

## Povezava med rakom materničnega vratu in kajenjem

Tina Kos, Urška Ivanuš

Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Rakavih boleznih je v današnji družbi vedno več. Tudi rak materničnega vratu (RMV) ostaja eden pogostejših rakov po incidenci in umrljivosti na svetu, kljub temu, da ga je mogoče uspešno preprečevati. Pomemben del v boju proti raku predstavlja preventiva, med katero spada tudi ozaveščanje o škodljivih učinkih tobaka na zdravje. Številne raziskave potrjujejo, da je kajenje pomemben dejavnik tveganja tako za okužbo s človeškim papilomavirusom (HPV) kot za razvoj cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), oboje pa lahko vodi v raka materničnega vratu. S tega vidika je pomembno ozaveščanje žensk o škodljivih učinkih tobaka in spodbujanje k udeležbi v preventivnem programu ter spodbujanje k cepljenju deklic proti HPV.

**Ključne besede:** RMV, HPV, tobak, kajenje, preventiva

### Uvod

Rak je v sodobni družbi eden pomembnejših socialnih, ekonomskih in javnozdravstvenih problemov. V Evropi je rak drugi najpomembnejši vzrok smrti. V Sloveniji pa se je groba incidenčna stopnja raka od leta 1950 povečala za 520 % pri ženskah ter za 780 % pri moških (1).

Eden izmed rakov, za katerim je v letu 2018 na svetovni ravni zbolelo 570.000 žensk, umrlo pa 311.000 žensk, je rak materničnega vratu (RMV). RMV je na četrtem mestu po incidenci in umrljivosti za rakom v svetu (2). Večina smrti je posledica RMV v manj razvitem svetu, bi jih pa bilo možno s preventivnimi ukrepi, zgodnjim diagnosticiranjem boleznih, učinkovitim izvajanjem presejalnih testov in zdravljenjem zmanjšati (4). Eden izmed učinkovitih ukrepov je tudi cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV), saj je za nastanek RMV nujna okužba s temi virusi, pri tem pa se RMV razvija postopoma in v povprečju traja vsaj 10 let, da pride do njegovega nastanka (5). V Sloveniji spada RMV med redke rake z 1,5 % vseh na novo odkritih rakov v Sloveniji (3).

Pomemben del preventivnega ravnanja je nekajenje, saj je kajenje eden najbolj preprečljivih dejavnikov tveganja številnih rakov, tudi RMV (6). Tudi 12 nasvetov Evropskega kodeksa proti raku posveča pozornost izpostavljenosti tobaku, in sicer s priporočiloma naj ne kadimo ter naj ne izpostavljammo sebe in drugih tobačnemu dimu iz okolja (7).

### Metode

Iskanje literature je potekalo v bazi podatkov PubMed ter preko seznamov literature iz pomembnih člankov. Ključne besede za iskanje literature so bile: »cervical cancer«, »smoking«, »CIN« ter »HPV« z vključitvijo Boolovih operatorjev. Omejitveni kriteriji za vključitev študije so bili: članek v angleškem jeziku, dostopnost celotnega besedila ter ustreznost glede na izbrano tematiko.

### Povezava med tobakom in RMV

Naguib je s sodelavci v študiji že leta 1966 ugotovil, da imajo kadilke nekoliko večje tveganje RMV kot nekadilke (8). Leta 1990 so ugotovili (9), da je tveganje RMV večje pri nekdanjih kadilkah kot pri nekadilkah, toda manjše pri nekdanjih kadilkah kot pri trenutnih kadilkah. Znano je, da k razvoju RMV pomembno prispevata okužba s HPV (10) in cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) (11), kajenje pa vpliva tako na potek okužbe s HPV kot tudi na nastanek CIN. Pri kadilkah je tako že sama možnost za okužbo s HPV večja kot pri nekadilkah (12), študije pa jasno dokazujejo, da je kajenje velik dejavnik tveganja CIN (13-17). Pri tem velja, da so kadilke praviloma prebivalke mest, imajo višjo izobrazbo, mlajše pričnejo spolno življenje, imajo več spolnih partnerjev, uporabljajo oralna kontracepcijska sredstva ter niso nikoli rodile, kar lahko poveča možnost okužbe s HPV (12). Glede na tip HPV je dokazano, da so okužbe z onkogenimi tipi pogostejše pri kadilkah kot pri nekadilkah ter da je višja stopnja CIN povezana s tipi HPV, ki so nevarnejši (14).

Prav tako velja omeniti, da so bile ženske, vključene v eno izmed študij, in so imele patološke brise, večinoma kadike (18).

Tudi kvantitativni rezultati študij kažejo na povezavo med RMV in kajenjem. Ena izmed študij ugotavlja, da je pri ženskah, ki so kadarkoli v življenju kadile, relativno tveganje RMV 2,03, (1,49—2.57 (19), kadike naj bi bile vsaj za 50 % bolj ogrožene z RMV kot nekadike. V nekaterih raziskavah se je izkazalo, da je tveganje od 2 do 5-krat večje (20). Druga študija (12) je pokazala, da je bilo pri kadilkah razmerje obov za okužbo s HPV 1,45 (1,10—1.91), razmerje obov za nastanek CIN 2+ pa 1.89 (1.03—3.44), oziroma, da imajo kadike 45 % večje tveganje za okužbo s HPV ter skoraj 90 % večje tveganje za nastanek CIN 2+.

Dokazano je, da tobak na splošno negativno vpliva na imunski sistem in, da povzroča dlje časa trajajoče okužbe s HPV (21). Raziskave niso popolnoma enotne glede mehanizma vpliva tobaka na nastanek RMV, vendar vemo, da izpostavljenost tobaku negativno vpliva na odziv imunskega sistema na okužbe (22). Znano je, da okužbe s HPV pri kadilkah trajajo dlje kot pri nekadilkah ter da je za kadike manj verjetno, da prehodne patološke okužbe izzvenijo (23).

Pomembno vlogo igra tudi starost ob pričetku kajenja ter število pokajenih cigaret dnevno. Ugotovljeno je, da imajo ženske, ki začnejo kaditi mlajše večje tveganje za nastanek RMV (13, 24), prav tako se tveganje večja sorazmerno s številom pokajenih cigaret dnevno (15—18, 24—25). Ugotovljeno je tudi, da je večje število pokajenih cigaret dnevno povezano z višjo stopnjo CIN (14). Opaziti je tudi trend, da so kadike v povprečju mlajše ob diagnozi RMV kot nekadike (26).

Kljub dokazanemu škodljivemu učinku kajenja na pojav RMV pa lahko opustitev kajenja pred vsaj 10 leti pomeni vsaj za polovico nižje tveganje za pojav CIN 3 (17), oziroma se po 10 letih od opustitve kajenja tveganje RMV zmanjša za 50 %. Tveganje RMV je za tiste ženske, ki so s kajenjem prenehale pred enim do štiri leti večje, kot za tiste, ki so prenehale s kajenjem pred vsaj petimi leti in več (16), saj ima kajenje najverjetneje pomembnejšo vlogo v poznejših fazah karcinogeneze in zato ni tako velikega negativnega vpliva pri nekdanjih kadilkah (27). Pomembno se je zavedati tudi, da prenehanje kajenja ob diagnozi RMV večja učinkovitost zdravljenja, s tem se podaljšuje preživetje in izboljša kakovost življenja (26).

Zaradi dokazanih škodljivih učinkov tobačnih izdelkov na zdravje je velikega pomena omejiti izpostavljanju tobačnemu dimu ter opustitev kajenja (28). Poleg tega ima velik pomen za zmanjšanje incidence in umrljivosti za RMV tudi udeležba v presejalnem programu za RMV – ZORA. (29-30).

## Zaključek

Kljub temu, da je RMV mogoče preprečiti, še vedno predstavlja veliko javnozdravstveno breme v manj razvitih svetovnih področjih. Študije dokazujejo, da kajenje vpliva tudi na nastanek RMV. Zato je pomembno kadike spodbujati, da opustijo kajenja oziroma svetovati, da sploh ne začnejo kaditi. Ne glede na majhno breme RMV v Sloveniji je kljub vsemu za njegovo eliminacijo potrebno ohraniti pregledanost žensk, precepljenost deklet proti HPV ter zagotoviti uspešno zdravljenje odkritih predrakavih sprememb materničnega vratu, k temu pa lahko pripomoremo z ozaveščanjem o tem, kako pomembna je udeležba v programu ZORA.

Prenehanje kajenja je lahko zelo težko, a vendar ni nemogoče. Na voljo je tudi brezplačna anonimna telefonska številka 080 27 77, vsak dan, tudi ob nedeljah in praznikih.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji; 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre AL, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Onkološki inštitut. Raki rodil [cited 2020 Nov 5]. Available from: [https://www.onko-i.si/za\\_javnost\\_in\\_bolnike/vrste\\_raka/rak\\_rodil](https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/rak_rodil).
4. WHO. Cervical cancer; 2020. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
5. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik prispevkov: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2013 Marc 29-30; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD : Onkološki inštitut; 2013. p. 78-101.
6. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83. Lyon, France: IARC, 2004.
7. Priporočila proti raku; 2020. [cited 2020 Nov 4]. Available from: [http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/Zgibanka\\_12\\_Nasvetov\\_Proti\\_Raku\\_2020.pdf](http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/Zgibanka_12_Nasvetov_Proti_Raku_2020.pdf)
8. Naguib SM, Lundin FE, Davis, HJ. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program. *Obstet Gynecol*. 1966;28(4):451-9.

9. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer—current status: a review. *Am J Epidemiol.* 1990;131(6):945-957.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
11. Townsley C. Cervical cancer. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Reference Module in Biomedical Sciences.* 2007;pp. 1-4.
12. Feng RM, Hu SY, Zhao FH, Zhang R, Zhang X, Wallach AI, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(5):e47.
13. Fang JH, Yu XM, Zhang SH, Yang Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. *J Can Res Ther.* 2018;14, Suppl S1:184-9
14. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjänen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):678-682.
15. Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette Smoking and the Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III, and Cancer of the Cervix Uteri. *Am J Epidemiol.* 1992;135(4):341-346.
16. Xu H, Egger S, Velentzis LS, O'Connell DL, Banks E, Darlington-Brown J. et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018;55(2018): 162-169.
17. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2013;135:453–466.
18. Odongua N, Moon Chae Y, Ran Kim M, Eun Yun J, Ha Jee S. Associations between Smoking, Screening, and Death Caused by Cervical Cancer in Korean Women. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):192-200.
19. Sugawara Y, Tsuji I, Mizoue T, Inoue M, Sawada N, Matsuo K, et al. Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Jpn J CLin Oncol.* 2019;49(1):77-86.
20. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *JNCI Monographs.* 2003;31:20-8.
21. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008;37: 536–546.
22. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34–8
23. Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13:839–46
24. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 118(6): 1481 – 1495.
25. Licciardone JC, Wilkins JR, Brownson RC, Chang JC. Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in the Aetiology of Uterine Cervical Cancer. *Int J Epidemiol.* 1989;18(3):533-7.
26. Coker AL, DeSimone CP, Eggleston KS, Hopenhayn C, Nee J, Tucker T. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995–2005. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):365-369.
27. Day NE, Brown CC. Multistage models and primary prevention of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64: 977-89
28. Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacoth.* 2003;57(2):67-77.
29. Baldwin P, Laskey R, Coleman N. Translational approaches to improving cervical screening. *Nat Rev Cancer* 2003;3:217–226.
30. Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:203–211.