

Cvetka Grašič Kuhar

POVEZANOST NASTANKA RAKA Z OKUŽBAMI – S Poudarkom na HPV virusih

Izvleček

Med nevarnostnimi dejavniki za nastanek raka so dedni dejavniki, višja starost, življenjski stil, poklicna izpostavljenost in okužbe; z rakom so tako povezane nekatere bakterijske, parazitske in virusne okužbe. Mehanizem virusno pogojenega raka je kronična perzistentna okužba zaradi integracije virusne DNK v gostiteljsko DNK, ki prispeva k iniciaciji in progresiji raka. Okužbe z visokorizičnimi podtipi HPV pripomorejo k polovici vseh virusno povzročenih rakov. Največji delež okužb pripada raku materničnega vratu, v zahodnem svetu pa hitro narašča delež s HPV povezanega raka orofarinksa. Cepljenje proti visokorizičnim podtipom HPV je učinkovito in varno pri preprečitvi nastanka okužbe in preinvazivnih oblik raka materničnega vratu. Pričakuje se, da bo cepljenje bistveno zmanjšalo incidenco rakov, povzročenih s HPV okužbo.

Ključne besede: rak, virusi, humani papiloma virus

UVOD

Nevarnostni dejavniki za rak

K nastanku raka prispevajo številni dejavniki, med njimi dedni dejavniki (5–10 %), višja starost, življenjski stil, poklicna izpostavljenost in okužbe. Več kot polovico vzrokov lahko pripišemo nezdravemu življenjskemu stilu (čezmerni telesni teži zaradi nepravilne prehrane in/ali premajhne telesne aktivnosti – 30 %), vplivu karcinogenov (tobaka (16 %), alkohola (3 %) in UV žarkov) ter reproduktivnim dejavnikom in načinu spolnega življenja (7 %). Poklicna izpostavljenost predstavlja okrog 4 % vzrokov za nastanek raka (3 % sevanje, 1 % nevarne kemične substance). Okužbe v Evropi predstavljajo 9 %, v svetu pa celo 15 % vzrokov raka (1, 2). Nekatere z okužbami povezane oblike raka bi lahko uspešno preprečili z ustreznim življenjskim stilom ali cepljenjem pred izpostavitvijo okužbi, druge pa že uspešno zdravimo s protimikrobnimi zdravili.

Z okužbami povezane oblike raka

Obstajajo močne epidemiološke povezave med določenimi okužbami in rakom. Zelo pomembna je interakcija med mikrobiomom (združbo mikroorganizmov, ki naseljujejo določene dele človeškega telesa) in gostiteljem (človekom) (3). Z dolgotrajnim sobivanjem lahko mikrobi prispevajo k nastanku raka tako, da povzročajo neposredno okvaro DNK, onesposobijo celične kontrolne točke ali neugodno učinkujejo na celične popravilne mehanizme.

Okužbe z bakterijami dolgo časa niso povezovali z nastankom raka (3), sedaj pa je znanih že več povezav med okužbo z določenimi bakterijami in nastankom raka (tabela 1). Bakterijski toksini ali drugi efektorski proteini lahko povzročijo okvaro DNK in tako interferirajo z esencialnimi signalnimi potmi v celicah gostitelja, npr. celično proliferacijo, apoptozo in diferenciacijo. Komponente bakterijske celične stene pa lahko vplivajo na izogibanje imunskemu odgovoru, kot npr. pri *Helicobacter pylori*.

Tabela 1: Prikaz malignomov, ki so povezani z bakterijsko okužbo

Bakterija	Povezanost s tipom raka
<i>Helicobacter pylori</i>	Karcinom želodca izven kardije Nizko maligni B-celični MALT limfom želodca
<i>Salmonella typhi</i>	Karcinom žolčnika
<i>Salmonella enteritidis</i>	Karcinom kolona (ascendentni in transverzalni kolon)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Karcinom materničnega vratu in jajčnikov

V krajih s pogostejšimi okužbami z zajedalci so odkrili tudi povezavo med tovrstno okužbo in rakom žolčevodov ter rakom sečnega mehurja (tabela 2). Poznana je tudi povezava med aflatoksini (ki jih izloča plesen *Aspergillus flavus*) in rakom jeter.

Tabela 2. Prikaz malignomov, ki so povezani z okužbo z zajedalci

Zajedalec	Povezanost s tipom raka
Opisthorchis viverrini	Holangiokarcinom
Clonorchis sinensis	Holangiokarcinom
Schistosoma heamatobium	Karcinom sečnega mehurja

Najbolj evidentna pa je povezava med virusi kot povzročitelji raka (tabela 3) (4). Virusi se niso sposobni razmnoževati sami, ampak le v živi celici organizma, ki ga okužijo. Tako okužene celice producirajo nove viruse (produktivna okužba) in spodbudijo imunski odziv gostitelja. Virusi pa lahko svoj genom vgradijo v gostiteljevo DNK, kar povzroči kronično perzistentno okužbo in lahko vodi v nastanek raka. Za večino virusov, ki povzročajo raka, je ena temeljnih značilnosti prav vzpostavitev kronične perzistentne okužbe (abortivna okužba – nezaznana s strani imunskega sistema), ki dolgoročno zavira prirojeni celični obrambni mehanizem in aktivacijo pridobljenega imunskega odziva. Perzistentna virusna okužba prispeva k iniciaciji in progresiji raka, ni pa nujno, da virus zaznamo v vsaki tumorski celici. Gre za fenomen 'hit-and-run' ('udari in zbeži'). Če ta teorija drži, verjetno virusi povzročijo veliko večji delež raka. Eden od virusov, ki ustreza temu principu, je BK poliomavirus. Vsi ljudje se z njim okužijo že v prvih letih življenja in virus ostane pri večini imunokompetentnih oseb v spečem stanju. Pri imunosuprimiranih, še posebej pri bolnikih s transplantirano ledvico, lahko BK virus povzroča nefropatijo in raka mehurja (5). Pri nekaterih oblikah raka, kot je rak materničnega vratu, je HPV obvezen člen kot povzročitelj karcinogeneze in trajne proliferacije. Pri drugih oblikah pa je virus odgovoren za povzročitev le določenega deleža oblik raka.

Tabela 3. Prikaz malignomov, ki so povezani z virusno okužbo

Virus	Povezanost s tipom raka
Epstein–Barr virus	Večina karcinomov nazofarinksa, večina Burkittovih limfomov, nekateri neHodginovi limfomi povezani z imunosupresijo, Hodgini limfomi, ektranodalni limfom celic naravnih ubijalk/T -celic (nazalni tip)
Hepatitis B virus	Nekateri hepatocelularni karcinomi
Hepatitis C virus	Nekateri hepatocelularni karcinomi in neHodginovi

	limfomi
Kaposi sarcoma herpes virus	Kaposi sarkom, primarni efuzijski limfom, nekatere oblike Castlemanove bolezni
HIV 1 (humani virus imunske pomanjkljivosti 1)	Kaposi sarkom, neHodginov limfom, Hodgini limfom, karcinom materničnega vratu, anusa, konjunktive
HPV (humani papilloma virusi)	Večina karcinomov materničnega vratu in penisa, nekateri anogenitalni raki (karcinom vulve, vagine, anusa) in karcinomi orofarinksa
Human T-cell lymphotropic virus type 1	T-celična limfom in levkemija pri odraslih
Merkel cell polyomavirus	Karcinom Merklvih celic

Človeški papilomavirusi (humani papiloma virusi – HPV)

Okužba s HPV virusi spada med spolno prenosljive bolezni in prispeva k 50 % vseh oblik raka zaradi okužbe (6). Poznamo več kot 200 genotipov HPV virusov (7). Okužba s HPV nastane s tesnim kožnim ali sluzničnim stikom, ne s slino ali spermo. Nastane pri vaginalnem, analnem and oralnem spolnem odnosu, lahko pa tudi preko ustnic in ust (npr. 'francosko poljubljanje') in med porodom z matere na plod. Vstop virusa je olajšan, če je koža ali sluznica poškodovana. Pogosteje zbolijo osebe z imunsko pomanjkljivostjo (npr. po presaditvi organov, osebe, okužene s HIV ...). Nizko rizični sevi (v 90 % HPV-6 in -11) povzročajo nenevarne okužbe kože (npr. bradavice v genitalnem in analnem predelu), visokorizični podtipi (v 75 % HPV-16 in-18) pa nevarne predrakave in rakave spremembe na materničnem vratu, v nožnici, na penisu, v anusu, orofarinksu (7). Medtem ko lahko raka materničnega vratu povzročajo različni visokorizični podtipi HPV (16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58), je za raka orofarinksa značilno, da ga povzroča le okužba s podtipom HPV 16. Pri karcinomu materničnega vratu je okužba v HPV predpogoj za nastanek raka, medtem ko so za raka orofarinksa znani še drugi rizični faktorji, ki prispevajo k nastanku te oblike raka: kajenje in alkohol.

S HPV povezane genitalne okužbe

Okužbe spolovil in zadnjika s HPV so najpogostejše virusne spolno prenosljive okužbe. Mladostniki se prvič okužijo že kmalu po pričetku spolnega življenja. Okužba s HPV je najpogostejša v starosti 20–24 let, nato pogostost okužbe z leti upada. Večina spolno aktivnih ima vsaj enkrat v življenju okužbo s HPV. Večina okužb je prehodnih in same izzvenijo po šestih do dvanajstih mesecih. Okoli 10 odstotkov okužb je dolgotrajnih in

prav te so nevarne za nastanek najbolj resnih bolezni, ki so povezane s HPV. Tveganje za okužbo se viša z večanjem števila spolnih partnerjev, vendar imajo lahko tudi osebe s samo enim spolnim partnerjem okužbo s HPV (6, 7).

Okužba s HPV poteka tako, da virus skozi razpoko v koži ali sluznici pride do bazalne plasti ketinocitov, ki jih okuži. Pride do razmnoževanja okuženih celic, kar imenujemo produktivna faza okužbe, saj nastanejo novi virusi, ki lahko ponovno okužijo zdrave celice epitelijskega tkiva. Večina okužb poteka na ta način. Dejstvo je, da je okužba tiha, nezaznavna. Večina odraslih je okuženih (HPV je najpogostejša spolno prenosljiva bolezen). Večina okuženih se znebi okužbe v 6–12 mesecih. V 10 % okužba postane kronična, virusna DNK se integrira v genom gostiteljske celice keratinocita. Prepisovanje virusnih genov povzroči kopičenje določenih virusnih beljakovin, ki povzročijo, da celice postanejo nesmrtni in po 5 do 15 letih se lahko razvije rak.

Tveganje za okužbo s HPV je odvisno od spolnih navad posameznika in njegovega partnerja. Tabela prikazuje tveganje za okužbo s HPV glede na spol.

Ženske	Moški
Mlade ženske (vrh okuženosti od 20. do 24. leta)	Mladi moški (vrh okuženosti od 25. do 29. leta)
Zgodnji prvi spolni odnos	Zgodnji prvi spolni odnos
Celotno število partnerjev	Število partnerjev/partnerk v življenju
Število predhodnih partnerjev/partneric	Istospolno usmerjeni
Uporaba oralne kontracepcije	Partnerica s CIN: večja verjetnost okužbe
Kajenje	Cirkumcizija: manjša verjetnost okužbe

CIN: cervikalna in situ neoplazija

HPV pozitiven rak orofarinksa

Incidenca s HPV povezanim rakom orofarinksa narašča. V ZDA je glede na poročila Centra za kontrolo bolezni več primerov s HPV povezanega raka orofarinksa kot raka materničnega vratu. 70 % vseh novih primerov raka orofarinksa v ZDA je povezanih s HPV; 82 % je moških, 18 % žensk. Podobni trendi so v severni Evropi. Zbolevalo predvsem moški od 40 do 60 let, z zgodnjim prvim spolnim odnosom, večjim številom oralnih in vaginalnih spolnih partnerjev, ponavadi višjega socioekonomskega statusa in manj pogosto kadilci ali pivci alkohola (8). V Franciji prispeva je v letih 2011–12 bila med raki orofarinksa bil delež HPV pozitivnih rakov

37% (9). V Sloveniji smo v letih 2007–08 beležili še vedno nizek (20%) delež HPV pozitivnih karcinomov orofarinksa (10).

Preprečevanje HPV okužb

Pomembna je varna spolnost. Kondom ne nudi popolne zaščite pred okužbo. Pomembno je tudi nekajenje, saj je pri kadilkah večje tveganje za kronično okužbo.

Primarna preventiva je cepljenje proti HPV, ki je zelo učinkovito za preprečevanje okužbe, če je izvedeno pred okužbo, torej pred prvim spolnim odnosom in v času, ko pričakujemo najvišji odziv na cepljenje (11–12 let starosti) (11). Profilaktično cepljenje se v svetu izvaja od leta 2006, potem ko so velike randomizirane raziskave faze III pokazale visoko učinkovitost in varnost. Metaanaliza 65 raziskav, kjer so analizirali združene individualne podatke preko 60.000 deklic in žena, cepljenih s tremi odmerki cepiva, ki so jih spremljali do 8 let po cepljenju, je pokazala statistično značilno 80 % znižanje prevalence okužbe s HPV 16 in 18, 70 % znižanje diagnoze anogenitalnih bradavic in značilno znižanje predrakavih sprememb (CIN 2). Po 5–9 let po cepljenju so imele deklice v starosti 15–19 let za 51%, v starosti 20–24 let pa za 31% znižanje predrakavih sprememb CIN 2. Pri kohortah, kjer je bila precepljenost >50%, so ugotavljali tudi znižanje pojavnosti anogenitalnih bradavic pri moških, starih do 29 let. Če je precepljena več kot polovica populacije, se breme s HPV okužbo povezanih rakov značilno zmanjša. Gre za t. i. čredni učinek vakcinacije na necepljeno populacijo – na necepljene heteroseksualne moške. Čez desetletja pričakujemo tudi znižanje invazivnega raka materničnega vratu.

Cilj Svetovne zdravstvene organizacije je, da bi z uspešnim izvajanjem nacionalnih strategij cepljenja proti HPV (precepljenost 90% deklic po vsem svetu) lahko v tem stoletju izkoreninili rak materničnega vratu (znižali na incidenco 4/100.000/leto (12, 13). V to bo treba vložiti veliko napora, saj rak materničnega vratu v nekaterih delih sveta (podsaharska Afrika in Indija) predstavlja 25 % vseh oblik raka pri ženskah.

V Sloveniji se je cepljenje pričelo v šol. l. 2009/10. Cepi se deklice v 6. razredu OŠ. Sprva se je uporabljalo 4-valentno cepivo (ščiti proti podtipom HPV-6, 11, 16, 18), od 2016/17 pa 9-valentno cepivo (za 7 visokorizičnih podtipov: 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58, in 2 nizko rizična podtipa). Potrebna sta 2 odmerka, za zamudnice po 15. letu pa 3 odmerki. Če se dekle za cepljenje odloči po 15. letu starosti, za cepljenje ne potrebuje privolitve staršev. Precepljenost se v Sloveniji zvišuje: v letu 2018/19 je bila 59,3%. Najvišja je bila v koroški regiji (86,9% precepljenost) in najnižja v ljubljanski (48,5%), vendar se tudi tu hitro zvišuje, saj je bila leta 2013/15 le 30%. Cepivo ne ščiti pred vsemi podtipi HPV virusa (11). Tudi pri cepljenih ženskah so še vedno potrebni redni ginekološki pregledi in odvzemi brisov materničnega vratu (presejalni pregledi) v skladu s priporočili. Cepijo se lahko tudi fantje. Zaskrbljujoče je, da se je v začetku vakcinacija vključevala le ženske. Postal je namreč

jasno, da HPV ne povzroča le raka materničnega vratu, ampak tudi analne rake in raka orofarinksa pri obeh spolih.

Umrljivost za rakom materničnega vratu v razvitem svetu je upadla zaradi presejalnega testiranja (zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih sprememb). V Sloveniji se izvaja v okviru programa ZORA. Uspešnost ZORE lahko ponazorimo z rezultati. ZORA letno odkrije 2000 predrakavih sprememb. Zadnja leta zbolijo okrog 120 žensk (leta 2017 pa 85) (14). Umre 40–50 žensk letno. Te smrti bi lahko preprečili. Kljub temu gre za bistveno izboljšanje glede na leto 2004 in je med najnižjimi incidencami v Evropi. To je rezultat več dejavnikov: ozaveščenosti žensk, dobre organizacije ter kakovostnega dela presejalcev in ginekologov. Z dobro precepljenostjo populacije lahko stanje še izboljšamo. Žal pa zaenkrat ni metode za zgodnje odkrivanje raka orofarinksa, zato pričakujemo porast deleža teh oblik raka.

Zaključek

Poleg drugih nevarnostnih dejavnikov prispevajo k nastanku raka tudi okužbe. Največ oblik raka je povezanih s kroničnimi perzistentnimi virusnimi okužbami. Okužbe z visokorizičnimi podtipi HPV pripomorejo k polovici vseh virusno povzročenim oblikam raka. Največji delež okužb pripada raku materničnega vratu, v zahodnem svetu pa hitro narašča delež s HPV povezanega raka orofarinksa. Visoka precepljenost žensk (in moških) bi lahko izkoreninila to obliko raka.

Literatura

- <http://www.slora.si/nevarnosti-dejavniki-raka>; dostopano 12. 09. 2020
- William J. Blot, Robert E. Tarone, Doll and Peto's Quantitative Estimates of Cancer Risks: Holding Generally True for 35 Years, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 107, Issue 4, April 2015, djv044, <https://doi.org/10.1093/jnci/djv044>
- van Elstrand D, Neefjes J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep.* 2018;19(11):e46632. doi:10.15252/embr.201846632
- Gaglia MM, Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses. *Curr Opin Virol.* 2018;32:48-59. doi:10.1016/j.coviro.2018.09.003
- Starrett GJ, Buck CB. The case for BK polyomavirus as a cause of bladder cancer. *Curr Opin Virol.* 2019 Dec;39:8-15. doi: 10.1016/j.coviro.2019.06.009. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336246; PMCID: PMC6901737
- Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenka. Okužbe s HPV. Zbornik / Obnovitveni kolposkopski tečaj, Ljubljana, 4. september 2015 ; [urednica Špela Smrkolj]. - Ljubljana : Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD : Onkološki inštitut, 2015, str.: 7–29.
- Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1920-1928. doi:10.1080/21645515.2019.1600985
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-670. doi:10.1002/ijc.30716
- Mirghani H, Bellera C, Delaye J, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol.* 2019;61:89-94. doi:10.1016/j.canep.2019.05.007
- Strojan P, Zadnik V, Šifrer R, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(12):3805-3814. doi:10.1007/s00405-014-3459-7
- https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploADED/precepljenost_deklic_6.pdf; dostopano 12.9.2020
- de Sanjose S, Brotons M, LaMontagne DS, Bruni L. Human papillomavirus vaccine disease impact beyond expectations. *Curr Opin Virol.* 2019 Dec;39:16-22. doi: 10.1016/j.coviro.2019.06.006. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31382121.
- Gaglia MM, Munger K. Editorial overview: Viruses and cancer. *Curr Opin Virol.* 2019;39:iii-iv. doi:10.1016/j.coviro.2019.09.002
- https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/izobrazevanja/9ZD/zbornik_ZD/1_Urska_Ivanus_Poro_cilo_o_rezultatih_ZORA_-_Copy.pdf; dostopano 12. 9. 2020