

Chlamydia trachomatis i novotvorine ženskoga spolnog sustava

Chlamydia trachomatis and Neoplasms of the Female Genital Apparatus

Goran Vujić

Zavod za ginekološku onkologiju
Klinika za ženske bolesti i porode
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Petrova 13

Sažetak U novije se vrijeme intenzivno istražuje povezanost *C. trachomatis* kao etiološkog čimbenika u nastanku preinvazivnih lezija i karcinoma genitalnog trakta žene. U radu su prikazani najvažniji podaci iz literature. Učestalost infekcije endocerviksa *C. trachomatis* značajno je viša u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice. Tijekom 26 godina praćenja u uzorcima citoloških obrisaka i bioptičkih materijala DNA *C. trachomatis* dokazana je PCR-metodom značajno češće u žena s rakom vrata maternice nego u žena kontrolne skupine. Učestalost infekcije *C. trachomatis* značajno je viša u žena s HPV-infekcijom. Postoji povezanost *C. trachomatis* i HPV-infekcije u nastanku cervikalnih intraepitalnih neoplazija (CIN). U patogenezi nastanka CIN-lezija osim infekcije HPV-om vjerojatno su uključeni i drugi mehanizmi, npr. infekcija *C. trachomatis*. *C. trachomatis* je mogući kofaktor u indukciji nastanka preinvazivnih lezija vrata maternice induciranom HPV-om, ali ne i promotor razvoja bolesti u više stadije. Serotip G i istodobna prisutnost više serotipova *C. trachomatis* značajno su češći u žena s rakom vrata maternice. Koliki je stvarni patogenetski utjecaj infekcije *C. trachomatis* na nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice pokazat će daljnja istraživanja.

Ključne riječi: *Chlamydia trachomatis*, cervikalna intraepitelna neoplazija, rak vrata maternice

Summary In recent times is intensively investigated the connection of *Chlamydia trachomatis* as an etiological factor in the occurrence of preinvasive lesions and genital carcinoma in women. In the article presents the most important data from literature. The frequency of *C. trachomatis* endocervical infection is significantly higher in women with preinvasive lesions of the uterine cervix. During 26 years of follow up in the samples of cytological smears and biotopic materials DNA, *C. trachomatis* has been proven by PCR method significantly more often in women with cervical carcinoma than in women comprising the control group. The *C. trachomatis* infection frequency is significantly higher in women with HPV infection. There is the connection between chlamydial and HPV infections in the occurrence of cervical intraepithelial neoplasms (CIN). In the pathogenesis of CIN lesions, besides HPV infection, other mechanisms are probably included as well, for example *C. trachomatis* infection. *C. trachomatis* is a possible co-factor in the induction of preinvasive lesions of the uterine cervix in the HPV induced occurrence, but not the promoter of the higher stages of the diseases. Serotype G and simultaneous presence of several *C. trachomatis* serotypes are significantly more frequent in women with cervical carcinoma. What is the real pathogenic effect of chlamydial infection upon the occurrence of preinvasive lesions and cervical carcinoma will be shown by further studies.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, cervical intraepithelial neoplasm, uterine cervix cancer

Infekcija *C. trachomatis* (CT) najčešći je uzrok spolno prenosivih bolesti unatrag nekoliko desetljeća. Najveći broj infekcija klinički je asimptomatski. Učestalost infekcije najviša je u populaciji adolescentica (>40%). Infekcija *C. trachomatis* u reproduktivno doba žene uzrokuje infertilitet i izvanmaterničnu trudnoću. Novije studije upozoravaju i na moguću povezanost infekcije *C. trachomatis* s nekom od preinvazivnih i invazivnih lezija ženskoga genitalnog trakta (1).

C. trachomatis je parazit odgovoran za pojavu niza sindroma uključujući infekcije gastrointestinalnog, genitourinarnog, respiratornog trakta i oka. Postoji više od 15 različitih tipova *C. trachomatis* s obzirom na antigeni sastav vanjske proteinske membrane. Imunotipovi D-K su najčešće zastupljeni u infekcijama genitourinarnog trakta (1).

Najčešći klinički oblici infekcije ženskoga genitalnog

trakta uzrokovani *C. trachomatis* jesu:

- uretritis
- endocervicitis
- endometritis
- zdjelična upalna bolest

Povezanost *C. trachomatis* kao etiološkog čimbenika u nastanku preinvazivnih lezija i karcinoma genitalnog trakta intenzivno se istražuje u novije vrijeme. Istraživanja su usmjerena na žene oboljele od preinvazivnih lezija i raka vrata maternice te raka jajnika.

Utjecaj *C. trachomatis* na nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice

Infekcija *C. trachomatis* se u ženskome genitalnom traktu najčešće manifestira na endocerviksu. Takav oblik infekcije u većini je slučajeva asimptomatski (>50%) te ga često simptomatološki uspoređuju s uretritisom muškaraca uzrokovanim *C. trachomatis*. Učestalost infekcije endocerviksa *C. trachomatis* značajno je viša u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice. Kao najvažniji etiološko-epidemiološki čimbenici u nastanku raka vrata maternice navode se vrijeme prvog seksualnog kontakta i broj seksualnih partnera. S obzirom na to da ta populacija žena najčešće obolijeva od spolno prenosivih bolesti, provedena su istraživanja kojima se pokušala naći uzročno-posljedična povezanost između infekcije *C. trachomatis* i nastanka raka vrata maternice (2).

Perzistirajuća infekcija humanim papilomavirusom dokazani je uzročno-posljedični faktor za nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice (2).

U istraživanju provedenom u Karolinska institutu analizirani su uzorci citoloških obrisaka i bioptičkih materijala PCR-metodom na CT-DNA i HPV-DNA. Studija je prospektivna i obuhvaća 118 žena s rakom vrata maternice i isto toliko zdravih žena u sklopu kontrolne skupine. Pacijentice su u sklopu screening programa praćene u prosjeku 26 godina. U skupini žena koje su oboljele od raka vrata maternice PCR-metodom je izolirana CT-DNA u 8% slučajeva, dok u kontrolnoj skupini ni u jedne nije identificirana CT-DNA. CT-DNA je izolirana u citološkim uzorcima uzetim tijekom probira, a duže vrijeme prije nastanka karcinoma vrata maternice. HPV-DNA pozitivna je bila u 17,1% žena, i to u svim slučajevima u oba materijala. Nije uočena povezanost između prisutnosti *C. trachomatis* i HPV-a. Relativni rizik za nastanak raka vrata maternice u žena s preboljelom ili kroničnom infekcijom *C. trachomatis* uz pozitivan HPV-DNA iznosio je 17,1. U zaključku je navedeno da postoji povišen rizik za nastanak raka vrata maternice u žena koje su imale infekciju *C. trachomatis* (3).

Poznato je da su HPV i *C. trachomatis* najčešći spolno prenosivi patogeni mikroorganizmi. Njihova je prisutnost povezana s pojavom preinvazivnih lezija vrata maternice. Drugom studijom u Bejrutu Finan i suradnici pokušali su dokazati međusobnu povezanost između infekcije *C. trachomatis* i HPV-om u nastanku preinvazivnih lezija vrata maternice. Tako su dobiveni rezultati kojima je značajno povišena učestalost infekcije *C. trachomatis* u žena pozitivnih na HPV (45%). Pojavnost klamidijske infekcije u žena koje nemaju HPV-infekciju značajno je niža (16%); ($p < 0,01$). Na osnovi dobivenih rezultata zaključeno je da postoji povezanost *C. trachomatis* i HPV-infekcije u nastanku cervikalnih intraepitalnih neoplazija (CIN) (4). Druga studija Tamima i suradnika potvrdila je Finanove rezultate da je koinfekcija *C. trachomatis* i HPV-om značajno češća u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice te se javlja u 60% slučajeva u odnosu na HPV-negativne (10%) ($p < 0,01$) (5). *C. trachomatis* je najvjerojatnije kofaktor u HPV-om induciranom nastanku preinvazivnih lezija vrata maternice.

Prema Fisherovoj studiji u kojoj je istraživana povezanost *C. trachomatis* i HPV-infekcije u 149 žena s preinvazivnim lezijama i karcinomom cerviksa *C. trachomatis* modificira aktivnost virusa. Tako su dobiveni rezultati kojima infekcije *C. trachomatis* i HPV-om jednako koreliraju s visokom ekspresijom Ki-67. Prisutnost *C. trachomatis* povezana je i s povišenom ekspresijom HPV-16. Na osnovi ove studije zaključeno je da su možda i drugi mehanizmi uključeni u patogenezu nastanka CIN-lezija osim infekcije HPV-om, u ovom slučaju infekcijom *C. trachomatis* (6).

Studija iz Amsterdama u kojoj se pokušala dokazati uzročno-posljedična povezanost između težine CIN-lezija i infekcije *C. trachomatis* nije pokazala pozitivnu značajnost. Naime nema statistički značajne razlike u prisutnosti cirkulirajućih antitijela za *C. trachomatis* u odnosu na težinu preneoplastičke lezije vrata maternice. *C. trachomatis* je mogući kofaktor u indukciji nastanka preinvazivnih lezija vrata maternice, ali ne i promotor razvoja bolesti u više stadije (7).

Je li eventualno povećani rizik za nastanak raka vrata maternice u odnosu na infekciju *C. trachomatis* povezan s određenim serotipom *C. trachomatis*? Ovim su se problemom bavili Antilla i suradnici. Rezultati su pokazali da je serotip G-*C. trachomatis* pokazao naj snažniju povezanost s nastankom karcinoma pločastih stanica vrata maternice (OR=6,6; CI 6-27). Ostali serotipovi koji su pokazali nešto slabiju povezanost jesu I (OR=3,8; CI 1,3-11) i D (OR=2,7; CI 1,3-5,6). Istodobna prisutnost više serotipova značajno je statistički češća ($p < 0,01$) u žena s rakom vrata maternice (8).

Na osnovi gore navedenog pregleda literature može se zaključiti da postoji osnovana sumnja kako infekcija *C. trachomatis* ima uzročno-posljedičnu povezanost s nastankom i preinvazivnih lezija vrata maternice i raka vrata maternice. Infekcija *C. trachomatis* značajno je češća u obje populacije. Infekcija *C. trachomatis* često je povezana s infekcijom HPV-om. Moguće je da postoji

modifikacija djelovanja HPV-a s *C. trachomatis* na staničnu sluznicu vrata maternice. Nije dokazano da *C. trachomatis* sudjeluje u razvoju preinvazivnih lezija vrata maternice, već vjerojatnije inducira njihov nastanak najvjerojatnije u kombinaciji s HPV-om. Serološka istraživanja su pokazala da je serotip G najčešće prisutan u žena s rakom vrata maternice, nešto rjeđe D i I. Koliki je stvarni patogenetski utjecaj infekcije *C. trachomatis* na nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice pokazat će daljnja istraživanja.

Klamidija i rak jajnika

Zdjelična upalna bolest nije često povezivana kao uzročno-posljedični faktor za nastanak raka jajnika. Najnovije istraživanje iz Pittsburgha pokazalo je snažnu povezanost između preboljele i/ili kronične infekcije *C. trachomatis* s pojavnosti raka jajnika. Istraživanje je

provedeno na 117 žena oboljelih od raka jajnika. Mjerenja su IgG-antitijela na serotip D elementarnih tjelešaca *C. trachomatis* te IgG-antitijela na CHSP60-1, CHSP60-2, CHSP60-3 te CHSP60-10 ELIZA-testom. Prema dobivenim rezultatima šansa za nastanak raka jajnika je 90% veća kod onih s najvećom optičkom gustoćom nivoa antitijela na elementarna tjeleša *C. trachomatis* u odnosu na one s najnižom gustoćom. Prema navedenom istraživanju moguće je da *C. trachomatis* utječe na nastanak raka jajnika, međutim potrebna su daljnja istraživanja u smislu potvrde ove hipoteze (9).

Istraživanja koja bi povezala nastanak drugih vrsta karcinoma ženskoga genitalnog trakta i infekcije *C. trachomatis* nisu provedena.

Na kraju se može zaključiti da vjerojatno postoji određena povezanost nastanka preinvazivnih lezija i raka vrata maternice, a možda i raka jajnika s infekcijom *C. trachomatis*, ali ove tvrdnje treba potkrijepiti daljnjim znanstvenim dokazima.

Literatura

1. PASTOREK JG. Obstetric and gynecologic infectious disease. 2nd ed. New York: Ravenpress, 1993:491-500.
2. DISAIA PJ, CREASMAN WT. Clinical Gynecologic Oncology. 6th edition. Mosby Inc, 2002: 53-113.
3. WALLIN KL, WIKLUND F et al. A population-based study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. Int J Cancer 2002; 101 (4): 371-4.
4. FINAN RR, TAMIM H, ALMAWI WY. Identification of *Chlamydia trachomatis* DNA in human papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. Arch Gynecol Obstet 2002; 266 (3): 168-71.
5. TAMIM H, FINAN RR et al. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43 (4): 277-81.
6. FISHER N. *Chlamydia trachomatis* infection in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23 (3): 247-50.
7. REESINK-PETERS N et al. No association of anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies and severity of cervical neoplasia. Sex Transm Infect 2001; 77 (2): 101-2.
8. ANTTILA T, SAIKKU P, KOSKELA P et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. JAMA 2001; 285 (1): 47-51.
9. NESS RB, GOODMAN MT, SHEN C. Serologic evidence of past infection with *Chlamydia trachomatis*, in relation to ovarian cancer. J Infect Dis 2003; 187 (7): 1147-52.