

Genitalne infekcije humanim papilomavirusom

Genital Human Papillomavirus Infections

Suzana Ljubojević, Jasna Lipozenčić, Mihael Skerlev

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Infekcija humanim papilomavirusom (HPV) jedna je od najčešćih spolno prenosivih bolesti virusne etiologije. Infekcije HPV-om povezane su s različitim promjenama, od benignih veruka, akuminiranih kondiloma pa sve do malignih karcinoma cerviksa, vulve, vagine, penisa i anusa. Muškarci su obično rezervoar virusa koji se najčešće nalazi u genitalnim sluznicama u latentnom i supkliničkom obliku, stoga asimptomatske infekcije mogu biti onkogeni faktor(i) u razvoju cervikalnog karcinoma. Pregled genitalne regije muškaraca nakon aplikacije 3-5%-tne octene kiseline pod povećanjem kolposkopa važan je dijagnostički postupak u obradi muškaraca s asimptomatskom i/ili latentnom infekcijom. Dijagnoza i liječenje HPV-infekcije u muškaraca su važni jer eradikacija HPV-infekcija penisa može smanjiti rezervoar virusa.

Ključne riječi: humani papilomavirus, asimptomatske HPV-genitalne infekcije, peniskopija

Summary Genital human papillomavirus (HPV) infections are one of the most common sexually transmitted disease of viral origin. HPV is associated with a spectrum of diseases, ranging from benign verruca vulgaris and condylomata acuminata, to malignant cervical, vulvar, vaginal, anal or penile cancer. Men are usually the reservoir of the virus, which lives in latent or subclinical form on genital mucosa, and these asymptomatic infections can be oncogenic factor(s) in the development of cervical cancer. The examination of genital region in men, after application of 3-5% acetic acid, and use of colposcope is a reliable method for identification of subclinical HPV infections. The diagnosis and therapy of HPV infection in men is a potential benefit, because eradication of penile HPV infection may decrease the reservoir of the virus.

Key words: human papillomavirus (HPV), asymptomatic HPV genital infections, peniscopy

Učestalost infekcije humanim papilomavirusom (HPV) značajno je porasla u posljednjih 30 godina te se danas smatra najčešćom virusnom spolno prenosivom bolešću (1). Infekcije HPV-om povezane su s različitim promjenama, od benignih veruka, akuminiranih kondiloma pa sve do malignih karcinoma cerviksa, vulve, vagine, penisa i anusa (2, 3). Klinička manifestacija HPV-infekcije ovisi o tipu virusa, imunskom statusu bolesnika te o kokarcinogenezi (3).

Humani papilomavirusi

HPV su relativno maleni DNK-virusi koje taksonomski stavamo u porodicu Papovaviridae, rod Papillomavirus. Osim što su vrsno specifični (svaki papilomavirus je patogen za određenu vrstu domaćina), ovi virusi imaju specifičan tropizam za epitelne stanice (koža i sluznice) te na tim mjestima izazivaju proliferaciju epitela. Koža je najčešće mjesto ekstragenitalne HPV-infekcije. Infekcija se može naći i na epitelu grkljana, jednjaka, dušnika, mokraćnog mjehura, spojnice oka i bukalnoj sluznici. Kao i ostali mali DNK-virusi, humani papilomavirusi moraju upotrijebiti stanice domaćina za replikaciju DNK. HPV inficira bazalne sta-

nice epitela, a množe se u gornjim, diferenciranijim slojevima epitela. Zaraza HPV-om započinje uvijek u stanicama bazalnog sloja pločastog epitela. U njima možemo dokazati kružne izvankromosomske dijelove virusne DNK koje zovemo episomi. Zbog mikrotraume epitela (pri spolnom kontaktu), virus ulazi u bazalne ili nezrele stanice. Životni ciklus HPV-a unutar inficirane stanice može se podijeliti u rani i kasni stadij. Stadiji su povezani sa stanjem diferencijacije epitelnih stanica. U ranom stadiju, u bazalnim stanicama nalazi se mali stupanj virusne replikacije i samo su rani geni podložni transkripciji. Kasni se stadij događa u terminalno diferenciranim skvamoznim epitelnim stanicama i povezan je s kasnom ekspresijom gena, sintezom kapsidnih proteina, vegetativnom viralnom sintezom DNK i formiranjem virusnih čestica. Kako se inficirane bazalne stanice dijele, neke će migrirati iz bazalnog sloja, dok će ostale ostati i na taj način stvarati dugotrajan rezervoar virusne DNK.

Postoji oko 200 tipova papilomavirusa (PV), a 50-ak njih inficira spolno-mokraćni sustav (4, 5). Prema tkivu koje inficiraju, humani papilomavirusi dijele se u tri grupe: **kutani, mukokutani i mukozni**. Mukozni HPV-tipovi inficiraju anogenitalni i aerodigestivni trakt, dok kutani tipovi većinom

inficiraju kožni epitel te se vrlo rijetko mogu naći na anogenitalnim mjestima ili unutar oralne mukoze. Dakako da postoje neke iznimke, kao što su tipovi HPV 2, 27 i 57 koji mogu inficirati kožne, oralne i anogenitalne lezije u djece (6-10). **Kožni genotipovi HPV-a** pokazuju sklonost poglavito prema mnogoslojnom pločastom epitelu s oroženim površinskim slojevima. Najvažniji genotipovi iz te skupine su: 4, 7, 10, 26-29, 37, 38, 41, 48 i 49. **Sluznični genotipovi HPV-a** pokazuju sklonost poglavito prema neoroženom mnogoslojnom pločastom epitelu. Najvažniji genotipovi iz te skupine su: 6, 11, 13, 16, 18, 30-35, 39, 40, 42-45 i 51-69 (tablica 1) (11).

Prema promjenama koje uzrokuju, odnosno prema sposobnosti (potencijalu) izazivanja zloćudne preobrazbe virusi su se prije dijelili u tri grupe: niskog, srednjeg i visokog rizika (12, 13). Danas se izostavlja podjela na grupe srednjeg rizika te se dijele u dvije grupe: **niskorizični tipovi** (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108) i **visokorizični tipovi** (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82) (14, 15). Tipovi virusa 25, 53 i 66 su klasificirani u grupu mogućih kokarcinogenetskih ili vjerojatno visokog rizika, dok su tipovi virusa 34, 57 i 83 klasificirani kao oni neodređenog rizika (15). Tipovi virusa 6, 11, 42 najčešće su nađeni u kondilomima i cervikalnoj intraepitelnoj neoplaziji I (CIN). Smatra se da je sposobnost izazivanja zloćudne preobrazbe ovih tipova virusa niska. Tipovi 16, 18, 45, 56 i 58 visokog su zloćudnog potencijala i smatraju se uzrokom karcinoma vrata maternice.

Rizični čimbenici i način prenošenja genitalnih humanih HPV-infekcija

Čimbenici rizika za prijenos HPV-infekcije ovise prvenstveno o imunosnom stanju organizma pojedinca. Prvi spolni odnos u ranoj životnoj dobi, udaja i rađanje u ranoj životnoj dobi, višebrojni spolni partneri, porodi većeg broja djece, spolni odnosi s rizičnim muškim/ženskim partnerom, niski socioekonomski status najčešći su čimbenici. Drugi potencijalni čimbenici su: uporaba oralnih kontraceptiva, pušenje, konzumacija alkohola, nedostatak vitamina, spolno prenosive bolesti izazvane herpes simplex virusom (HSV), druge spolno prenosive bolesti (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, citomegalovirusne infekcije).

Spolno prenosivi put je najčešći put prenošenja. S obzirom na to da se HPV opisuje i kod djevice, novorođenčadi, djece (kao juvenilna laringalna papilomatoza), zaključilo se da se HPV može prenositi i na ostale načine. Stoga su opisani i drugi načini prenošenja kao **autoinokulacija**, **perinatalni prijenos** te prenošenje **putem kirurških instrumenata**. Načini prenošenja uključuju **vertikalni**, "nevin" (autoinokulacija i heteroinokulacija s bradavica na ruci) i spolni odnos.

Oblici genitalnih HPV-infekcija

Virusne čestice mogu penetrirati kroz površinske stanice kože i/ili sluznice nakon mikroskopskih abrazija anogenitalne regije koje nastaju pri spolnom kontaktu. Infekcije HPV-om mogu se podijeliti u tri skupine: klinička, supklinička i latentna infekcija. Infekcije HPV-om mogu biti klinički vidljive, ili pak mogu biti takve da se ne vide na liječničkom pregledu (supklinička infekcija), no vidljive su nakon premazivanja 3–5%-tnom octenom kiselinom uz primjenu kolposkopske tehnike. Latentna infekcija je karakterizirana prisutnošću HPV DNK u tkivu, dok je virus odsutan u kolposkopskim i histološkim nalazima, a otkriva se HPV DNK genotipizacijskim metodama (16, 17).

Klinički vidljive HPV-lezije nastaju između 3 tjedna i 8 mjeseci nakon početne infekcije te iako je većina infekcija asimptomatska, obično su potrebne godine, pa i deseci godina da nastane zloćudna transformacija stanica. Muškarcima najčešće nemaju klinički vidljive lezije, a mogu biti izvor visokorizičnih tipova HPV-a, osobito oni čije partnerice imaju CIN.

Najčešći oblici bolesti jesu izrasline na koži ili na sluznicama, koje se obično označavaju kao **spolne bradavice ili kondilomi**; takvi kondilomi mogu biti **šiljasti** (*condylomata acuminata*), **ravni** (*condylomata plana*), **papularni** (*condylomata papulosa*) te u obliku **keratotičkih** genitalnih bradavica. Katkad su kondilomi osobito veliki te se u takvim slučajevima govori o **gigantskim** kondilomima (Buschke-Löwenstein). Ostali pojavnici bolesti jesu: **bovenoidna papuloza** (papulosis Bowenoides), **erythroplasia Queyrat**, **morbus Bowen**, posebna oštećenja vrata maternice (**CIN** – cervikalna intraepitelna neoplazija), vagine (**VAIN** – vaginalna intraepitelna neoplazija), vulve (**VIN** – vulvarna intraepitelna neoplazija), perinealnog (**PAIN** – perinealna intraepitelna neoplazija) i perianalnog i analnog područja (**AIN** – analna intraepitelna neoplazija), penisa (**PIN** – penilna intraepitelna neoplazija) te **maligni tumori** (karcinomi spolovila).

Condylomata acuminata

Pojam šiljastih kondiloma (*condylomata acuminata*) poznat je još od Starih Grka (Hipokrat) u prvom stoljeću nove ere, koji su zaključili da su oni spolno prenosive bolesti (18, 19). Tek 1907. godine dokazano je da su kondilomi spolno prenosivi (20), no tek 1949. godine Strauss i suradnici elektronskim mikroskopom vizualizirali su ovaj virus (18). Kancerogeni potencijal HPV-a prvi je eksperimentalno dokazao Rous još 30-ih godina prošlog stoljeća (21), a tek je devedesetih godina prošlog stoljeća općenito prihvaćeno da određeni genotipovi HPV-a uzrokuju karcinom cerviksa, kao i prekancerozne lezije (22, 23). Potvrđena je i uzročna veza HPV-a s nekim drugim tumorima (karcinom orofarinksa, larinksa, tonzila) (4, 24).

Od svih oblika kliničkih genitalnih HPV-infekcija, šiljasti kondilomi su najčešći. To su papilarne, papularne, nodozne ili keratotičke izrasline. U muškaraca ih najčešće nalazimo na distalnom dijelu korpusa penisa, no vrlo često ih nalazimo

Tablica 1. Bolesti i odgovarajući HPV-tipovi (11)

EKSTRAGENITALNE KOŽNE BOLESTI	TIP HPV-a
Obične bradavice (verrucae vulgares)	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Plantarne bradavice	1, 2, 4, 63
Ravne bradavice (verrucae planae)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Butcher's warts (bradavice mesara)	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Mozaične bradavice	2, 27, 57
Planocelularni karcinom nokta	16
Benigna epidermodyplasia verruciformis	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Benigna ili maligna epidermodyplasia verruciformis	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 25, 37, 38
Kožne promjene koje nisu verukozne	37, 38
EKSTRAGENITALNE BOLESTI SLUZNICE	TIP HPV-a
Respiratorna papilomatoza	6, 11
Planocelularni karcinom pluća	6, 11, 16, 18
Laringalni papilom	6, 11, 30
Laringalni karcinom	16, 18
Papilom maksilarnog sinusa	57
Planocelularni karcinom sinusa	16, 18
Papilom konjunktive	6, 11
Karcinom konjunktive	16
Oralna fokalna epitelna hiperplazija (Heckova bolest)	13, 32
Karcinom sluznice usne šupljine	16, 18
Leukoplakija sluznice usne šupljine	16, 18
Planocelularni karcinom ezofagusa	16, 18
ANOGENITALNE BOLESTI	TIP HPV-a
Šiljasti kondilomi (condylomata acuminata)	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Bovenoidna papuloza	16, 18, 34, 39, 42, 45
Bowenova bolest	16, 18, 31, 34
Gigantski kondilom (Buschke-Löwenstein)	6, 11
Nespecificirana intraepitelna neoplazija	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69
Intraepitelna neoplazija niskog stupnja	6, 11, 43
Intraepitelna neoplazija srednjeg stupnja	31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52
Intraepitelna neoplazija visokog stupnja	16, 18, 56, 58
Karcinom vulve	6, 11, 16, 18
Karcinom vagine	16
Karcinom cerviksa	16, 18, 31
Karcinom anusa	16, 31, 32, 33
Karcinom <i>in situ</i> penisa (erythroplasia Queyrat)	16
Karcinom penisa	16, 18

i na korijenu penisa, skrotalno, u pubičnoj regiji, ispod unutrašnjeg lista prepucija, na glaviću penisa, koroni glandis i perianalno. U žena su najčešće smješteni na vulvi, malim usnama, vaginalnom ušću i perianalno. Većina šiljastih kondiloma uzrokovana je HPV-om 6, 11, iako to nije pravilo,

jer se u kondilomima mogu izolirati i HPV visokog rizika te također miješana infekcija (25). Tako oni mogu biti stalni izvor infekcije genotipom visokog rizika i stalni onkogeni rizik bez obzira na prividno "benigni" klinički izgled (25). Obično su asimptomatski, ali povremeno uzrokuju svrbež,

krvarenje nakon spolnog odnosa, opstrukciju urinarnog trakta (kondilomi vanjskog ušća uretre), osjećaj pečenja i bolnost.

Veličina im varira, no najčešće nalazimo verukozne izrasline od 1 do 3 mm. Šiljasti kondilomi se vrlo rijetko nalaze kao pojedinačne promjene, obično međusobno konfluiraju te mogu doseći veličinu i od nekoliko kubičnih centimetara. Boja se razlikuje od onih boje kože, potom bjelkastih, pa sve do smeđasto pigmentiranih.

Genitalni karcinomi

Najčešće promjene izazvane HPV-om su šiljasti kondilomi, koji su uglavnom povezani s HPV-om niskog rizika. Međutim u 28% bolesnika koji imaju dugotrajne, recidivirajuće kondilome, a povezani su s HPV-om visokog rizika, može nastati i maligna transformacija (26). Dugotrajne, visoko proliferativne genitalne bradavice povezane s HPV-om niskog rizika (HPV 6, 11) mogu isto maligno proliferirati. Tako npr. **gigantski kondilomi (Buschke-Löwenstein)** ubrajaju se u grupu semimalignih verukoznih karcinoma koji su lokalno invazivni i razorni, ali rijetko metastaziraju (27). Histološka slika može biti kao u šiljastih kondiloma ili može biti prisutna pseudoepitelna hiperplazija. Međutim, unatoč kroničnom tijeku, povezanosti s HPV-om niskog rizika, ovi tumori mogu u nekim slučajevima pokazivati invazivni rast s metastazama, vrlo često provociran radioterapijom (28-33).

Prekancerozne lezije donjega genitalnog trakta su vulvarna (**VIN**), vaginalna (**VAIN**), cervikalna (**CIN**), penilna (**PIN**), perinealna (**PAIN**) i analna (**AIN**) intraepitelna neoplazija. Promjene klinički nisu dobro diferencirane te se najbolje detektiraju nakon aplikacije 3-5%-tne octene kiseline i gledanja kolposkopom. Intraepitelne neoplazije visokog onkogenog rizika pokazuju tešku displaziju bazalnih stanica te mogu progredirati u invazivne karcinome.

Učestalost karcinoma penisa značajno je niža nego učestalost karcinoma vrata maternice jer je tkivo penisa manje podložno onkogenom potencijalu HPV-a (12). Karcinoma *in situ* vanjskoga genitala su: **bovenoidna papuloza, erythroplasia Queyrat, morbus Bowen, leukoplakija te planoelularni i bazocelularni karcinomi.**

Bovenoidne papule karakterizirane su pojavom crvenkasto-smeđastih, djelomično verukoznih papula ili konfluirajućih plakova na vanjskome genitalu, perinealno i perianalno (31). Papule također mogu biti i lihenoidne koje su obično smještene na glansu penisa. Klinički mogu nalikovati šiljastim kondilomima, ali histološka slika im odgovara skvamoznoj intraepitelnoj neoplaziji visokog stupnja (HSIL). **Erythroplasia Queyrat** karakterizirana je oštro ograničenim, eritematoznim, katkad i lividnim plakom, a ne pokazuje tendenciju spontane regresije. Histološka slika odgovara HSIL-u. Najčešće je lokaliziran na glansu penisa i prepuciju kod muškaraca te na malim usnama kod žena.

Karcinomi anusa su rijetki i obično se razvijaju iz AIN-a ili se u 28% mogu razviti i kod kroničnih, recidivirajućih analnih i perianalnih kondiloma (12). Incidencija analnih i perianal-

nih karcinoma u općoj populaciji je vrlo niska i iznosi 0,8 na 100.000 ljudi (32). Incidencija analnih karcinoma među HIV-pozitivnim homoseksualnim muškarcima je znatno veća i procjenjuje se na 35 oboljelih na 100.000 ljudi (32). Perianalni kondilomi i karcinomi javljaju se i u žena i muškaraca, no karcinomi su češći u žena (33) i homoseksualnih muškaraca. Imunosuprimirane osobe imaju posebice visok rizik od razvitka karcinoma (32, 33).

Karcinom vrata maternice izuzetno se rijetko javlja u žena koje nikada nisu imale spolni odnos. Žene koje su imale prvi spolni odnos u dobi mlađoj od 20 godina imaju relativni rizik od nastanka karcinoma *in situ* 2,55 puta veći od žena koje su kasnije započele sa spolnom aktivnosti. Pretpostavlja se da je razlog povećanog rizika u adolescentica aktivni proces metaplazije na porciji.

Karcinom *in situ* (CIS) danas se poistovjećuje s CIN III jer promjene također zauzimaju čitavu debljinu epitela, a bazalna membrana je intaktna i nema invazije u podležu stromu. Za prijelaz preinvazivne promjene (karcinoma *in situ*) u invazivni karcinom vrata maternice potrebno je 8, 10 ili čak 20 godina, kod nekih bolesnica to se događa puno brže. Cervikalne intraepitelne neoplazije ne moraju nužno uvijek postupno progredirati u invazivni karcinom, već je moguć i brži prijelaz iz blažih oblika CIN-a u invaziju. Redukcija mortaliteta od cervikalnog karcinoma provođenjem citološkog probira (screeninga) (PAPA-test) nedvojbeno je dokazana (34, 35).

Dijagnoza genitalnih HPV-infekcija

Klinički je pregled osnova za postavljanje dijagnoze vidljivih HPV-lezija vanjskog spolovila. Pregledati treba cijelu anogenitalnu regiju uz pomoć jakog svjetla i povećala. Dijagnoza i liječenje supkliničkih lezija u muškaraca još je velik problem. Supklinički oblik bolesti se može vidjeti tek premazivanjem tkiva 3-5%-tnom octenom kiselinom i primjenom kolposkopa. Ako se kolposkom gleda penis, pretraga se naziva peniskopija, vulva – vulvoskopija, perinealno – perianoskopija, odnosno analno područje – anoskopija.

Supkliničke lezije, vidljive peniskopom mogu se klasificirati kao: **ravne, papularne, PIN promjene** (u acidobijelom epitelu punktacije), **klasični kondilom** i **nespecifične lezije.**

Histološki za HPV-infekcije karakteristične stanice su koilociti. Koilociti su morfološki promijenjene stanice koje su inficirane HPV-om. Te stanice karakterizira perinuklearna citoplazmatska vakuolizacija, veći broj nepravilnih jezgara, grube nakupine kromatina i polikromazija (36). Javljaju se u slučaju produktivne infekcije ("vegetativne") viralne replikacije.

Osim svjetlosnim mikroskopom, prisutnost HPV-a može se dokazati **elektronskim mikroskopom** (37) i **imunohistokemijskim metodama** (38). Međutim, sve ove metode imaju relativno nisku osjetljivost i specifičnost, a osim toga ne omogućavaju genotipizaciju HPV-a (37, 38). HPV se razmnožavaju u terminalno diferenciranim epitelnim stanicama

ma i zato se ne mogu uzgajati u staničnoj kulturi.

Papanicolaou je još 1928. godine objavio svoja prva opažanja o otkrivanju raka vrata maternice s pomoću **citološkog obriska** (PAPA-test) (39, 40). Citodijagnostika vrata maternice metoda je sekundarne prevencije raka i njegovih predstadija, a primjenjuje se kao metoda probira ("screening" test) za otkrivanje lezija bez predviđanja histološke dijagnoze, te diferencijalnodijagnostička metoda s predviđanjem histološke dijagnoze (41).

Danas se za preciznu dijagnostiku zaraze HPV-om upotrebljavaju samo **metode molekularne dijagnostike**. Molekularne metode za detekciju DNK bazirane su na hibridizaciji nukleinskih kiselina. Molekularne metode su: hibridizacije po Southernu ili Southern-blot, metoda dot-blot, *in situ* hibridizacija, tekućinska hibridizacija (engl. *Hybrid capture assay*). Tekućinska hibridizacija je metoda na kojoj se temelji Digene Hybrid Capture test. Najspecifičnijom i najosjetljivijom metodom za pretraživanje DNK HPV pokazala se metoda umnožavanja DNK lančanom reakcijom polimerazom (PCR) (engl. *polymerase chain reaction*) (42). Serologija HPV-a za sada ima samo istraživačku ulogu.

Liječenje genitalnih HPV-infekcija

Cilj terapije spolno prenosivih bolesti je eradicacija infekcije, eliminacija simptoma, prevencija dugotrajnih posljedica te prekidanje transmisije bolesti. Do sada poznate terapijske mogućnosti nisu dostatne za eradicaciju HPV-infekcije, stoga se liječe promjene koje je izazvao taj virus. Donedavno je postojalo mišljenje da se liječi ono što se vidi samo pri kliničkom pregledu. Na taj su se način previdjele brojne supkliničke HPV-infekcije. Njihovo je liječenje ključno u sprječavanju "ping-pong" učinka u partnera. Naime neliječeni muškarac je stalni izvor infekcije za svoje partnerice.

Liječenje genitalnih bradavica frustrira i bolesnika i terapeuta, s obzirom na učestale recidive, bolne te katkad neuspješne terapijske postupke. 10-20% ih spontano nestane tijekom 3-4 mjeseca, no 30-67% ih regredira bez obzira na način liječenja (17, 43). Dakle, s obzirom na to da se virus ne može izliječiti, liječenje se temelji na odstranjivanju egzofitičnih bradavica i liječenju supkliničkih promjena. Za liječenje se upotrebljava krioterapija tekućim dušikom, citostatska terapija (10-25%-tni podofilin, 0,15-1%-tni podofilotoksin), 5-fluorouracil; keratolitička sredstva (20-50%-tna triklor octena kiselina); ekskoleacija, elektrokoagulacija, kirurška metoda, kriokirurška, elektrokirurška, laserska metoda; fotodinamička PDT; 5%-tni imikvimod; intralezijski ili peroralno primijenjen interferon, intralezijski primijenjen bleomicin, klasična i laserska kirurška terapija (44-49). Danas se najčešće u tom smislu primjenjuje krioterapija tekućim dušikom, ablativne metode (elektrokoagulacija, ekscizija, ekskoleacija), kao i imunomodulatorna terapija (imikvimod). Svakako treba napomenuti da i tradicionalna terapija 20%-tnom tinkturom podofilina ima katkad smisla, uz strogo pridržavanje kautela (sam bolesnik nikad ne primjenjuje sredstvo i obvezatno je ispiranje oblogom čaja kamilice 3-5 sati nakon primjene). Izbor i oblik liječenja ovisi o proširenosti i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu tera-

peuta, preferenciji bolesnika i o ekonomskim uvjetima.

Preinvazivne, intraepitelne promjene vrata maternice obično su asimptomatske te se uglavnom otkrivaju rutinskim uzimanjem obriska vagine, cerviksa i endocerviksa (VCE) za citološku analizu – PAPA-test, kolposkopijom.

Za liječenje preinvazivnih promjena pločastog epitela vrata maternice potrebno je odabrati metode koje će biti učinkovite u pogledu eradikacije neoplastičkih promjena, a neće ostavljati značajnije, trajne posljedice na reproduktivnim organima žene. Ovaj stav o što poštenijem, ali dostatnom obliku liječenja danas je još od većeg značenja ako se uzme u obzir da su unatrag desetak godina epidemiološka i klinička istraživanja upozorila na sve veći broj mladih žena s premalignim promjenama vrata maternice, a koje još nisu ispunile svoju reproduktivnu ulogu.

Medikamentno liječenje CIN-a uzrokovanog HPV-om za sada nije dalo očekivane rezultate te su nam uglavnom na raspolaganju kirurške metode liječenja, bilo da se radi o lokalnodestruktivnim ili ekscizijskim tehnikama (konizacija nožem, LETZ konizacija – ekscizija zone preobrazbe petljom (niskovoltažnom dijatermijskom petljom); engl. *loop excision of the transformation zone*) (49), krioterapija, elektrokoagulacija, CO₂ laser vaporizacija, CO₂ laserska konusna biopsija). Cilj je liječenja u cijelosti odstraniti ili uništiti atipični epitel. Iako se radi o vrlo učinkovitim metodama liječenja, s obzirom na virusnu etiologiju promjena, ni jedna od postojećih metoda liječenja nije 100% uspješna (34, 35).

Postoje dvije vrste vakcine: profilaktička i terapijska. Većina **profilaktičkih vakcina** bazira se na kasnoj bjelančevini L1, samoj ili u kombinaciji s bjelančevinom L2 (50-54). Ova vakcina dovodi do stvaranja neutralizirajućih protutijela u vakciniranih osoba. **Terapijska vakcina** ima zadatak eliminirati postojeću HPV-infekciju, kao i djelovati na tumore povezane s HPV-om. U pripremi terapijske vakcine najčešće se rabe onkogene bjelančevine E6 i E7. Efikasni imunosni odgovor u ovom tipu vakcine bazira se uglavnom na staničnoj imunosti (50-54), no ova je vakcina još uvijek u fazi ispitivanja. Što se profilaktičkih vakcina tiče, postoje četverovalentna i dvovalentna vakcina.

U lipnju 2007. godine američka udruga za hranu i lijekove (FDA) odobrila je HPV-vakcinu za kliničku primjenu (55). Od ožujka 2007. godine ova je vakcina registrirana i u Hrvatskoj. Vakcina je kvadrivalentna, dakle služi za prevenciju četiriju tipova HPV-a (HPV-6, -11, -16, -18). Nova je vakcina odobrena za djevojke između 9-26 godina koje nisu zaražene HPV-om. Smatra se da bi za takvu profilaktičku vakcinu ciljna populacija trebala biti djevojke koje još nisu stupile u spolne odnose te bi na taj način bile zaštićene. S obzirom na sve navedeno, logično je da su i muškarci bitni subjekti u HPV-genitalnoj infekciji. Iako još treba sačekati konačne rezultate multicentričnih studija, mislimo da je cijepljenje muškaraca smisleno i opravdano. Primjena vakcine dako ne umanjuje značenje ostalih preventivskih mjera (edukacija, kondom) niti ne znači da treba zanemariti praćenje i dijagnostičku obradu žena i muškaraca s HPV-genitalnom infekcijom.

Osim tzv. profilaktičkih cjepiva, istražuju se i terapijska cje-

piva koja bi se davala osobama koje su već zaražene HPV-om, a služila bi za prevenciju stvaranja karcinoma.

Zaključak

Još ne postoji idealno sredstvo za liječenje HPV-infekcija urogenitalnog trakta. Većina neliječenih genitalnih infekci-

ja spontano regresira, ali je moguće da supklinička i latentna infekcija budu prisutne neograničeno dugo. Za sada nema terapijskog načina liječenja latentnih HPV-infekcija. Od iznimne je važnosti što ranija dijagnoza HPV-genitalnih infekcija u oba partnera kako bi se spriječilo stvaranje prekanceroza i karcinoma urogenitalnog trakta.

Literatura

- PINTO PA, MELLINGER BC. HPV in the male patient. *Urol Clin North Am*, 1999;26:797-807.
- MOSCICKI AB. Human papillomavirus infections. *Adv Pediatr* 1992;39:257-81.
- CHESEBRO MJ, EVERETT WD, LORINCZ A. High-risk human papillomavirus testing of women with cytological low grade intraepithelial lesions. *J Lower Genital Tract Dis* 1997;1:234-9.
- HOWLEY PM, LOWY DR. Papillomaviruses and their replication. U: Knipe DM, Howley PM, ur. *Fields virology*. 4. izdanje Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2001:2197-229.
- HELEY S. Human papillomavirus: beware the infection you can't see. *Aust Fam Physician* 2003;32:311-5.
- GRUSSENDORF-CONEN E.I. Warts and HPV-related squamous cell tumors of the skin. U: *Human papillomavirus infections in dermatovenerology*. Boca Raton, FL. CRC Press Inc, 1997:117-30.
- De VILLIERS EM, NEUMANN C, LE JY, WEIDAUER H, ZUR HAUSEN H. Infection of the oral mucosa with defined types of human papillomaviruses. *Med Microbiol Immunol* 1986;174:287-94.
- De VILLIERS EM. Viruses in cancers of the head and neck. U: Pfaltz CR, Arnold W, Kleinsasser O, ur. *Bearing of Basic Research of Clinical Otorhinology*. Basel: Karger Verlag; 1991;46:116-23.
- FLEMING KA, VENNING V, EVANS M. DNA typing of genital warts and diagnosis of sexual abuse in children. *Lancet* 1987;ii:454.
- SNIJDERS PJF, CROMME FV, SNIJDERS PJ, CROMME FV, VAN DEN BRULE AJ, SCHRIJNEMAKERS HF, SNOW GB, MEIJER CJ, WALBOOMERS JM. Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinoma indicates a possible viral etiology. *Int J Cancer* 1992;51:845-50.
- GEARHART PA, RANDALL TC, BUCKLEY RM. Human papillomavirus. <http://www.emedicine.com/med/topic1037.htm>. Pristupljeno 26.10.2002.
- MAJEWSKI S, JABLONSKA S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:369-85.
- MUÑOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSE S, HERRERO R, CASTELLSAGUE X, SHAH KV, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
- NICOLAU SM, MARTINS NV, FERRAZ PE i sur. Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. *Rev Paul Med* 1997;115:1330-5.
- RAUSCHER M. Risk of cervical cancer associated with 30 HPV types classified. <http://www.oncolink.com/resources/article.cfm?c=3&s=8&ss=23&id=9357&month=02&year=2003>. Pristupljeno 15.12.2003.
- LING MR. Therapy of genital human papillomavirus infections. Part I: indications for and justification of therapy. *Int J Dermatol* 1992;31:682-9.
- FERENCZY A, MITAO M, NAGAI N, SILVERSTEIN SJ, CRUM CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985;313:784-8.
- SYRJANEN K, SYRJANEN S. Historical overview of papillomavirus research: papillomavirus infections in human pathology. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2000.
- OMELJČENKO-PASINI V. *Condylomata acuminata*. U: Kogoj F, ur. *Spolne bolesti*, II. izdanje. Zagreb: JAZU; 1966:323-27.
- CIUFFO G. Innesto positivo con filtrate di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* 1907;48:12.
- ROUS P, KIDD JG. The carcinogenic effect of a virus on tarred skin. *Science* 1936;83:468-9.
- BOSCH FX, MANOS MM, MUÑOZ N i sur. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-801.
- SCHIFFMAN MH, BAUER HM, HOOVER RN. i sur. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-64.
- WIELAND U, PFISTER H. Papillomaviruses in human pathology; epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. U: Gross G, Barrasso R, ur. *Human papillomavirus infection. A Clinical Atlas*. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby; 1997:1-16.

25. SKERLEV M, GRCE M, SIROTKOVIĆ-SKERLEV M, HUSNJAK K, LIPOZENČIĆ J. Human papillomavirus male genital infections: clinical variations and the significance of DNA typing. *Clin Dermatol.* 2002 Mar-Apr;20:173-8.
26. LJUBOJEVIĆ N. Dobročudne promjene vrata maternice. U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*, prvo izdanje. Ciglar S, Suchanek E, ured. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2001, 408-32.
27. LJUBOJEVIĆ N, BABIĆ S. Benigne promjene vrata maternice i preinvazivne promjene anogenitalne regije povezane s infekcijom HPV-om. U: Kurjak A. i sur., 3. izdanje, prvi svezak, Kurjak A, Kupešić S, Djelmiš J, uredn. Znanstvena biblioteka, Tonimir, Varaždinske Toplice; 2003:378-409.
28. SCHOLEFIELD JH, HICKSON WG, SMITH JH, ROGERS K, SHARP F. Anal intraepithelial neoplasia part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992;340.1271-3.
29. SCHWARTZ RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Dermatol* 1995;32:1-21.
30. JABLONSKA S, OBALEK S, ORTH G, BREITBURD F, CROISSANT O. Giant HPV 6 Buschke-Löwenstein tumor with metastases in the abdominal wall. *Ann Dermatol Venereol.* 1988;115:1201-2.
31. GRASSEGGER A, HOPFL R, HUSSL H, WICKE K, FRITSCH P. Buschke-Loewenstein tumour infiltrating pelvic organs. *Br J Dermatol.* 1994;130:221-5.
32. FUKUNAGA M, YOKOI K, MIYAZAWA Y, HARADA T, USHIGOME S. Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy. A case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:501-5.
33. KIRNBAUER R, LENZ P, OKUNMM. Human papillomavirus. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Poglavlje 79: Infection, infestation and bites. Toronto: Mosby, Vol 1, 1. izdanje; 2003, 121-3.
34. MARTINS CJ. HPV-induced anal dysplasia: what do we know and what can we do about it? *Hopkins HIV Rep*; 2001;13:1-7. www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01_3.html.
35. PALEFSKY JM, BARRASSO R. HPV infection and disease in men. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996;23:895-916.
36. HRGOVIĆ Z, SALIHAGIĆ A, KUŠAN M. HPV-infekcije genitalnog sustava: nove spoznaje. *Liječ Vjesn* 1999;121:198-203.
37. LORINCZ AT. Detection of human papillomavirus infection by nucleic acid hybridization. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 1987;14:451-49.
38. KIVIAT NB, KOUTSKY LA. Human papillomavirus. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ured. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press, 1995:1082-9.
39. PAPANICOLAOU GN. New cancer diagnosis. U: Proceedings 3rd race betterment conference. Battle Creek, Michigan, Race betterment foundation; 1928:528.
40. PAPANICOLAOU GN, TRAUT HF. Demonstration of malignant cells in vaginal smears and its relation to diagnosis of carcinoma of uterus. *N Y State J Med* 1943;43:767-8.
41. AUDY-JURKOVIĆ S, OVANIN-RAKIĆ A, PAJTLER M. Cito-loška klasifikacija intraepitelnih lezija vrata maternice. U: Grubišić G, Ljubojević N, ur. *Značenje kolposkopije u ranoj dijagnostici i prevenciji neoplastičkih promjena vrata maternice i donjega genitalnog trakta*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2004:33-53.
42. POLJAK M, AVŠIČ-ŽUPANC T, SEME K. Verižna reakcija s polimerazo – nova raziskovalna in diagnostična metoda v virologiji. *Med Razgl* 1994;33:379-400.
43. LAURENT R. Genital papillomavirus infections. *Rev Prat* 1996 15;46:1961-8.
44. LING MR. Therapy of genital human papillomavirus infections. Part II: methods of treatment. *Int J Dermatol* 1992;31:769-76.
45. GUNTER J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S3-11.
46. TYRING S. Immune-response modifiers: a new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Therap Res* 2000;61:584-596.
47. STRAUSS MJ, KHANNA V, KOENIG JD i sur. The cost of treating genital warts. *Int J Dermatol* 1996;35:340-8.
48. MAHONY CO, LAW C, GOLLNICK HPM, MARINI M. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favorably by patients. *Int J STD* 2001;12:565-70.
49. LJUBOJEVIĆ N, BABIĆ S, AUDY-JURKOVIĆ S i sur. Loop excision of the transformation zone (LETZ) as an outpatient method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia: our experience. *Coll Antropol* 1998;22:533-43.
50. ROWEN D, LACEY C. Toward a human papillomavirus vaccine. *Dermatol Clin* 1998;16:835-8.
51. FIFE KH. Human papillomavirus vaccine development. *Australas J Dermatol* 1998;39:(Suppl 1):S8-10.
52. HUGHES JP, GARNETT GP, KOUTSKY L. The theoretical population-level of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002;13:622-4.
53. MUÑOZ N, BOSCH FX, CASTELLSAGUE X i sur. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
54. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cervical cancer physician data query (PDQ®): prevention (health professional version) (online) <http://cancer.gov/> (accessed 2006 September 5).
55. GARDASIL PACKAGE INSERT. Released June 2006. <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.htm>. (Accessed 2006 September 5).

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address*Dr. sc. Suzana Ljubojević, dr. med.**Klinika za kožne i spolne bolesti**Kliničkog bolničkog centra Zagreb i**Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Šalata 4**E-mail: suzana.ljubojevic@zg.t-com.hr***Primljeno / Received***30. 12. 2007.**December 30, 2007***Prihvaćeno / Accepted***29. 1. 2008.**January 29, 2008*

Zenafluk®

**NOVI flukonazol
u Hrvatskoj**



Gljivične
infekcije

 **PLIVA**
Članica Barr grupe

PLIVA  antibiotici