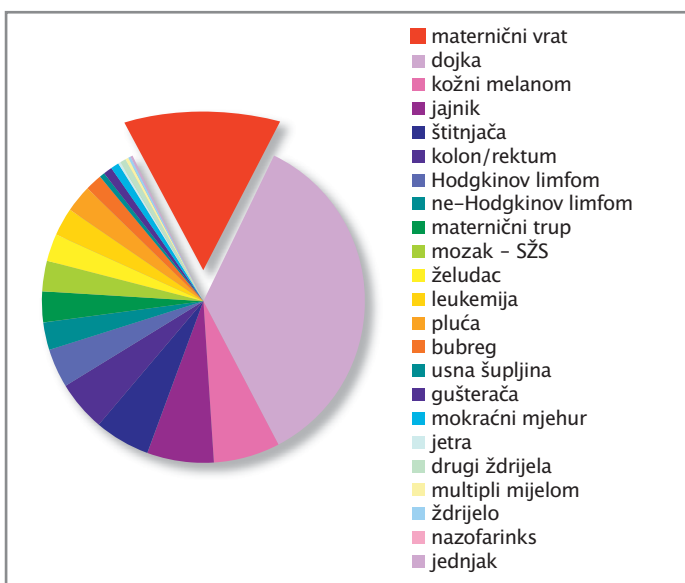
SLIKA 5. Prevalencija infekcije HPV-om u žena prema dobi



SLIKA 2. Zemljopisna distribucija mortaliteta od karcinoma materničnoga vrata standardiziranog prema dobi (smrtnost/100.000 žena na godinu) (W-ASMR engl. *World Age-Standardised Mortality Rate*) u 11 zemalja jugoistočne Europe, procjene za 2002./2004. godinu.^{1,4,6}



SLIKA 3. Učestalost karcinoma u mladih žena u Europi (dob 15–44 god.).⁴



Drugi prevalencijski vršak u dobi perimenopauze i postmenopauze može se objasniti:

- reaktiviranjem prethodne latentne infekcije
- novom infekcijom s novim partnerom
- promjene seksualnog ponašanja posljednjih desetljeća mogu imati utjecaj na izloženost infekciji HPV-om u različitim istraživanim kohortnim skupinama žena (kohortni efekt).

Uglavnom, tj. u oko 90–95% slučajeva infekcija HPV-om prolazi spontano. Za razvoj preinvazivnih lezija materničnoga vrata (CIN – cervikalna intraepitelna novotvorina) i potom karcinoma, potrebna je trajna infekcija visoko onkogenim sojevima HPV-a. Još nema konsenzusa o tome „što je trajna infekcija HPV-om“. Novija istraživanja pokazuju da žena koja je pozitivna na infekciju visoko onkogenim sojem u dva navrata nakon 6 ili 12 mjeseci ima sklonost razvoju prekanceroznih lezija materničnoga vrata.^{13–15}

ČIMBENICI RIZIKA ZA INFEKCIJU HPV-OM

Prema brojnim prospektivnim istraživanjima rizik infekcije HPV-om raste s:

- ranom dobi prvoga spolnog odnosa
- većim brojem partnera
- pušenjem cigareta
- uporabom oralnih kontraceptiva
- drugim spolno prenosivim infekcijama (*Chlamydia trachomatis*, *herpes simplex virus* tipa 2)
- kroničnim upalama donjega genitalnog trakta
- imunosupresivnim stanjima.

Uporaba kondoma prema nekim spoznajama može smanjiti rizik infekcije HPV-om i do 70%. Međutim, prema nekim istraživanjima uporaba kondoma može i povećati rizik nastanka infekcije HPV-om. Naime, ljudi obično rabe kondom s partnerima kod kojih očekuju povećan rizik spolno prenosivih bolesti (novi partner, prostitucija), ali ne i s partnerom s kojim očekuju siguran seks (dugotrajni partner, bračni drug). Ovaj način ponašanja može objasniti rezultate nekih istraživanja u kojima uporaba kondoma nije smanjila rizik infekcije HPV-om.^{16–18} Mali broj studija pokazuje da prehrana bogata voćem i povrćem, visoke doze vitamina C i E, α -karotena i β -karotena, mogu smanjiti rizik infekcije HPV-om.¹⁸

Dobro poznata činjenica da infekcija visoko onkogenim sojem HPV-a ne dovodi nužno do neoplastične pretvorbe, upućuje na moguću ulogu imunosnog mehanizma domaćina. Naime, imunosni sustav domaćina može uzrokovati eliminaciju virusa, ili, ako je imunosni mehanizam neadekvatan, infekcija može biti trajna i dovesti do prekanceroznih lezija materničnoga vrata, a potom i do karcinoma. Moguće je i da sustav HLA (*Humani Leukocitni Antigen*) gena ima važnu ulogu u nastanku trajne infekcije HPV-om. Naime, proteinski produkti HLA-gena imaju važnu ulogu u prezentaciji antigena limfocitima T domaćina. U dva odvojena istraživanja Maciag i Wang izolirali su različite haplotipove

HLA II-sustava. Neki od ovih haplotipova smanjuju rizik nastanka trajne infekcije HPV-om za tri do četiri puta, dok nositelji nekih haplotipova imaju i do sedam puta veći rizik nastanka trajne infekcije HPV-om.^{19,20}

HPV je građen od 8000 parova baza u dugačkoj cirkularnoj molekuli DNK uklopljenoj u ljusku sastavljenu od dviju proteinskih molekula (L1 i L2). Viralni genom kodira ove dvije bjelančevine i još šest tzv. ranih proteina (E1, E2, E4, E5, E6 i E7). Ove su bjelančevine nužne za replikaciju virusne DNK u inficiranoj stanici domaćina. Obje skupine gena razdvojene su tzv. URR (*Upstream Regulatory Region*) – regulacijskom regijom virusnoga genoma s otprilike 1000 parova baza koji ne mogu kodirati bjelančevine, ali sadržavaju elemente potrebne za regulaciju ekspresije pojedinih gena, replikaciju virusnoga genoma i umetanje virusnoga genoma u virusnu česticu.^{8,9}

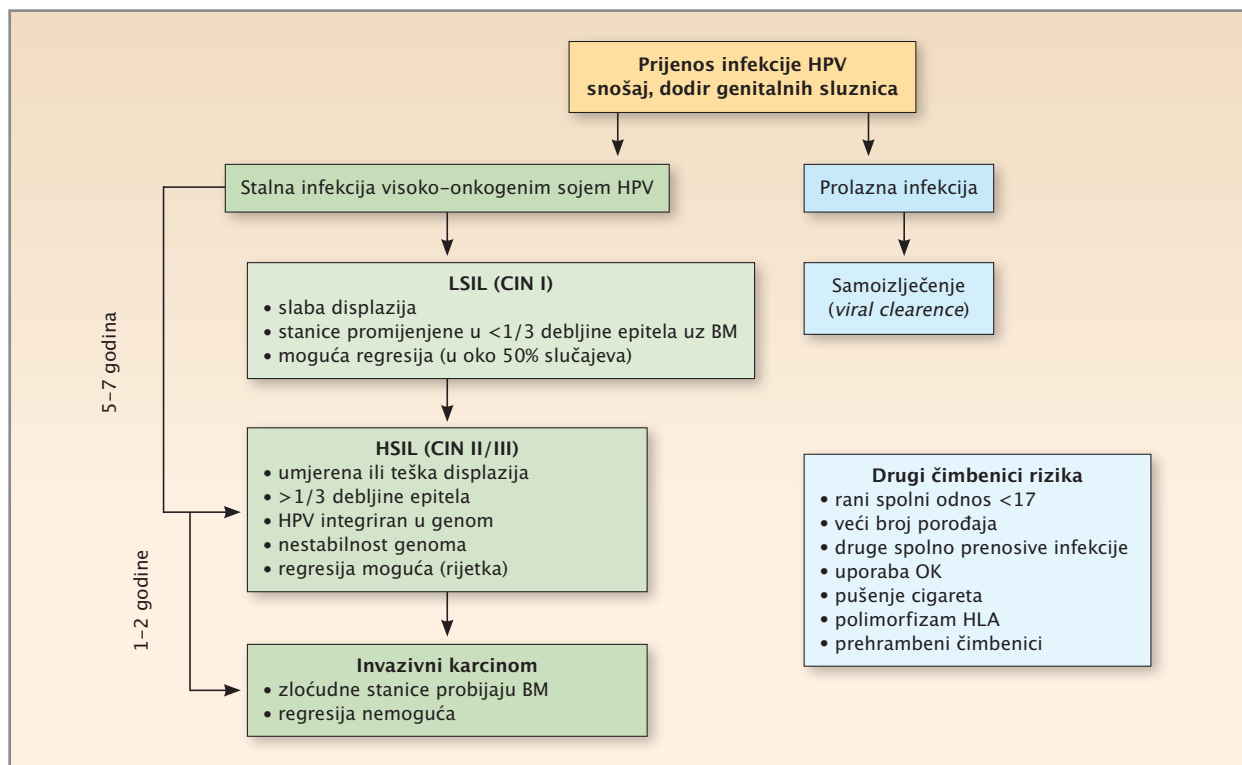
HPV-i se odlično prilagođuju različitim epitelnim stanicama kože i sluznice iskorištavajući stanične mehanizme i pri tomu izbjegavaju imunosni mehanizam domaćina. Naime, infekcija HPV-om je intraepitelna i, teoretski, infekcija HPV-om trebala bi biti otkrivena putem lokalnih makrofaga – *Antigen Presenting Cells* (APC), odnosno Langerhansovim dendritičkim stanicama. Tako aktivirane Langerhansove stanice kreću prema prvom drenažnom limfnom čvoru i prezentiraju HPV-antigen limfocitima T. Potom se limfociti T diferenciraju u različite efektorne stanice koje se kreću prema mjestu infekcije i uništavaju zaražene keratinocyte. Međutim, to se kod infekcije HPV-om ne događa. Zašto?^{21,22}

Infekcija HPV-om karakterizirana je slabim ili nikakvim otpuštanjem proupalnih citokina koji su vrlo važni za aktivaciju Langerhansovih dendritičkih stanica i stoga nedostaje esencijalni signal aktivacije lokalnoga imunosnog sustava. Međutim, unatoč tomu HPV-om zaraženi keratinociti mogu aktivirati moćan obrambeni sustav preko sekrecije interferona 1. Tipovi interferona 1 IFN- α i IFN- β imaju snažan antivirusni, antiproliferativni, protuangiogenički i imunostimulatorni učinak. Ovi su interferoni ključne „molekule-mostovi“ između urođene i stečene imunosti. Međutim, HPV, kao uostalom i većina DNK virusa uzrokuje „downregulation“ IFN- α gena i tako onemogućuje sintezu ovog interferona. Prema tomu HPV ima mehanizme „bijega“ urođenoj imunosti i onemogućuje stjecanje imunosti. To objašnjava činjenicu da žene koje su imale prolaznu infekciju HPV-om nisu imune na kasniju reinfekciju. Ovdje je važno naglasiti da kod infekcije HPV-om nema viremije i ne mogu se stvoriti cirkulirajuća blokirajuća protutijela na novu infekciju. Upravo je ova spoznaja omogućila stvaranje cjepiva protiv nekih sojeva HPV-a.²³

Replikacijski ciklus virusa počinje infekcijom bazalnoga sloja epitelnih stanica i to vezanjem za staničnu membranu i ulaskom u stanicu kroz maleni defekt. Virus inficira matične epitelne stanice. Replikacijski virusni ciklus potom može ići u dva smjera:

- virusni se genom replicira u malen broj kopija. Malen broj virusnih partikla u odgovarajućem vremenu može uzrokovati odgovor imunokompetentnih

SLIKA 6. Shematski prikaz naravnoga tijeka bolesti od trajne infekcije visoko-onkogenim sojem HPV-a do razvoja karcinoma



stanica domaćina. Pretpostavka je da da imunosni sustav domaćina može suzbiti infekciju u ovom stadiju

- drugi je scenarij da se inficirane bazalne stanice „guraju“ u suprabazalni sloj epitela i time stanice gube mogućnost diobe i umjesto toga započinju završni program diferencijacije. HPV se replicira u suprabazalnom sloju (*stratum spinosum*). Virusni partikli se otpuštaju u okruženje koristeći se dezintegracijom epitelnih stanica, što posljedično uzrokuje kao posljedicu njihov novi život u stanicama površinskoga epitelnog sloja.²³

Kritične molekule ovog procesa virusne replikacije jesu virusni proteini E6 i E7. Ove su bjelančevine u stalnoj interakciji s brojnim staničnim proteinima koji kontroliraju stanični rast i diobu. U brojnim eksperimentalnim modelima pokazano je da virusni proteini E6 i E7 uzrokuju proliferaciju, imortalizaciju i, na kraju, zloćudnu preobrazbu epitelne stanice. Bjelančevine RB (retinoblastoma gen) i p53 bjelančevina produkti su tumorsupresorskoga gena normalne stanice. To su središnje molekule kontrole staničnoga ciklusa i mutirane su u mnogim ljudskim zloćudnim tumorima. Vezanjem regije E7 HPV-genoma za RB-gen aktivira se E2F transkripcijski čimbenik koji potiče ekspresiju bjelančevina potrebnih za replikaciju DNK. Neregularna S faza staničnoga ciklusa u normalnim stanicama zaustavlja se apoptozom. Međutim, u stanicama inficiranim HPV-om, bjelančevina p53 se proteolitički razgrađuje djelovanjem regije E6 viralnoga genoma. Dugotrajna (stalna) infekcija HPV-om uzrokuje stalnu aktivnost virusnih regija E6 i E7, povećava gensku nestabilnost, akumulira onkogene

mutacije, uzrokuje gubitak kontrole staničnoga rasta, što na kraju rezultira razvojem karcinoma.^{24,25}

Trajna infekcija sojevima HPV-a visoko-onkogenog rizika uzrokuje displastične promjene na epitelnim stanicama koje mogu biti blage (LSIL – *Low-grade squamous intraepithelial lesions*) ili teške (HSIL – *High-grade squamous intraepithelial lesions*). Preinvazivne lezije relativno se lako liječe kirurškim ablativnim metodama (konizacija hladnim nožem ili elektrokirurška resekcija transformacijske zone materničnoga vrata (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone* – LLETZ). Pretpostavka je da od trajne infekcije HPV-om do invazivnoga karcinoma materničnoga vrata treba proći 7–10 godina. Prema tome, postoji dovoljno vremena za prevenciju. Naravni tijek bolesti od trajne infekcije visoko-onkogenim sojem HPV-a do razvoja karcinoma prikazan je na slici 6.^{26,27}

Teoretski, karcinom materničnoga vrata bolest je od koje ne bi smjela oboljeti niti jedna žena, a kamoli umrijeti. Naime, poznat je uzročnik, postoje dobre metode njegove detekcije, postoji dobra metoda probira preinvazivnih lezija (konvencionalni PAPA-obrisak), organ je dostupan vizualizaciji tijekom ginekološkog pregleda. Pa ipak, u posljednjih 7–8 godina u nas je prisutna „stabilna“ incidencija ove bolesti od 14–16/100.000 žena. Razlog tomu jest to, što se u Hrvatskoj provodi oportunistički program probira. Naime, na PAPA-obrisak dolaze žene individualnom inicijativom. Uglavnom dolaze uvijek iste žene. Pretpostavlja se da je svega 30–35% ženske populacije pokriveno oportunističkim probirom. Velik broj žena uopće nije uključen u probir i iz te se skupine regrutira 90% svih karcinoma materničnoga vrata. Stoga je nužno što prije krenuti s organiziranim programom probira na što nas na neki način i obvezuju i zaključci



SLIKA 7. Keratinizirajući tip karcinoma stidnice



SLIKA 8. Kondilomatozni tip karcinoma stidnice

komiteta ministara zdravstva Vijeća EU-a iz 1994. godine. Na tom sastanku zaključeno je da postoji dovoljan broj znanstveno utemeljenih podataka koji opravdavaju uvođenje organiziranih programa probira za karcinom dojke i cerviksa u žena i kolorektalni karcinom u žena i muškaraca. Tijekom 2003. godine, nacionalni ministri zdravstva svih zemalja članica EU-a usvojili su dokument o potrebi organiziranog programa probira i time utrljali put organiziranoj kontroli karcinoma u Europi. Dobro vođenim organiziranim programom probira, pojavnost karcinoma materničnoga vrata može se smanjiti za 80%.^{28,29}

Uz sekundarnu prevenciju, sada se nameće i pitanje primarne prevencije. Istraživačima je uspjelo iz genoma HPV-a izolirati gen koji kodira L1 protein. Ugradnjom ovoga gena u rekombinantne bakuloviruse stvorena je mogućnost produkcije L1-VLP-a (*Virus Like Particles*). L1-VLP je konformacijski identičan prirodnom virusu, sadržava glavne epitope virusne kapside, što je čini antigeničnom, a ne sadržava genom HPV-a. Put do cjepiva trajao je desetak godina. Danas su na tržištu dostupna dva tipa cjepiva protiv visoko onkogenih sojeva HPV-a. Oba su cjepiva gotovo podjednako učinkovita u zaštiti od infekcije HPV-om. Prema posljednjim smjernicama Europskog odjela Svjetske zdravstvene organizacije primarna zadaća javnoga zdravstvenog sustava jest uvođenje sekundarne prevencije dobro organiziranim programima probira. Organizaciju nacionalnih imunizacijskih programa moguće je primijeniti samo u zemljama s dobro organiziranim programima sekundarne prevencije i u zemljama koje to mogu platiti.³⁰⁻³³

KARCINOM STIDNICE I RODNICE

Karcinom stidnice podrijetlom od pločastih stanica, prema pojavnosti je na četvrtom mjestu od svih genitalnih malignoma u žene. Čini oko 5% svih zloćudnih novotvorina ženskoga reproduktivnog sustava. U zemljama EU-a, SAD-u i Kanadi incidencija je karcinoma stidnice 2–3/100.000 žena. U svijetu se godišnje očekuje 27.000 žena novooboljelih od karcinoma stidnice. U razvijenim se zemljama očekuje 16.000 novooboljelih.³⁴

Karcinom rodnice je rijedak karcinom i pojavnost je te bolesti u razvijenim zemljama 0,5–0,7/100.000 žena

i nije predmet ovoga članka zbog toga što je ekstremno rijedak, a njegova karcinogeneza je identična karcinogenezi raka materničnoga vrata.

Karcinom stidnice podrijetlom od pločastih stanica, prema današnjim se spoznajama razvija dvama sasvim različitim putevima. Svaki od puteva nastanka ima svoje specifične preinvazivne promjene.

Prvi i najčešći put nastanka ide preko dVIN-a (diferencirana intraepitelna novotvorina vulve).³⁵ Često se u pozadini ove promjene nađe i LSV (*lichen sclerosus vulvae*). Ovim putem nastaje dobro diferencirani keratinizirajući pločasti karcinom stidnice (slika 7). Pojavljuje se u starijih žena (starije od 65 godina) kao solitarna lezija i ima lošiju prognozu. Etiologija ovoga karcinoma kao i njegova prekursora dVIN-a nije posve razjašnjena. Diferencirani se VIN nađe u 70–80% žena operiranih zbog karcinoma stidnice podrijetlom od pločastih stanica, međutim, dijagnoza izoliranoga diferenciranog VIN-a je iznimno rijetka. Nastanak diferenciranog VIN-a uglavnom nije povezan s infekcijom nekim od sojeva HPV-a.^{36,37}

Drugi put nastanka karcinoma stidnice podrijetlom od pločastih stanica ide preko sVIN-a (*simplex vulvarna intraepitelna novotvorina*). Ovaj je tip karcinoma uglavnom bazaloidno-kondilomatozan (slika 8). Pojavljuje se multifokalno na koži stidnice u mlađih žena (prosječna dob pojavnosti je oko 45 godina). U pozadini je ove promjene trajna infekcija visoko onkogenim sojevima HPV-a, najčešće sojevima 16 i 18. Ovaj tip pločastoga karcinoma stidnice ima povoljniju prognozu. U 50–60% žena kojima je dijagnosticiran sVIN, nađe se multicentrična intraepitelna novotvorina donjega genitalnog trakta (maternični vrat, rodnica ili anus).

Brojna epidemiološka istraživanja provedena u Europi i SAD-u pokazuju 3–4 puta poraslu incidenciju sVIN-a u posljednjih trideset godina. Razlog tomu su veće seksualne slobode, veća prevalencija infekcije HPV-om, ali i liberalizacija dijagnostičkih postupaka. Paradoksalno je da u istome razdoblju praćenja pojavnost karcinoma stidnice u nekim europskim zemljama nije porasla. Međutim, novija istraživanja NCI-a (*National Cancer Institute*) u SAD-u pokazuju porast incidencije ovoga karcinoma, osobito u žena mlađih od 65 godina.³⁶⁻³⁸

ZAKLJUČAK

Dobro vođenim organiziranim programom probira, pojavnost karcinoma materničnoga vrata može se smanjiti

za 80%. Stoga je glavna zadaća javnozdravstvenog sustava uvođenje sekundarne prevencije dobro organiziranim programima probira.

Human papillomavirus infection and genital cancer in women

SUMMARY A large study carried out by the International Agency for Research on Cancer (IARC) on the material from 22 countries around the world revealed human papillomavirus (HPV) genome in 99.7% of all cases of cervical cancer. It is estimated that around 90–95% of HPV infections resolve spontaneously. Persistent HPV infection with oncogenic strains is necessary for the development of preinvasive cervical lesions (CIN – cervical intraepithelial neoplasia) and cervical cancer. It is believed that well-organized screenings could reduce the incidence of the cervical cancer by up to 80%. According to the latest guidelines of the European Department of the World Health Organization, the primary task of public health system is the introduction of secondary prevention through well-organized screening programs. Squamous carcinoma of the vulva is the fourth most common genital malignancy in women. It is associated with HPV and often occurs as a multifocal vulvar skin lesion in younger women (average age at onset is about 45 years). In the background of these changes, there is a persistent infection with oncogenic HPV, most commonly strains 16 and 18. About 50–60% of women with VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) also present with multicentric intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vagina or anus).

KEY WORDS cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus, 16; human papillomavirus, 18; uterine cervical neoplasms; vulvar neoplasms

LITERATURA

- Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1708–15.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005;16(3):481–8.
- Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):677–86.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2008. godini. Bilten br. 33, Zagreb, 2010.
- Primic-Žakelj M, Repše-Fokter A. Cervical cancer screening: A Slovenian experience. *Coll Antropol.* 2007;31 Suppl 2:23–6.
- IARC. Epidemiology of infection: human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1995;64:60–5.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518–27.
- Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S1–7.
- Howely PM, Lowy DR, U'Knepe DM, Howely PM urednici. Philadelphia, Pa: Lippincot-Raven, 2001: 2197–229.
- Gjøøen K, Olsen AO, Magnus P, Grinde B, Sauer T, Orstavik I. Prevalence of human papillomavirus in cervical scrapes, as analyzed by PCR, in a population-based sample of women with and without cervical dysplasia. *APMIS.* 1996;104(1):68–74.
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001;286(24):3106–14.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16–24.
- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):3–13.
- Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2077–87.
- Spence AR, Franco EL, Ferenczy A. The role of human papillomaviruses in cancer: evidence to date. *Am J Cancer.* 2005;4(1):49–64.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2003. US Department of Health and Human Services; 2004.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423–8.
- Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2002;186(2):164–72.
- Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):35–40.
- Rouse BT, Suvas S. Regulatory cells and infectious agents: detentes cordiale and contraire. *J Immunol.* 2004;173(4):2211–5.
- McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:487–513.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S16–22.
- Chang YE, Laimins LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. *J Virol.* 2000;74(9):4174–82.
- Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, Miller L, Woodworth CD. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. *J Virol.* 2001;75(9):4283–96.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423–8.
- Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S155–63.
- Council of the European Union & Committee of Ministers. Recommendation Nr R (94)11, on screening as a tool of preventive medicine. Strasbourg: Oct. 10, 1994.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union. 2003;878:34–8.
- Cervix Cancer Screening. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2005.
- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):3–13.
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S90–7.
- World Health Organization (Geneve). Comprehensive Cervical Cancer Control, May 2007. Copenhagen.
- Rémy V, Mathevet P, Vainchtock A. Vulvar and vaginal cancers and dysplasia in France – an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(2):210–4.
- van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):851–6.
- van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2061–7.
- Lindell G, Näsman A, Jonsson C, et al. Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and sentinel node. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):312–6.
- Klemba A, Kowalewska M, Kukwa W, et al. Mitochondrial genotype in vulvar carcinoma – cuckoo in the nest. *J Biomed Sci.* 2010;17:73.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med.

Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu Petrova 13, 10000 Zagreb

E-mail: acorusic@mef.hr; Telefon: +385 1 4604 616