

RAK MATERNIČNEGA VRATU IN NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Marjetka Uršič-Vrščaj

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je v večini evropskih držav še vedno problem, ki ni rešen tako, kot bi ga bilo mogoče rešiti glede na njegov počasen in postopen razvoj ter uspešne metode odkrivanja. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2002 v naši državi za RMV zbolelo 187 žensk, najpogosteje med 35. in 45. letom (1). Ukrepi za zmanjševanje zbolevanja in umrljivosti za RMV so mogoči na treh področjih: v primarni preventivi z odkrivanjem in s preprečevanjem izpostavljenosti nevarnostnim dejavnikom, na področju sekundarne preventive s presejanjem (test PAP) in z zgodnjim odkrivanjem ter zdravljenjem predrakave bolezni, v terciarni preventivi pa s čim uspešnejšim zdravljenjem invazivnega RMV. Presejanje žensk s testom PAP je še vedno najuspešnejši in obenem najstarejši način zgodnjega odkrivanja RMV. Pasivno presejanje smo v Sloveniji začeli med prvimi državami na svetu, v zgodnjih petdesetih letih. Državni program organiziranega presejanja, imenovan ZORA, poteka v Sloveniji od leta 2002 (2). Noben program presejanja pa ne more biti učinkovit, če ženske ne prihajajo na ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov. Po podatkih, zbranih na ginekološko-onkoloških konzilijih v Sloveniji, ugotavljamo, da je delež žensk, ki v zadnjih treh letih pred ugotovitvijo bolezni niso bile na ginekološkem pregledu, še vedno prevelik (3).

V večini primerov se RMV razvije v invazivnega raka v več letih iz poprejšnjih blagih predrakavih in hujših predrakavih sprememb. Neupoštevanje priporočil o nujnosti rednih ginekoloških pregledov in odvzemov brisov materničnega vratu (test PAP) je zagotovo najpomembnejši dejavnik tveganja za RMV, ker onemogoča preventivno delovanje, s katerim lahko najučinkoviteje vplivamo na RMV. Prav tako pomemben dejavnik tveganja za RMV je neustrezno ukrepanje v primeru patološkega izvida testa PAP (zmerna ali celo huda diaskarioza), bodisi da gre za nesodelovanje bolnice ali pa za neupoštevanje strokovnih priporočil.

Poleg ključnega dejavnika za nastanek predrakavih sprememb in RMV, okužbe s humanim papilomskim virusom (HPV), je znanih nekaj drugih sodejavnikov, ki prav tako večajo ogroženost z RMV. Izpostavljenost večjemu številu nevarnostnih dejavnikov pomeni večjo verjetnost za vznik predrakavih sprememb in invazivnega RMV in obratno. Ozaveščanje žensk o tistih dejavnikih, ki jih je mogoče preprečiti (to pa so dejavniki tveganja, npr. kajenje, spolno vedenje, ki povečuje okužbo s HPV), je zelo pomembno.

Dobro pa je poznati tudi tiste nevarnostne dejavnike, na katere sicer ne moremo vplivati (npr. starost, družinska obremenjenost), saj podatki o njih lahko toliko bolj prepričajo ženske o nujnosti rednih ginekoloških pregledov in odvzemov brisov materničnega vratu.

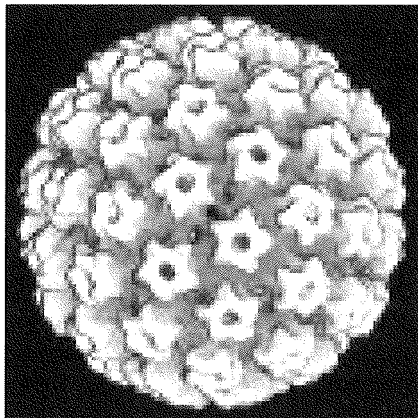
NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Okužbe s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi

Hudo ogrožajoči humani papilomski virusi (*high risk HPV*). Najpomembnejši dejavnik za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in invazivnega RMV je okužba s t.i. hudo ogrožajočimi ali onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (slika 1) (4). Hudo ogrožajoči HPV (hoHPV) menda povzročijo več kot 95 % RMV (4). Z analizo podatkov 11 raziskav, ki so potekale v 9 državah in zajele 1.918 žensk, so pri 95 % bolnic z RMV ugotovili osem najpogostejših tipov hoHPV – 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 in 58 (5). Najpomembnejša sta hoHPV16 in 18, saj so ju našli kar pri približno 70 % bolnic z RMV (hoHPV16 v 50–60 % in HPV18 v 10–12 %) (6). Ostali pogostejši hoHPV so še tipi 45, 31, 33, 52, 35, 39, 51, 56, 58, 63, 73 in 82. Tipa hoHPV16 in 18 sta najpogostejša, pogostost drugih pa je različna tako med posameznimi celinami kot tudi državami. Zaradi karcinogenega delovanja hoHPV nastane tudi približno 40–50 % rakov ženskega zunanega spolovila, pa tudi 25 % rakov penisa in več kot 80 % rakov perianalnega področja (6). Poleg hoHPV so za ginekologe in dermatologe pomembni tudi drugi, t.i. genitalni HPV, ki ne delujejo karcinogeno, povzročajo pa neprijetne genitalne bradavice ali kondilome, tako pri ženskah kot pri moških. Najpogostejša predstavnika sta HPV6 in HPV11.

Prenos HPV poteka s kože na kožo in najpogosteje prav pri spolnih odnosih (heteroseksualnih, homoseksualnih, vaginalnih, analnih ali oralnih), zato so okužbe s HPV najpogostejše spolno prenesene bolezni. Ker kondomi ne zaščitijo celotnega genitalnega področja, ne zagotavljajo popolne zaščite pred okužbo s HPV, zagotovo pa so zanesljiva zaščita pred tistimi spolnimi boleznimi, ki se prenašajo s telesnimi tekočinami. Velika večina žensk, okuženih s hoHPV, nikoli ne zboli za RMV, saj okužba zaradi učinkovite obrambne reakcije organizme izzveni že po 8–12 mesecih. Vendar pa se pri približno 10 % žensk razvije kronična perzistentna okužba; če gre za okužbo s hoHPV, lahko tudi po mnogih letih nastanejo predrakave spremembe in nato invazivni RMV. Redni odvzemi brisov materničnega vratu so pomembni prav zato, ker lahko odkrijejo patološke spremembe materničnega vratu; ko jih odkrijejo, pa je treba z dodatnimi diagnostičnimi ukrepi ugotoviti, kako resne so.

Ključna stopnja pri karcinogenem delovanju hoHPV je vgraditev virusne DNA v celično DNA in vpliv na delitvene in ostale nadzorne mehanizme celic materničnega vratu. Relativno tveganje za RMV, izračunano ob ugotovljenih onkogenih HPV, je najpogosteje 50–100, za nastanek hude predrakave spremembe (CIN 3) pa 300 (6).



Slika 1. Humani papilomski virus (HPV).

Dejavniki, ki večajo verjetnost okužbe s hoHPV. Nekateri dejavniki, kot sta zgodnja mladost pri prvem spolnem odnosu in večje število spolnih partnerjev, večajo tveganje za okužbo s HPV, s tem pa tudi za nastanek RMV (6). Pri deklicah, ki začnejo spolno občevati mlade, stare manj kot 15 let ali kmalu (eno leto) po prvi menstruaciji, so celice materničnega vratu menda bolj ranljive oz. manj odporne za okužbo s HPV. Večje število spolnih partnerjev (po nekaterih raziskavah 7 ali več) pa pomembno večja tveganje, saj je okuženost s HPV pri moških približno enkrat večja kot pri ženskah.

Sodejavniki tveganja za RMV. Večje število porodov, peroralni kontraceptivi in kajenje menda večajo karcinogeno delovanje hoHPV in zato delujejo kot sodejavniki, na splošno kot promotor razvoja okužbe v neoplazijo materničnega vratu, in zvečajo ogroženost za približno 3-krat (2–6 krat) (6).

Večje število porodov. Analiza podatkov osmih raziskav pri ženskah z invazivnim RMV in kontrolnimi skupinami in dveh raziskav pri ženskah s karcinomom materničnega vratu *in situ* kaže, da so ženske, ki so rodile tri- ali štirikrat, z RMV 2,6-krat bolj ogrožene kot tiste, ki niso nikoli rodile; tiste, ki so rodile sedem- in večkrat, pa so kar 3,8-krat bolj ogrožene (7). Verjetnost RMV je pri sedem- ali večrodkah še dvakrat večja kot pri ženskah, ki so rodile le enkrat ali dvakrat. Na povezavo med številom porodov in verjetnostjo RMV kažejo tudi izsledki nekaterih drugih raziskav

(8, 9). Fiziološka povezava med nastankom RMV in številnejšimi porodi ni prepoznana; morda imajo pomembno vlogo med nosečnostjo zvišane ravni spolnih hormonov, še verjetneje pa poškodbe celic materničnega vratu ob porodih, ki lahko olajšajo okužbo s HPV.

Peroralni kontraceptivi. Po izsledkih nekaterih raziskav dolgoletna raba peroralnih kontraceptivov (5 let in več) zveča ogroženost z RMV. Analiza podatkov desetih raziskav pri bolnicah z invazivnim karcinomom materničnega vratu, s karcinomom materničnega vratu *in situ* ter kontrolnimi skupinami, ki jo je opravila Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC), kaže pri ženskah, okuženih s HPV, 4–5-krat večjo verjetnost nastanka RMV *in situ* in invazivnega RMV (10). Ker iz pridobljenih podatkov ni mogoče povsem izključiti vpliva spolnega vedenja in uspešnejšega presejanja pri bolnicah, jemalkah peroralnih kontraceptivov, bodo za verodostojnejši odgovor na to vprašanje potrebne dodatne raziskave, predvsem v različnih populacijah žensk (11). Čeprav podatki kažejo, da se tveganje za vznik RMV ob dolgoletni rabi peroralnih kontraceptivov veča, pa ostajajo priporočila glede njihove rabe enaka. Zmanjševanje števila porodov (tudi kot pomembnega dejavnika tveganja za RMV in maternalne umrljivosti) in uspešnejše preprečevanje RMV s presejanjem, sta za množico žensk zagotovo korist, ki prevlada nad nekoliko večjim tveganjem za RMV ob dolgoletni uporabi peroralnih kontraceptivov (12).

Kajenje. Kajenje je kot sodejavnika tveganja za RMV že več kot dvajset let predmet številnih raziskav (13, 14). Glede na izsledke pregledne raziskave, ki jo je napravil IARC in je vključevala 8 kohortnih in 44 raziskav primerov s kontrolnimi skupinami ter je bila objavljena leta 1998, je tveganje za RMV pri kadilkah statistično značilno dvakrat večje kot pri nekadilkah. Večje tveganje se je pokazalo pri ženskah s hudimi predrakavimi spremembami materničnega vratu. V številnih raziskavah, vključenih v pregledno raziskavo IARC, se je pokazalo tudi statistično značilno zvečanje tveganja z intenzivnejšim kajenjem, kar je za dokaz o vzročni povezanosti ključnega pomena (14). Substance, ki jih vsebuje tobačni dim, so odkrili v cervikalni sluzi. Domnevajo, da prav te snovi okvarjajo DNA v cervikalnih celicah ali da delujejo imunosupresivno in tako pripomorejo k nastanku RMV (11).

Drugi nevarnostni dejavniki

Virus HIV. Ženske, okužene s HIV, so pogosteje okužene tudi s HPV in pogosteje ter tudi hitreje zbolijo za predrakavimi spremembami in invazivnim RMV kot ženske, pri katerih okužbe s HIV ni. Pogostejše okužbe s HPV, hitrejše karcinogeno delovanje hoHPV pa tudi hitrejši prehod predrakavih sprememb v invazivni RMV so verjetno posledica zmanjšane odpornosti in oslabeledosti imunskega sistema, ki ju povzroča

okužba s HIV. Ogroženost doslej še ni bila točneje opredeljena (15, 16). Zaradi oslabelosti imunskega sistema je menda nevarnost RMV večja tudi pri bolnicah, ki dobivajo imunosupresivna zdravila.

Druge spolno prenesene bolezni. Ženske, ki so dokazano okužene s HPV in imajo hkrati še kako drugo pogostejšo spolno preneseno bolezen, kot sta okužba s klamidijo trahoma ali virusom herpesa simpleksa 2, pogosteje zbole vajo za predrakavimi spremembami in invazivnim RMV kot ženske, ki nimajo drugih spolno prenesenih bolezni. Izsledki analize sedmih raziskav kažejo (po izključitvi drugih dejavnikov tveganja), da je grožnja rakavih sprememb in invazivnega RMV pri ženskah, okuženih z virusom herpes simpleks 2, trikrat večja kot pri ženskah brez okužbe s tem virusom (17). Okužbe s klamidijo so pogoste, zato sodobno zdravljenje tovrstnih okužb pripomore tudi k zmanjševanju pomembnega sodejavnika za nastanek RMV.

Slabo družbenoekonomsko stanje je znan nevarnostni dejavnik za mnoge bolezni, vključno za RMV (18). Ženske v slabem družbenoekonomskem položaju imajo pogosteje kakovostno manj primerno prehrano in na splošno živijo manj zdravo oz. za svoje zdravje pomembno manj skrbijo oz. storijo. Manj jih sodeluje tudi v presejanju za RMV, vendar se še tiste, ki pridejo na prvi pregled, neredneje odzivajo na vabila na nadaljnji ginekološki pregled in zdravljenje, ki bi bila potrebna zaradi patološkega izvida testa PAP. Pogosto preverjana domneva, da je pomanjkljiva osebna higiena tudi eden od dejavnikov tveganja za RMV, pa še ni nedvoumno potrjena (18).

Starost. Nevarnost RMV se večja po 25. letu, pri mlajših pa je RMV redka bolezen. Največ žensk zboli za RMV med 35. in 45. letom starosti, vrh pojavljanja predrakavih sprememb materničnega vratu pa je približno 5–10 let prej. Tudi umrljivost za RMV narašča s starostjo (11).

Dietilstilbestrol (DES) je hormonsko zdravilo, ki so ga ginekologi med letoma 1940 in 1971 predpisovali predvsem nosečnicam, za katere so domnevali, da jim grozi spontani splav. DES naj bi pri eni od 1.000 žensk, katerih matere so dobivale DES (predvsem v prvih 16 tednih nosečnosti), povzročil nastanek svetloceličnega adenokarcinoma nožnice ali materničnega vratu. Ali povedano drugače: 99,9 % hčera mater, ki so dobivale DES, ne bo nikoli dobilo svetloceličnega adenokarcinoma nožnice (ki je pogostejši) oz. materničnega vratu (ki je redkejši). Povprečna starost zbolelih za svetloceličnim adenokarcinomom nožnice oz. materničnega vratu, povezanih z DES, je 19. let. Glede na starost ogrožene skupine žensk (danes so stare 30–60 let), opažajo upad zbole vanja, čeprav trajanje ogroženosti ni znano oz. tudi po več desetletjih ni izključeno. Nekatere

raziskave kažejo tudi večjo ogroženost s ploščatoceličnim RMV oz. njegovimi predstopnjami (6).

Družinska obremenjenost z RMV. Nekatere najnovejše raziskave kažejo, da je zbolevanje za RMV večje pri tistih ženskah, katerih ožje sorodnice so tudi imele RMV. Domnevajo, da je vzrok lahko zmanjšana odpornost na okužbo s HPV oz. pomanjkljiva imunska reakcija (6).

ZAKLJUČEK

Cepivo proti hoHPV, ki bi spodbujalo tvorbo specifičnih protiteles in bi ga dajali profilaktično, bi bilo najučinkovitejše sredstvo za zmanjšanje zbolevanja za RMV. Izsledki prospektivne randomizirane raziskave profilaktičnega cepljenja s cepivom proti HPV16 in 18, ki so jo opravili v Severni Ameriki, Kanadi in Braziliji in v katero je bilo vključenih 1.113 HPV negativnih žensk, starih od 15 do 25 let, so obetavni, tako da lahko v Evropi pričakujemo začetek profilaktičnega cepljenja proti HPV16 in 18 že ob koncu prihodnjega leta. V povprečnem opazovalnem obdobju 27 mesecev je cepivo pri 91 % žensk uspešno preprečevalo akutne okužbe z virusoma HPV16 in 18, 100-odstotno pa je bilo uspešno proti perzistentni okužbi: citološki bris materničnega vratu je bil normalen pri 93 % žensk, cervikointraepitelijskih (CIN) ali predrakavih sprememb pa ni bilo pri nobeni cepljeni ženski (19). Raziskovali so tudi uspešnost cepiva proti malo ogrožajočima tipoma HPV6 in 11; tudi izsledki te raziskave so spodbudni.

Čeprav je s HPV 16 in 18 menda povezanih le 70 % RMV, pa vendarle to pomeni, da kar v dveh tretjinah vseh primerov RMV. Zmanjšanje incidence RMV kot znak učinkovitosti profilaktičnega cepljenja je mogoče pričakovati 10 let po njegovi uvedbi, morebitni dolgoročnejši vpliv na presejanje za RMV pa bo mogoče oceniti šele po 40 do 50 letih. Za sedaj je bistveno, da kljub začetku cepljenja ohranimo dobro utečeni sistem organiziranega presejanja s testom PAP. Prehitro popuščanje pri presejanju za RMV bi lahko imelo neslutene negativne posledice. To pa je tudi ključno sporočilo, ki ga moramo v pogovorih o HPV in cepljenju proti njemu razumljivo in vedno znova ponavljati tako strokovni kot laični javnosti.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut, Ljubljana, 2005.
2. Poročilo o poteku državnega programa ZORA v letih 2003 in 2004, Onkološki inštitut, Ljubljana, 2004.
3. Uršič Vrščaj M in sod. Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede – analiza podatkov zbranih v Sloveniji v letu 2003. Onkologija 2004; VIII/2; 54–59.

4. Wallboomers JM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–9.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjoze S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEMS* 2003; 348(6): 518–27.
6. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer. Burden and assesment of causality. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2003; 31: 3–13.
7. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093–101.
8. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *A J Epidemiol* 1989; 130: 486–96.
9. Thomas DB, Qin Q, Kuypers J et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 732–9.
10. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–92.
11. Bosch FX, Lorinz A, Munoz N, Meijer CJL and Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin pathol.* 2002; 55: 244–65.
12. World health Organization. Cervical cancer, oral contraceptives and parity. Geneva, WHO, (Weekly Epidemiological record, No 20), 2002.
13. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HOV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1219–26.
14. Szarewski A, Cuzick J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 229–56.
15. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecul Pathol* 2002; 55(1): 19–24.
16. Galfikin L, Ahmed S, Chen YQ et al. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 80: 41–7.
17. Smith JS, Herrero R, Bosseti et al. Herpes simplex-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21): 1604–13.
18. Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reprductive behaviour. *IARC Scientific Publications* 1997; 138: 285–308.
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a Bivalent L1 Virus-Like Particle Vaccine in preventing of Infection With Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Young Women: A randomized, Controlled Trial. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(5): 303–5.
20. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271–8.