

# OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

*Marjetka Uršič-Vrščaj*

## UVOD

Povezava med rakom materničnega vratu in spolno aktivnostjo je znana več kot 150 let. Rak materničnega vratu je, tako kot spolno prenosljive okužbe, pogostejši pri ženskah s številnimi spolnimi partnerji in pri ženskah, katerih spolni partnerji imajo spolne odnose s številnimi drugimi ženskami. Raka materničnega vratu ni pri ženskah, ki niso nikoli imele spolnih odnosov. Prvi je to trditev leta 1942 zapisal italijanski zdravnik dr. Domenik Rigoni-Stern, ki je napravil je epidemiološko analizo podatkov o bolnicah, ki so zaradi raka materničnega vratu umrle v Veroni v letih med 1760 do 1839. Ugotovil je, da so zaradi raka materničnega vratu pogostejše zbolevala ženske, ki so bile poročene, vdove ali so bile prostitutke. Redko se je rak materničnega vratu pojavil pri ženskah, ki še nikoli niso imele spolnih odnosov, in pri nunah. Domneval je, da je nastanek raka materničnega vratu povezan s spolnimi odnosi (1). Kljub razvoju bakterijologije v drugi polovici 19. stoletja in raziskavam, usmerjenim v iskanje povzročitelja spolno prenosljivih bolezni, ki bi povzročal tudi raka materničnega vratu, pomembnejših izsledkov dolgo ni bilo. Po 60. letu prejšnjega stoletja so postali virusi osrednje raziskovalno področje, najprej virus herpes simplex tip 2, nato – v zgodnjih 70. letih – tudi humani papilomski virusi (HPV) (1).

Čeprav so HPV ključni dejavnik pri nastanku raka materničnega vratu, pa vpliv nekaterih ostalih spolno prenosljivih bolezni kot sodejavnikov ni povsem razjasnjen, ker so subklinične spolno prenosljive okužbe pogoste (to lahko povzroči napake v presoji, predvsem podcenjenost), ker se mnoge pojavljajo hkrati, ker je latentne doba med okužbo in boleznijo lahko različno dolga (to moti ugotavljanje vzročne povezave) (2).

## VIRSNE OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

### Humani papilomski virusi

Raziskave v zadnjih 35 letih so ugotovile, da so hudo ogrožajoči HPV ključni, pa čeprav nezadostni dejavnik za nastanek raka materničnega vratu. Ali povedano drugače: brez okužbe s hudo ogrožajočimi HPV se rak materničnega vratu ne razvije. Rak materničnega vratu je v svetovnem merilu še

vedno drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zaradi njega vsako leto na svetu zbolijo približno 500.000 žensk, polovica jih umre (1). Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenesene okužbe.

HPV uvrščamo v družino papilomaviride. Papilomavirusi so povzročitelji okužb pri različnih živalskih vrstah in so specifični za določeno vrsto. Papilomaviruse, ki okužijo človeka, imenujemo humane papilomske viruse ali na kratko HPV. Znanih je več kot 100 genotipov HPV, več kot 40 jih lahko okuži epitelijske in mukozne površine anogenitalnega predela. Glede na sposobnost karcinogeneze jih razvrščamo v dve osnovni skupini: malo ogrožajoče genotipe HPV (npr. HPV 6 in HPV 11) in hudo ogrožajoče genotipe HPV (npr. HPV 16 in HPV 18) (3, 4). HPV 6 in HPV 11 povzročata več kot 90 % primerov genitalnih bradavic ali kondilomov pa tudi nastanek manj ogrožajočih sprememb materničnega vratu, zunanjšega spolovila in nekaterih ostalih benignih bolezni. Hudo ogrožajoči HPV povzročajo nastanek hudo ogrožajočih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu pa tudi nastanek nekaterih ostalih genitalnih in negenitalnih rakov. V celoti HPV povzročijo 5,2 % vseh rakov pri človeku (5). Najpogostejši povzročitelji raka materničnega vratu so: HPV 16, HPV 18, HPV 31 in HPV 45. Okužba s HPV je pri večini okuženih prehodna in ne povzroča znamenj bolezni: 70 % okužb s HPV izzzveni že po enem letu, 90 % po dveh letih. Pri ostalih okuženih s HPV, pri katerih do izzzvenjenja okužbe ne pride, se razvije t.i. perzistentna okužba. Perzistentna okužba s hudo ogrožajočimi HPV lahko prek blagih, zmernih in hudih predrakavih sprememb materničnega vratu, ki jih ne odkrijemo in ne zdravimo, po 12 do 15 letih lahko privede do nastanka raka materničnega vratu. Zakaj pri nekaterih okužbe s HPV izzzvenijo, zakaj se pri drugih razvije perzistentna okužba in pri tretjih že po 2, 3 letih nastanejo hujše predrakave spremembe materničnega vratu, ne vemo zanesljivo. Domnevajo, da je za razvoj perzistentne okužbe s hudo ogrožajočimi HPV in nadaljnje napredovanje predrakavih sprememb ključnega pomena delovanje nekaterih sodejavnikov. Najpomembnejše sodejavnike, povezane z nastankom perzistentne okužbe s hudo ogrožajočimi HPV, razdelimo v tri skupine:

- a) Dejavniki, povezani s HPV, so: vrsta genotipa HPV, podtipske različice določenega genotipa HPV, breme okužbe (*viral load*), sočasna okuženost z ostalimi genotipi hudo ogrožajočih HPV.
- b) Dejavniki, povezani z zunanjim okoljem, ali zunanji sodejavniki so: eksogeni hormoni (uporaba peroralnih kontraceptivov pet let in več), pomanjkanje nekaterih vitaminov, kajenje, večje število porodov (pet ali več) in sočasna okužba z nekaterimi povzročitelji spolno prenosljivih okužb, kot sta herpes simpleks tip 2 in okužba s klamidijo trahomatis.

- c) Notranji dejavniki so: endogeni hormoni, genetski dejavniki in ostali dejavniki, ki vplivajo na imunski odziv organizma (6).

### **$\alpha$ -herpesvirusi**

Herpes simpleks virus tipa 2 (HSV-2) je najpogostejši povzročitelj genitalnega herpesa. Pred odkritjem HPV v zgodnjih 70. letih prejšnjega stoletja so domnevali, da je HSV-2 najverjetnejši povzročitelj raka materničnega vratu. Pred odkritjem hudo ogrožajočih HPV so ga številne raziskave obravnavale kot takega. Pri bolnicah z rakom materničnega vratu res pogosto odkrijemo protitelesa proti HSV-2, vendar izsledki raziskav o HSV-2 niso bili enotni. Zato so iskali – in v HPV – našli drugega virusnega povzročitelja. Medsebojni vpliv HSV in HPV 16/18 na nastanek raka materničnega vratu je dejansko možen, in to prek skupnega delovanja na gene, ki nadzorujejo delitev celice (npr. p53). Zaradi okvarjenih genov, ki nadzorujejo delitev celice in ob večji napaki povzročijo njeno smrt, se napake v genskem zapisu celice verjetno kopičijo in v določenem trenutku povzročijo nenadzorovano delitev celice ter s tem nastanek raka. Druga možna razlaga skupnega delovanja je, da okužba s HSV povzroči razjede, ki olajšajo vdor HPV do bazalnih celic materničnega vratu. Poleg tega HSV morda zavira celični imunski odziv, omogoča hitrejše razmnoževanje HPV in njegovo vgraditev v celični genom (5).

### **$\beta$ -herpesvirusi**

V skupino  $\beta$ -herpesvirusov prištevamo citomegalovirus, humani herpesvirus-6 in humani herpesvirus-7.  $\beta$ -herpesvirusi so razširjeni po vsem svetu, ne glede na socialno ali ekonomsko stanje človeka. Humani herpesvirus-6 je bil odkrit leta 1986 in povzroča rozeolo pri otrocih. Domnevno bi lahko bil tudi povzročitelj multiple skleroze. Humani herpesvirus-7 prav tako povzroča rozeolo pri otrocih, vendar v blažji obliki. Čeprav so citomegalovirus, humani herpesvirus-6 in humani herpesvirus-7 tudi na materničnem vratu, pa zanesljivih podatkov, da bi sodelovali pri karcinogenezi raka materničnega vratu, ni.

### **$\gamma$ -herpesvirusi**

Humani herpesvirus-8 ali herpesvirus povezan z nastankom Kaposijevega sarkoma je bil prvič opisan leta 1994. Čeprav so ga kot domnevnega povzročitelja povezovali s številnimi raki, pa pri nastanku predrakavih sprememb in raka materničnega vratu najverjetneje nima pomembnejšega vpliva.

## **Virus Epstein-Barr**

Virus Epstein-Barr je bil prvi virus, ki so ga odkrili v malignem tkivu oseb z Burkittovim limfomom. S tem virusom naj bi bilo okuženih več kot 90 % svetovnega prebivalstva. Največkrat ne povzroča simptomov in okuženi ostanejo nosilci virusa vse življenje. V posebnih okoliščinah pa virus Epstein-Barr povzroči nastanek številnih bolezni, med malignomi predvsem Hodgkinov limfom, Burkittov limfom in – pri ljudeh z okvarjenim imunskim sistemom – limfome, morda pa tudi raka žrela in želodca. Čeprav so delovanje tega virusa povezovali tudi z rakom materničnega vratu, pa doslej povezava ni bila serološko potrjena, in čeprav se ti virusi morda tudi prenašajo s spolnimi odnosi, zaenkrat še ni prepričljivih podatkov, da bi sodelovali v karcinogenezi raka materničnega vratu, bodisi samostojno ali v povezavi s HPV. Možen način delovanja naj bi bil supresija lokalnega imunskega odziva na materničnem vratu žensk, okuženih s HPV.

## **Virus humane imunske pomanjkljivosti**

Nedvomno so okužbe s HPV in cervikointraepitelijske spremembe (CIN) pogoste pri osebah, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). V metaanalizi 5 raziskav je bilo ugotovljeno, da je grožnja sprememb CIN pri ženskah s HIV kar 4-krat večja (7). Morda zato, ker HIV slabi lokalno odpornost in omogoči nastanek perzistentne okužbe s HPV, morda pa zato, ker HIV večja karcinogenetsko delovanje HPV, predvsem prek E6 in E7. Ker se obe možnosti ne izključujeta, je celo zelo verjetno, da sta oba mehanizma aktivna hkrati. Z ginekološkega vidika je okužba s HIV zelo pomembna, saj zahteva posebno intenzivno odkrivanje morebitnih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. In obratno, pri hitro napredujočih CIN je vedno treba izključiti morebitno okužbo s HIV.

## **BAKTERIJSKE OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU**

### **Klamidija trahomatis**

Okužba s klamidijo trahomatis je v razvitem svetu najpogostejša spolno prenosljiva bakterijska okužba, ki povzroča genitalne bolezni in bolezni oči. Okuženih naj bi bilo 3–5 % mladih, v nekaterih skupinah tudi do 10 %. Okužba s klamidijo je pogostejša pri mlajših od 25 let, pri pogostem menjavanju spolnih partnerjev v krajšem časovnem obdobju, pri osebah, ki ne uporabljajo kondomov, ob uporabi peroralnih kontraceptivov in pri ženskah po umetnih splavih. Prvi izsledki raziskav o povezavi med okužbo s klami-

dijo trahomatis in rakom so bili objavljeni že pred skoraj 30 leti. Ključna pomanjkljivost takratnih raziskav je bila umanjkanje podatkov glede HPV in majhno število vključenih primerov (8). Serološke raziskave so kazale, da je morda okužba s klamidijo neodvisni dejavnik za nastanek raka materničnega vratu (9). Koskela in sodelavci so ugotovili, da protitelesa proti klamidiji, dokazana v serumu žensk, samostojno kažejo na zvečano nevarnost nastanka skvamoznega raka materničnega vratu (OR 2,2; 95 % CI 1,3–3,5). Ugotovili so tudi, da protitelesa proti klamidiji v serumu ne kažejo na zvečano nevarnost za nastanek adenokarcinoma materničnega vratu, da je višja raven protiteles povezana z metastatsko boleznijo in da se nevarnost s časom veča. Izsledki so presenetljivi, saj so prav žlezne celice endocerviksa ciljne celice pri okužbi s klamidijo. Ali so metaplastične celice tudi dojemljive za okužbo s klamidijo, ostaja odprto vprašanje, prav tako pa tudi, kako klamidije olajšajo okužbo s hudo ogrožajočimi HPV (10). Antilla s sodelavci je objavil podatke primerjalne raziskave, v katero je bilo vključenih 530.000 žensk iz Finske, Norveške in Švedske. Ugotovitve kažejo, da je eden od serotipov klamidije (serotip G) povezan z največjo ogroženostjo s skvamoznim rakom materničnega vratu (OR 2,7; 95 % CI 1,6–27,0). Druga dva serotipa – I in D – sta povezana z manjšo grožnjo raka. Zanimiva je bila tudi ugotovitev, da se grožnja raka značilno zveča, če je v okužbi hkrati več serotipov (11). Znani so tudi izsledki raziskav *in vitro*, namreč da genetske okvare in neoplastične spremembe povzročajo dušikov oksid in umanjkanje regulatornih mehanizmov, ki povzročajo smrt celic ali apoptozo – domnevno zaradi blokade mitohondrijskega citokroma c (12).

Povezava med okužbo s klamidijo trahomatis in HSV 2 v preteklosti ter rakom materničnega vratu je bila potrjena z izsledki obsežne multicentrične raziskave Mednarodnega inštituta za raziskavo raka (IARC), ki je bila objavljena leta 2004 (13). Ugotovila je, da je nevarnost raka materničnega vratu kar dvakrat večja, če so navzoča protitelesa proti klamidiji trahomatis (OR 2,1; 95 % CI 1,1–4,9) ali protitelesa proti HSV 2 (OR 2,19; 95 % CI 1,41–3,40). Okužba s klamidijo morda povzroči nastanek mikroabrazij sluznice materničnega vratu in olajša vdor HPV v bazalne celice materničnega vratu. Menijo, da kronična okužba s klamidijo pospeši nastanek perzistentne okužbe s HPV, ki nastane zaradi delovanja prostih radikalov in zmanjšane lokalne imunosti. Kronična okužba s klamidijo zveča humoralni imunski odziv (celice T tip 2) in zavira celični imunski odziv (celice T tip 1). Prav T-celice tipa 1 so ključnega pomena pri lokalnem imunskem odzivu na okužbo s HPV (14, 15).

## DRUGI POVZROČITELJI OKUŽB

Drugi povzročitelji okužb v nožnici so *Ureaplasma urealiticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae* idr.

Kakšna je zveza okužb nožnice s temi mikroorganizmi in rakom materničnega vratu, še ni enotnih ugotovitev. Morda pospešujejo okužbo s HPV, ni pa ni tehtnejših odgovorov na vprašanje, kakšna je njihova vloga pri nastanku perzistentnosti okužbe s HPV.

## ZAKLJUČEK

Po desetletjih iskanja povzročitelja raka materničnega vratu je bilo s številnimi eksperimentalnimi, epidemiološkimi in kliničnimi raziskavi potrjeno, da je ključni dejavnik za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu prav okužba s hudo ogrožajočimi HPV. Pričakujemo, da bo novo cepljenje proti HPV in še naprej dobro organizirano ter izvedeno presejanje za raka materničnega vratu zmanjšalo število bolnic z rakom materničnega vratu na najmanjše možno število.

Številni anamnestični in vsakodnevni klinični podatki kažejo, da so vaginalne okužbe pri ženskah s predrakavimi spremembami ali rakom materničnega vratu pogoste. Način spolnega življenja, zgodnji spolni odnosi, številni spolni partnerji, nezaščiteni spolni odnosi pogojujejo širjenje ostalih spolno prenosljivih bolezni in so hkrati dejavniki tveganja za okužbo s HPV. Doslej je bilo ugotovljeno, da sta najverjetneje le bakterijska okužba s klamidijo trahomatis in virusna okužba s HSV 2 tista, ki sta statistično značilno povezana z okužbo s HPV in neoplastičnimi spremembami materničnega vratu.

Čeprav uporaba kondoma ne more v celoti preprečiti prenosa okužbe s HPV, pa je redna in pravilna uporaba kondoma zelo pomembna ne le zaradi zmanjševanja okužb z ostalimi spolno prenosljivimi okužbami, pač pa tudi zaradi zmanjševanja nekaterih spolno prenosljivih organizmov, ki lahko pospešijo okužitev s HPV, razvoj perzistentnosti okužbe s HPV in celo zvečajo njihovo sposobnost karcinogenetskega delovanja.

## PRIPOROČENA DELA

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260-265.
2. Al-Daraji WI, Smith JHF. Infection and cervical Neoplasia: Facts and Fiction. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 48-64.

3. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
4. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: Suppl 3: S11-25.
5. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology* 2007; S2-S5.
6. Simonetti AC, de Lima melo JH, de Souza PRE, Brineska D, de Lima Filho JL. Immunological host profile for HPV and Chlamidia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes and Infection* 2009; 11: 435-442.
7. Smith JR, Kitchen VS, Botsherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalenvce of cervical neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 149-153.
8. Kalimo K, terho P., Honkonen E, Gronroos M, Halonen P. Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus IgA antibodies in cervical secretions of patients with cervical atypia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 114: 1130-1134.
9. Bjorge T, Gunbjorud AB, Haugen OA, Skare GB, trope C, Thoresen SO. Mass screening for cervical cancer in Norwax: evaluation of the pilot project, *Cancer causes Control* 1995; 6: 477-484.
10. Koskela P, Antilla T, Bjorge T, Brunscig A, Dillner J, Hakama M. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85: 35-39.
11. Antilla T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikahelmo I et al. Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285: 47-51.
12. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285: 1703-1704.
13. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J. et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111 (3): 431-439.
14. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 16.
15. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers* 2007; 233: 213-227.