

PREVENCIJA RAKA VRATA MATERNICE

Smiljanić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:299756>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Tea Smiljanić
PREVENCIJA RAKA VRATA MATERNICE
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Tea Smiljanić
PREVENCIJA RAKA VRATA MATERNICE
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Doc.dr.sc.Vedran Frančišković,dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Tea Štimac, dr.med.
3. Doc. dr. sc. Emina Babarović, dr. med.

Rad sadrži 35 stranica, 27 literaturnih navoda.

Tablica sadržaja

1	Uvod.....	1
2	Svrha rada	2
3	Vrat maternice.....	3
3.1	Anatomija i histologija vrata maternice.....	3
4	HPV i rak vrata maternice.....	5
4.1	Humani papiloma virus	6
4.1.1	Genotipovi humanih papiloma virusa	6
4.2	HPV infekcija	7
4.2.1	Rizični čimbenici.....	7
4.2.2	Imunopatogeneza HPV infekcije	7
4.2.3	Karcinogeneza HPV infekcije	8
4.2.4	Klinička slika HPV infekcije.....	9
4.2.5	Laboratorijska dijagnostika	12
4.3	Cervikalna intraepitelna neoplazija	13
4.3.1	Dijagnostika cervikalne intraepitelne neoplazije	14
4.3.2	Terapijski postupnik kod cervikalnih intraepitelnih neoplazija	17
4.4	Rak vrata maternice	18
5	Prevenција raka vrata maternice	20
5.1	Primarna prevencija – cijepljenje protiv HPV-a.....	21
5.1.1	Rizici cijepljenja.....	22
5.2	Sekundarna prevencija.....	22
5.3	Tercijarna prevencija	24
6	Rasprava.....	26
7	Zaključak.....	29
8	Sažetak	30
9	Summary	31
10	Literatura	32
11	Životopis.....	35

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HPV - humani papiloma virus

FIGO - the International Federation of Gynecology and Obstetrics

DNA - engl. deoxyribonucleic acid (deoksiribonukleinska kiselina)

HIV - engl. human immunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije)

LCR - engl. long control region (duga kontrolna regija)

pRB - engl. the retinoblastoma protein

CIN - cervikalna intraepitelna neoplazija

HC II test – Hybrid Capture II test

RNA - engl. ribonucleic acid (ribonukleinska kiselina)

PCR – engl. polymerase chain reaction (lančana reakcija polimerazom)

CIS - engl. carcinoma in situ (karcinom in situ)

LBC – engl. Liquid Based Cytology (tekućinska citologija)

VCE - vagina, cerviks, endocerviks uzorak obriska

TBS – The Bethesda System

ASC - engl. atypical squamous cells (atipične skvamozne stanice)

ASC-US - engl. atypical squamous cells of undetermined significance (atipične skvamozne stanice neodređenog značenja)

HSIL - engl. high-grade squamous intraepithelial lesion (skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja)

ASC-H - engl. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL (atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti HSIL)

SIL - engl. squamous intraepithelial lesion (skvamozna intraepitelna lezija)

AGC - engl. atypical glandular cells (atipične glandularne stanice)

AIS - adenokarcinom in situ

ECC - endocervikalna kiretaža

LLETZ - engl. large loop excision of the transformation zone

PHD – patohistološka dijagnoza

1 Uvod

Rak vrata maternice drugi je najčešći rak u žena diljem svijeta. Gotovo svi slučajevi raka vrata maternice povezani su s infekcijom humanim papiloma virusom. HPV infekcija genitalne sluznice većinom spontano prolazi, dok samo mali dio perzistira, dovodeći do nastanka lezija koje progrediraju u karcinom. U borbi protiv raka vrata maternice danas postoje učinkovite metode prevencije. Primarna prevencija uključuje cjepivo protiv HPV-a namijenjeno zaštititi od nastanka spolnih bradavica, premalignih lezija genitalnog područja te zaštititi od karcinoma cerviksa. Sekundarna prevencija podrazumijeva redovite ginekološke preglede i uzimanje PAPA-testa koji se koristi u probiru asimptomatskih žena, a omogućava otkrivanje predstadija te ranih stadija raka vrata maternice kada je uspješnost potpunog izlječenja visoka. Tercijarna prevencija odnosi se na liječenje raka vrata maternice, a metoda liječenja ovisi o stadiju bolesti koji se temelji na FIGO klasifikaciji.

2 Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada je prikazati HPV infekcijom uzrokovane promjene vrata maternice, a koje podrazumijevaju cervikalne displazije i neoplazije. Nadalje, prikazat će se postupci primarne prevencije kojima je moguće spriječiti nastanak HPV infekcije i navedenih promjena te metode sekundarne prevencije kojima se promjene pravovremeno otkrivaju i liječe te na taj način sprječava nastanak raka vrata maternice. U radu su navedene i mogućnosti liječenja raka vrata maternice koje spadaju u tercijarnu prevenciju, a za cilj imaju očuvanje kvalitete života bolesnika.

3 Vrat maternice

Maternica (uterus, metra, hystera) je neparan, kruškoliko oblikovan organ na kojemu razlikujemo tri dijela. Gornji dio maternice je proširen i naziva se trup ili tijelo (corpus), a on se preko suženog dijela, isthmusa, nastavlja na vrat maternice, odnosno cerviks. (1)

3.1 Anatomija i histologija vrata maternice

Vrat maternice sastoji se od dva dijela. Supravaginalnog dijela, dužine 2cm, koji leži iznad rodnice i naziva se endocerviks te rodničkog dijela, dužine 1cm, koji prominira u rodnicu, a naziva se egzocerviks ili često samo porcija. U centru porcije nalazi se vanjsko ušće cervikalnog kanala. Kod žena koje nisu rađale porcija je konična, a vanjsko ušće okruglo, za razliku od žena koje su rađale, a čija porcija je cilindričnog oblika sa više ili manje poprečno rascijepljenim vanjskim ušćem koje tvori prednju i stražnju usnu porcije. (1)

Površinu egzocerviksa oblaže, kao i rodnicu, neorožnjeli višeslojni pločasti epitel. On se širi od forniksa vagine prema središnjem dijelu porcije, odnosno sve do ušća u endocerviks. Endocervikalni dio pokriven je mucinoznim cilindričnim epitelom koji spuštajući se u stromu stvara žljezdane kriptе. Mjesto gdje se višeslojni pločasti epitel susreće s mucinoznim cilindričnim epitelom naziva se skvamokolumnarna granica. (2)

Smještaj skvamokolumnarne granice ovisi o hormonskoj stimulaciji. U djetinjstvu i menopauzi, kao hormonski neaktivnim razdobljima, skvamokolumnarna granica nalazi se duboko u cervikalnome kanalu. Njezina se pozicija u hormonski aktivnim razdobljima kao što su pubertet i trudnoća pomiče prema egzocervikalnom dijelu, a cilindrični epitel tada izlazi iz endocervikalnog kanala. Pod utjecajem niskog pH iz rodnice, koji stvaraju laktobacili, dolazi

do pločaste metaplazije, odnosno zamjene cilindričnog epitela stanicama pločastog epitela. Stoga se na egzocerviksu zapravo nalaze dvije skvamokolumnarne granice, originalna ili primarna te sekundarna ili aktivna. Originalna skvamokolumnarna granica mjesto je spoja cilindričnog i originalnog pločastog epitela prije procesa metaplazije, a sekundarna granica mjesto je gdje se susreću cilindrični i metaplazijom nastali pločasti epitel. Između ove dvije skvamokolumnarne granice nalazi se zona transformacije. Budući da je nezreli metaplastični epitel najosjetljiviji na djelovanje raznih onkogenih čimbenika, upravo je zona transformacije područje u kojemu nastaju cervikalne displazije i neoplazije.(1)

4 HPV i rak vrata maternice

Infekcija humanim papiloma virusom je najčešća spolno prenosiva virusna infekcija. Većina seksualno aktivnih žena i muškaraca će barem jednom tokom svoje reproduktivne dobi biti inficirani HPV-om. Vrhunac HPV infekcija javlja se vrlo brzo nakon početka spolne aktivnosti. HPV infekcija u većine ljudi prolazi spontano kroz nekoliko mjeseci, a u 90% slučajeva unutar dvije godine. Samo mali udio HPV infekcija perzistira, a potom može progredirati u cervikalni karcinom. Rak vrata maternice je najčešća bolest povezana s HPV-om te se gotovo svi slučajevi raka vrata maternice mogu pripisati HPV infekciji. Potrebno je 15 do 20 godina da bi se razvio cervikalni karcinom u žena koje imaju normalni imunski sustav, a 5 do 10 godina u žena s oslabljenim imunskim sustavom.(3)

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, rak vrata maternice je drugi najčešći rak u žena diljem svijeta s procijenjenih 570 000 novih slučajeva u 2018.godini, što predstavlja udio od 7,5% među svim karcinomima u žena. Više od 85% smrtnih slučajeva od raka vrata maternice otpada na slabije razvijene zemlje. Dok u zemljama u razvoju postoji ograničen pristup preventivnim mjerama, a rak vrata maternice često nije identificiran sve dok se ne razvije, u razvijenim zemljama postoje programi koji omogućuju cijepljenje protiv HPV-a i redovite preglede. Skrining omogućuje da se prekancerozne lezije identificiraju u fazama kada se mogu uspješno liječiti. Rano liječenje sprječava do 80% slučajeva raka vrata maternice.(3)

Što se tiče RH, prema posljednjim podacima Registra za rak, 2015. godine je 280 žena oboljelo od raka vrata maternice, od toga 32 žene mlađe od 30 godina, a 2017. godine je umrlo 115 žena.(4) U Hrvatskoj je najveća stopa incidencije raka vrata maternice u dobi od 40 do 59 i 80 do 84 godine. Najveći porast incidencije raka vrata maternice prisutan je u dobnim skupinama 20 do 35 godina.(5) Zahvaljujući provođenju preventivnih mjera, incidencija raka

vrata maternice u Republici Hrvatskoj u kontinuiranom je padu. Prosječno godišnje smanjenje stope incidencije iznosi 2,2%.(6)

4.1 Humani papiloma virus

Humani papiloma virus (HPV) pripada porodici *Papillomaviridae* koji predstavljaju skupinu relativno malih DNA virusa. Genom HPV-a čini kružna dvolančana DNA, a na genomu se razlikuju tri područja. Područje L (engl. late) sadrži zapise za strukturne proteine, područje E (engl. early) sa zapisima za proteine odgovorne za umnožavanje virusa i transformaciju stanice, odnosno onkogeni učinak virusa i posljednje je R područje (engl. regulatory) s genima za regulacijske proteine koji nadziru procese umnožavanja virusa.(7)

4.1.1 Genotipovi humanih papiloma virusa

Postoji oko 130 različitih genotipova HPV virusa, podijeljenih na kožne i sluznične tipove. Otprilike 30 do 40 HPV podtipova inficira genitalnu sluznicu, a dijele se u kategorije visokog i niskog onkogenog rizika. Tipovi niskog onkogenog rizika primarno uzrokuju benigne anogenitalne bradavice, dok su visokorizični tipovi povezani s displazijama i neoplazijama materničnog vrata.(8)

Tipovi niskog onkogenog rizika su 6, 11, 42, 43, 44 i kao takvi uzrokuju benigne promjene, tzv. kondilome koji rijetko maligno progrediraju. U tipove srednjeg i visokog rizika spadaju 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 i 58. (1) Udio HPV infekcija visokog rizika prema onima niskog rizika varira s godinama. Primjerice, u adolescenata je sličan rizik za infekciju niskorizičnim i visokorizičnim podtipovima, dok je u žena iznad 30 godina udio infekcija visokorizičnim podtipovima 50-80%. HPV podtipovi 16 i 18 uzrokuju više od 70%

svih slučajeva raka vrata maternice, dok su zajedno s podtipovima 45, 31, 33, 35, 52 i 58 odgovorni za približno 95% slučajeva raka vrata maternice. (8)

4.2 HPV infekcija

HPV se prenosi spolnim putem, što ne podrazumijeva isključivo penetraciju, nego i kontakt „kože o kožu“ u predjelu spolovila. Osim toga prenosi se kontaminiranim predmetima i površinama. Također je moguć prijenos virusa i prolaskom djeteta kroz inficirani porođajni kanal, a na taj način stečena infekcija rezultira papilomima grkljana novorođenčadi. Ulazno mjesto za HPV u domaćina su oštećeni dijelovi kože i sluznice. (7)

4.2.1 Rizični čimbenici

Sama HPV infekcija nije dovoljna da bi uzrokovala malignu transformaciju inficiranog tkiva. Potrebno je prisustvo kofaktora kao što su pušenje, UV zračenje, trudnoća, nedostatak folne kiseline, imunodeficijencija. Bolesnice na imunosupresivnoj terapiji kao i one zaražene virusom HIV-a su posebno osjetljive na infekciju HPV-om. Postoji izravna korelacija između anogenitalne HPV infekcije te značajki spolne aktivnosti kao što su dob prvog seksualnog odnosa i broj seksualnih partnera. Žene koje puše duhan imaju povećani rizik za razvoj cervikalne neoplazije. U cervikalnoj sluzi žena koje puše mogu se odrediti mjerljive količine potentnog karcinogena, kao i nekoliko spojeva iz cigaretnog dima, što upućuje da ti agensi imaju ulogu u povećanoj prevalenciji maligne transformacije koja je uočena kod pacijentica koje puše. (9)

4.2.2 Imunopatogeneza HPV infekcije

Humani papiloma virus prilagođen je dinamici epitelnih stanica domaćina koje karakterizira gubitak zrelih, diferenciranih stanica te njihova obnova stanicama iz bazalnog sloja epitela. Stoga, virus HPV-a inficira bazalne stanice epitela da bi izbjegao eliminaciju odumrlim, zrelim stanicama. DNA humanog papiloma virusa u bazalnim stanicama epitela prenosi se u jezgru gdje se nalazi u formi episoma, dakle postoji izvankromosomska replikacija. (10)

HPV je ovisan o mehanizmima replikacije stanice domaćina. Replicira se jednom po staničnoj diobi, a pritom broj svojih DNA kopija povećava na oko 50 do 100. Dok se virus nalazi u bazalnom sloju epitela, održava minimalnu proizvodnju proteina, producirajući jedino onkoproteine E6 i E7. Uz njihovu pomoć dolazi do modifikacije okoliša stanice što pogoduje replikaciji virusa HPV-a tijekom diferenciranja inficiranih stanica u keratinocyte. Ekspresijom virusnog ranog proteina E5 povisuje se razina mitogenih čimbenika, s ciljem povećanja proliferacije bazalnih stanica, a samim time odgađanja diferencijacije stanica i povećanja broja inficiranih stanica. Nakon toga dolazi do ekspresije proteina E1 i E2. Protein E2 smanjuje ekspresiju proteina E6 i E7, čime se zaustavlja proliferacija stanica što omogućuje da se one diferenciraju u keratinocyte i premjeste u suprabazalne slojeve epitela. Protein E1 vežući se na dugu kontrolnu regiju (LCR) potiče replikaciju u stanici domaćina, a to dovodi do replikacije HPV genoma. Nakon što inficirani keratinociti dođu u gornje slojeve epitela, HPV počinje s produkcijom proteina E4, L1 i L2 potrebnih za formiranje viriona. Čestice HPV-a proizvode se u tisućama kopija, a na novog domaćina prenose se neposrednim kontaktom epitela i sluznica. (11)

4.2.3 Karcinogeneza HPV infekcije

DNA humanog papiloma virusa je episomalna u dobroćudnim promjenama, dok je primjećeno da kod cervikalnog karcinoma i jačih intraepitelnih promjena broj koilocita, a time

i broj DNA kopija virusa opada. To upućuje na zaključak da se u slabije diferenciranim stanicama virus HPV-a ne može samostalno umnažati pa se dio virusne DNA integrira u genom domaćina. Za maligni rast stanica nužno je uklapanje transkripcijski aktivne DNA virusa u genom stanice domaćina. (1)

Virusi humanog papiloma virusa visokog rizika induciraju karcinogenezu u stanicama domaćina ekspresijom virusnih onkoproteina E6 i E7 te njihovom interakcijom sa staničnim proteinima domaćina kao što su p53 i pRB. Onkogeni protein E6 veže se za p53 i potiče njegovu razgradnju. Protein p53 kontrolira procese staničnog rasta i diobe. Njegovom povećanom ekspresijom zaustavlja se stanični rast u G1 fazi staničnog ciklusa te omogućuje popravak DNA u slučaju njena oštećenja, a osim toga ima ulogu u indukciji apoptoze. Dakle, onkoprotein E6 svojim djelovanjem dovodi do snižene ekspresije p53 proteina pa stanica domaćina postaje neosjetljiva na oštećenja DNA te ima sposobnost izbjegavanja apoptoze, programirane smrti stanice. Najčešće u tumorima nalazimo gubitak funkcije proteina p53 što dovodi do nestabilnosti genoma i nekontrolirane diobe stanica. Onkoprotein E7 stvara kompleks s proteinom RB čije se djelovanje zasniva na supresiji gena koji reguliraju progresiju staničnog ciklusa, staničnu diferencijaciju i apoptozu. Kada se onkoprotein E7 veže za pRB, on ga inaktivira. Time stanica zaostaje u S fazi staničnog ciklusa, što stimulira replikaciju DNA. Stvarajući komplekse s glavnim tumorsupresorskim proteinima stanice domaćina, onkoproteini E6 i E7 stvaraju nove stanične fenotipove, otporne na procese regulacije staničnog ciklusa, što u konačnici dovodi do nekontrolirane proliferacije stanica. (10)

4.2.4 Klinička slika HPV infekcije

Infekcija humanim papiloma virusom očituje se stvaranjem kondiloma, a razlikujemo šiljaste (lat.*condyloma acuminatum*), invertirane (lat.*condyloma invertum*) i ravne

(lat.*condyloma planum*) kondilome. Za epitel vrata maternice i rodnice karakteristično je stvaranje ravnih kondiloma. (2)

4.2.4.1 Kožne bradavice

Obične kožne bradavice (lat.*verrucae vulgaris*) pojavljuju se na keratiniziranoj koži, na samom mjestu inokulacije. Autoinokulacijom bradavice na jednom prstu može se pojaviti bradavica na susjednom prstu ili na drugoj površini kože s kojom je bradavica u neposrednom dodiru. Kožne bradavice pojavljuju se kao ograničeni, hiperkeratozni papulo-noduli ili plakovi nepravilne površine. Najčešće se nalaze na rukama, prstima, stopalima i koljenima. Uglavnom su asimptomatske, ali mogu biti bolne na pritisak. Obično su benigne promjene. (9)

4.2.4.2 Dobroćudni tumori glave i vrata

Benigni tumori epitela u usnoj šupljini najčešće su pojedinačni papilomi. HPV podtipovi niskog rizika, 6 i 11, mogu uzrokovati papilome grkljana. Papilomi larinksa kod djece dovode do poremećaja disanja. (7)

4.2.4.3 Anogenitalne bradavice

Šiljasti kondilomi su egzofitične lezije izgledom poput cvjetače, a obično se nalaze u blizini vlažnih površina. Mogu se naći u perianalnom području, vaginalnom introitusu, vagini, stidnim usnama i vulvi. Također se mogu naći na suhim površinama, kao što je penis. Genitalne bradavice podrazumijevaju glatke papularne bradavice i keratotične bradavice, od kojih potonje nalikuju negenitalnim kožnim bradavicama zbog njihove zgusnute neravne površine. Ravne kondilome najčešće nalazimo na cerviksu, ali se mogu razviti i na vulvi, anusu i muškim genitalijama. Pojavljuju se kao bijele izrasline nalik plaku. Svi oblici genitalnih bradavica klinički se očituju do nekoliko mjeseci nakon inokulacije HPV-a, a prati

ih spor i indolentan tijek. Često su asimptomatske, ali mogu biti povezane s pruritusom, dok se krvarenje može opaziti ako lezije postanu konfluentne i nadražene odjećom. Većina pacijenata medicinsku pomoć potraži kada primijete kvržice na stidnici, perianalnom području ili periklitoralnom području, ili zbog pruritusa, odnosno povremenog krvarenja. (9)

4.2.4.4 Displazija i neoplazija vrata maternice

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), od ranije poznata kao cervikalna displazija, bolest je spolno aktivnih žena pa se zbog toga smatra spolno prenosivom bolešću. Makroskopski ne mora uzrokovati nikakve promjene, ali se može očitovati kao cervicitis, leukoplakija i erozija. Promjene se događaju u području transformacijske zone, a kriteriji za dijagnozu cervikalne intraepitelne neoplazije zasnivaju se na mikroskopskim značajkama stanica epitela tog područja, njihovom stupnju zrelosti, načinu njihova rasporeda i odnosu prema žlijezdama i stromi. (2)

Rak vrata maternice razvija se kroz četiri koraka. Najprije transmisijom HPV-a s inficirane osobe na zdravu, zatim perzistencijom virusa i progresijom klona trajno inficiranih stanica, najprije u prekancerozu, a onda u invazivni rak vrata maternice. Prosječno vrijeme između HPV infekcije i razvitka prekanceroze mnogo je kraće od prosječnog vremena potrebnog da iz prekanceroze nastane invazivni karcinom vrata maternice. Prema procjenama iz ranijih istraživanja velikih prekanceroza, rizik za nastanak invazije tijekom 5-10 godina iznosi 20 do 30%. Osim dobi, rizični čimbenik za invaziju je virusni tip, tipovi 16, 18 i 45 nalaze se u većini karcinoma. (12)

Sama intraepitelna neoplazija ne uzrokuje simptome, ali kao posljedica pratećeg cervicitisa može se javiti promijenjeni iscjedak, dok se kontaktno krvarenje javlja kod većih, vulnerabilnih eritroplakija i kod invazivnog karcinoma. (1)

4.2.5 Laboratorijska dijagnostika

Za dijagnostiku infekcije HPV-om koriste se metode molekularne dijagnostike kao što su hibridizacijske i amplifikacijske metode. U hibridizacijske metode spadaju *in situ* hibridizacija, *Southern blot* hibridizacija i *dot blot* hibridizacija, dok se pod amplifikacijske metode podrazumijeva lančana reakcija polimerazom. U rutinskoj dijagnostici ne primjenjuje se serologija niti izolacija virusa u staničnoj kulturi. Bradavice se detektiraju pomoću mikroskopije na temelju svojih histoloških obilježja, hiperplazije i hiperkeratoze, a u razmazima materničnog vrata bojenih po Papanicolaou infekcija se HPV-om otkriva na osnovu nalaza promijenjenih epitelnih stanica, tzv. koilocita. (7)

Standardiziran i odobren za kliničku praksu, Hybrid Capture II (HC II) test, danas se koristi u svrhu rutinskog probira i dokaza prisutnosti HPV DNA u brisu cerviksa. Za izvođenje ovog testa najprije se iz cervikalnog kanala pomoću citočetkice uzme stanični materijal te se nakon toga virusna DNA hibridizira s RNA probom. Za novonastali hibrid DNA-RNA veže se specifično DNA-RNA protutijelo obilježeno alkalnom fosfatazom koja potom aktivira kemiluminiscentni supstrat. Uz pomoć luminometra određuje se intenzitet supstrata, a to odgovara količini virusne DNA u uzorku. Uz pomoć koktela RNA proba može se utvrditi onkogeni rizik prisutnog virusa HPV-a. HC II test detektira niskorizične genotipove HPV-a 6, 11, 42, 43 i 44 te visokorizične genotipove HPV-a 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 i 56. Nedostatak ovog testa je niža osjetljivost u odnosu na PCR metodu s početnicama MY09/MY11 ili GP5/GP6 jer se na taj način mogu umnožiti svi genotipovi HPV-a. HC II test ne omogućava određivanje HPV genotipova, već samo detektira radi li se o visoko ili niskorizičnom genotipu virusa. Za dokazivanje i genotipizaciju HPV virusa koriste se Amplicor, Linear Array HPV genotyping test i PapilloCheck test. Dok Amplicor test

detektira 13 različitih HPV genotipova, a PapilloCheck 24, Linear Array HPV genotyping test može detektirati čak 37 HPV genotipova (HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, CP6108 i IS39). Princip svakog od tri testa je specifično umnažanje ciljne regije HPV DNA pomoću PCR-a, a zatim hibridizacija kojom se odredi genotip HPV-a. (11)

4.3 Cervikalna intraepitelna neoplazija

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) epitelna je promjena na vratu maternice koja izgleda kao invazivni karcinom, ali je ograničena samo na epitel i ne probija bazalnu membranu. CIN najčešće započinje kao žarište u području zone transformacije. Osnovni kriteriji za dijagnozu CIN-a podrazumijevaju poremećaj sazrijevanja i rasporeda stanica, abnormalnosti njihovih jezgara i povećanu mitotičku aktivnost, a obzirom na debljinu epitela koju promjene zahvaćaju, razlikuju se tri stupnja cervikalne intraepitelne neoplazije. Mjereći od bazalne membrane, ukoliko promjena zahvaća samo donju trećinu epitela, riječ je o CIN-u I. CIN II podrazumijeva promjene u epitelu od bazalne membrane do srednje trećine epitela, a CIN III zahvaćenost i gornje trećine epitela. Karcinom *in situ* (CIS) svrstava se u CIN III jer promjene također zahvaćaju cijelu debljinu epitela, a da je pritom bazalna membrana netaknuta. (1)

Cervikalna intraepitelna neoplazija histološka je dijagnoza za čiji je razvitak potrebna perzistentna infekcija virusom HPV-a. U 50 do 60% slučajeva CIN I spontano regredira unutar dvije godine. Maligni potencijal je nizak, ali i dalje deset puta veći nego u žena s normalnim citološkim nalazom. Kod CIN-a II i CIN-a III spontana regresija je rjeđa pa tako CIN II progredira u invazivni karcinom u 3 do 5% slučajeva, a CIN III u 20 do 30% unutar 10 godina. (13)

4.3.1 Dijagnostika cervikalne intraepitelne neoplazije

Cervikalna intraepitelna neoplazija obično se otkriva kod rutinskog ginekološkog pregleda, obzirom da ranije najčešće ne uzrokuje simptome. U ginekološkoj dijagnostici koristi se PAPA-test kao najbolja metoda probira za atipije epitela vrata maternice. Pod PAPA-testom podrazumijeva se uzimanje obriska s vagine, cerviksa i endocerviksa za citološku analizu. Kod abnormalnog citološkog nalaza, ovisno o stupnju promjene, dijagnostika se upotpunjava kolposkopijom s ciljanom biopsijom te patohistološkom analizom bioptata. (1)

Osjetljivost PAPA-testa je otprilike 50 – 70% i na osnovu njega se može uočiti do 70% staničnih promjena uzrokovanih HPV-om. Patognomonični nalaz staničnih promjena uzrokovanih virusom HPV-a je nalaz koilocita. Koilociti predstavljaju displastične pločaste stanice s povećanom jezgrom, karakterističnim perinuklearnim haloom, hiperkromazijom i nepravilnim konturama jezgre. PAPA-test temeljen na tekućinskoj citologiji (engl. LBC, Liquid Based Cytology) povećava osjetljivost citologije u detekciji premalignih lezija cerviksa uzrokovanih HPV-om na 85 do 95%. Naime LBC metodom smanjuje se postotak neadekvatnih uzoraka jer se iz uzorka odstranjuju eritrociti, granulociti, sluz i stanični detritus. Od klasičnog PAPA-testa razlikuje se u pripremi citološkog uzorka jer se stanice VCE obriska ne nanose direktno na staklo, već se prethodno fiksiraju u metanolu. Uređaj za pripremu LBC uzoraka služi automatskoj pripremi razmaza za citološku analizu te se na taj način postiže standardizacija pripreme uzorka i povećava broj stanica po razmazu. Prednost LBC-a je što uzorak ostaje stabilan do šest mjeseci, a iz istog uzorka mogu se vršiti dodatne pretrage, npr. molekularne pretrage dokazivanja i genotipizacije virusa HPV-a, imunocitokemija, analiza biomarkera. (11,14)

4.3.1.1 Citologija cerviksa

Stanice dobivene PAPA-testom se analiziraju. Na temelju izgleda citoplazme stanice određuje se podrijetlo stanice i diferencijacija, dok se na osnovi izgleda jezgre može zaključiti o statusu stanice, odnosno postoji li hiperplazija, novotvorina ili je u pitanju normalna stanica. Patološki promijenjene stanice na osnovi definiranih citomorfoloških kriterija klasificiraju se prema stupnju abnormalnosti i vrsti promijenjenih stanica. Godine 1988. je izrađen prijedlog nove klasifikacije kao jedinstvenog sustava terminologije i preporuka za kliničku upotrebu, pod nazivom „The Bethesda System“ (TBS). U svim citološkim laboratorijima u Hrvatskoj u primjeni je klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice nazvana „Zagreb 2002“, a izrađena je na temelju druge modifikacije TBS-a iz 2001.godine. Klasifikacija „Zagreb 2002“ posljednji je put ažurirana 2014.godine. (14)

Citološki nalaz abnormalnih pločastih, odnosno skvamoznih stanica se prema klasifikaciji „Zagreb 2002“ svrstava se u jednu od tri grupe. Prvu kategoriju čine atipične skvamozne stanice (engl. atypical squamous cells- ASC) kod kojih su promjene jače od benignih reaktivnih, ali nedovoljno jasne za citološku interpretaciju intraepitelne lezije. Ova kategorija dalje se dijeli na atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (engl. atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-US) te kategoriju gdje se ne može isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja – HSIL, a označava se kraticom ASC-H. Nakon atipičnih skvamoznih stanica, druga kategorija su skvamozne intraepitelne lezije (SIL) koje se dijele na SIL niskog stupnja i SIL visokog stupnja. Dok skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja odgovara patohistološkom nalazu CIN-a I, skvamoznoj intraepitelnoj leziji visokog stupnja odgovaraju CIN II, CIN III/CIS te sumnja na početnu invaziju. CIN II i CIN III predstavljaju predstadij pločastog karcinoma vrata maternice. Od citomorfoloških promjena kod skvamozne intraepitelne lezije vidljivo je povećanje jezgre s poremećenim omjerom jezgra:citoplazma u korist jezgre, zatim anizonukleoz, polimorfija,

bi- i multinukleacija, hiperkromazija s grubljim, ali pravilno raspoređenim kromatinom. Posljednja kategorija uključuje nalaz malignih stanica pločastog epitela i naziva se planocelularni karcinom. (14)

U VCE razmazu moguć je nalaz abnormalnih cilindričnih, odnosno glandularnih stanica. Nalaz abnormalnih glandularnih stanica može se svrstati u jednu od tri kategorije. Prva kategorija su atipične glandularne stanice (engl. atypical glandular cells; AGC), a one se dijele na vjerojatno reaktivne promjene, vjerojatno intraepitelnu leziju te vjerojatno invazivnu leziju. Kategorija atipičnih glandularnih stanica predstavlja „graničnu” citologiju cilindričnih lezija. Ukoliko se sumnja da je riječ o epitelu podrijetla endocerviksa, uz citološku kontrolu može se preporučiti HPV test i kolposkopija, a pri sumnji da su abnormalne stanice porijeklom iz endometrija, preporuča se uterobrush, odnosno citološki obrisak endometrija te ultrazvučna pretraga i histološka potvrda. Drugu kategoriju čini nalaz adenocarcinoma in situ (AIS), a odnosi se na leziju podrijetla endocervikalnog cilindričnog epitela koji zahtijeva kolposkopiju i histološku potvrdu. U treću kategoriju spada nalaz adenokarcinoma koji zahtijeva neodgodivu histološku potvrdu. Uz svaku od tri kategorije žljezdanih stanica označi se moguće podrijetlo abnormalnih glandularnih stanica, dakle na osnovi citoloških osobina stanica određuje se jesu li endocervikalnog, endometrijskog, ekstrauterinog (najčešće iz jajnika) ili neodređenog podrijetla. (14)

4.3.1.2 Biološki biljezi u citodijagnostici lezija cerviksa

S ciljem poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti citologije u otkrivanju lezija visokog stupnja koriste se metode koje se temelje na biološkim biljezima. Na citološkim uzorcima vrata maternice najčešće se primjenjuje dvojno bojenje pomoću imunocitokemijskih biljega p16 i Ki-67. Biomarker p16 služi kao biljeg transformirajuće HPV infekcije koja je preduvjet nastanka cervikalne intraepitelne neoplazije i pločastog karcinoma. Biljeg Ki-67 je nuklearni

protein, povezan s regulacijom staničnog ciklusa. On je prisutan u svim fazama staničnog ciklusa, osim u G0 fazi. Dok protutijelo na Ki-67 boji stanice u proliferaciji, stanice u mirovanju su negativne. Dvojnim bojenjem dokazana proliferacijska aktivnost stanica i disregulacija staničnog ciklusa može ukazivati na povećan rizik od teške displazije i raka vrata maternice. Evaluacijom dvojnog biljega p16/Ki-67, dokazana je podjednaka osjetljivost i viša specifičnost u usporedbi s grupnim HPV testom u otkrivanju promjena vrata maternice teškog stupnja kod žena s nalazom ASC-US i SIL niskog stupnja u Papa-testu. (14)

4.3.2 Terapijski postupnik kod cervikalnih intraepitelnih neoplazija

Patohistološki nalaz CIN-a I zahtijeva kontrolni PAPA-test za 6 i za 12 mjeseci, a kod adolescentica tek za 12 mjeseci. Ukoliko kontrolna citološka pretraga i dalje pokazuje abnormalan nalaz, preporučuje se učiniti kolposkopiju. Kod abnormalnih kolposkopskih promjena ide se na terapijsku eksciziju, a kod normalnog kolposkopskog nalaza preporučena je daljnja opservacija. (15)

Citološki nalaz cervikalnih intraepitelnih lezija visokog stupnja zahtijeva kolposkopiju i ciljanu biopsiju, odnosno eksciziju lezije. Kod biopsijom dokazanih promjena u smislu CIN-a II/ CIN-a III, dokazane zahvaćenosti rubova ekscizije, odnosno ako je endocervikalni kiretman pozitivan, potrebna je reevaluacija PAPA-testom, kolposkopija i endocervikalni kiretman (ECC) za 4-6 mjeseci. Druga mogućnost je terapijska ekscizija lezije. Ako rubovi ekscizije nisu zahvaćeni i endocervikalni kiretman je negativan, prema terapijskom postupniku se PAPA-test i kolposkopija ponavljaju za 6 i za 12 mjeseci, a HPV-HR (DNA) testiranje za 9 do 12 mjeseci. Ukoliko je učinjena konizacija promjene, ide se na patohistološku obradu odstranjenog tkiva. Ako je dokazana zahvaćenost rubova ekscizije i/ili

je pozitivan nalaz endocervikalne kiretaže, potrebna je reevaluacija PAPA-testom, kolposkopija i endocervikalni kiretman za 4-6 mjeseci, a može se ići i na reeksciziju rekonizacijom ili amputacijom cerviksa. Ukoliko rubovi ekscizata nisu zahvaćeni, PAPA-test i kolposkopija ponavljaju se za 6 i za 12 mjeseci, a HPV-HR (DNA) testiranje za 9-12 mjeseci. (15)

Danas se za liječenje cervikalne intraepitelne neoplazije najčešće koristi elektrodijatermijska ekscizija malom petljom, a metoda se naziva LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone). Opseg ekscizije ovisi o veličini i proširenosti promjene, stoga je za promjene ograničene na egzocerviks dovoljna samo ekscizija transformacijske zone. U indikacije za LLETZ spadaju svi stupnjevi CIN-a dokazani PHD nalazom, odnosno skvamozne intraepitelne lezije (SIL) otkrivene citološki s kolposkopski nedvojbenim CIN nalazom i zadovoljavajući nalazi kolposkopije bez znakova invazije. LLETZ je kontraindiciran kod promjena čija endocervikalna granica kolposkopijom nije vidljiva, kod klinički vidljivog invazivnog cervikalnog karcinoma, kod trudnoće, poremećaja koagulacije krvi, cervicitisa te nejasnih abnormalnosti vrata maternice. Ukoliko se promjena širi u cervikalni kanal može se učiniti konusna biopsija petljom pomoću široke petlje koja služi eksciziji transformacijske zone te male petlje za eksciziju žljezdanih kripti. LLETZ zahvat se izvodi u lokalnoj anesteziji, a odstranjeno tkivo šalje se na patohistološku obradu. Stopa izlječenja ovom metodom iznosi 90 do 97%. (1)

4.4 Rak vrata maternice

Najčešći karcinomi vrata maternice su karcinomi pločastih stanica s udjelom od 75%. Ostatak čine adenokarcinomi (20%), dok su vrlo rijetki neuroendokrini tumori malih stanica. Svi ovi tipovi karcinoma uzrokovani su HPV infekcijom. Karcinom pločastih stanica ima

vrhunac incidencije oko 45. godine, otprilike 10 do 15 godina nakon otkrivanja prekursorske lezije, cervikalne intraepitelne neoplazije. Progresija prekursorske lezije je varijabilna i nepredvidljiva, a uključuje, osim HPV infekcije, i mutacije gena. Invazivni karcinom vrata maternice razvija se u zoni transformacije cerviksa.(16) Makroskopski može biti endofitičan, urastajući u cervikalni kanal i egzofitičan, stvarajući papilarne mase sklone nekrozi i krvarenju. Širenjem tumora u parametrijsko meko tkivo može doći do fiksacije maternice za okolne zdjelične strukture. Cervikalni se karcinom osim lokalnom invazijom širi i limfogeno, u regionalne limfne čvorove, parametrijske, opturatorne, presakralne te limfne čvorove uz unutarnju ilijačnu arteriju. Vjerojatnost širenja tumora u zdjelične limfne čvorove ovisi o kliničkom stadiju bolesti. Rjeđe se širi hematogeno, dajući udaljene metastaze u mozak i pluća. (1,2)

Invazivni rak vrata maternice uglavnom se nađe kod žena koje nikada nisu bile na PAPA-testu ili koje godinama nisu bile na ginekološkom pregledu. U tim slučajevima, rak vrata maternice se često prezentira simptomatski, nepravilnim vaginalnim krvarenjem, leukorejom, bolnim koitusom što se naziva dispareunija ili pak disurijom. Liječenje je kirurško, a uključuje histerektomiju i disekciju limfnih čvorova. Kod mikroinvazivnih karcinoma može se učiniti konizacija. Smrtnost od karcinoma povezana je sa stadijem u kojem se karcinom nalazi i, u slučaju neuroendokrinih karcinoma, tipom stanica. Lokalne metastaze su češće uzrok smrti nego udaljene metastaze, a posebice se to odnosi na zatajenje bubrega, uzrokovano opstrukcijom mokraćnog mjehura i uretera, kao uzrok smrti. (16)

5 Prevencija raka vrata maternice

Prevencija bolesti podrazumijeva poduzimanje postupaka kojima će se bolest onemogućiti, odnosno spriječiti. Primarna prevencija odnosi se na uklanjanje rizika ili uzročnika bolesti, a usmjerena je na zdrave osobe. Primjer primarne prevencije je cijepljenje. Sekundarna prevencija uključuje prepoznavanje bolesnika u ranom stadiju bolesti kod kojih se pravodobnom intervencijom može spriječiti pojava manifestne bolesti te na taj način očuvati kvaliteta života bolesnika. Tercijarna prevencija podrazumijeva zbrinjavanje onih stanja koja se ne mogu liječiti odnosno stanja kada unatoč liječenju ostaju posljedice, a za cilj ima očuvati kvalitetu života bolesnika. Primjer tercijarne prevencije je ublažavanje boli kod zadnjeg stadija zloćudnih bolesti.(17)

Primarna prevencija raka vrata maternice odnosi se na cijepljenje protiv humanog papiloma virusa, a provodi se u dobi od 9 do 14 godina, dakle prije početka seksualne aktivnosti. U primarnu intervenciju spada i edukacija adolescenata o sigurnom spolnom odnosu te odgađanju započinjanja seksualne aktivnosti, a za one koji su stupili u spolne odnose, osiguranje dostupnosti kondoma. Zatim je važna edukacija o štetnosti pušenja koje uglavnom započinje u adolescentskoj dobi, a što predstavlja rizični faktor raka vrata maternice, kao i ostalih tumora. (3)

Sekundarna prevencija raka vrata maternice usmjerena je na seksualno aktivne žene, dakle skupinu koja je pod rizikom za HPV infekciju. Sekundarna prevencija uključuje redovite ginekološke preglede i uzimanje PAPA-testa kako bi se na vrijeme otkrile abnormalne stanice, odnosno prekancerozne lezije te njihovim uklanjanjem spriječila progresija u invazivni karcinom. Tercijarna prevencija odnosi se na liječenje invazivnog

karcinoma i palijativnu skrb. Invazivni karcinom liječi se kirurški, radioterapijom i kemoterapijom.(3)

5.1 Primarna prevencija – cijepljenje protiv HPV-a

Za cijepljenje protiv infekcije HPV-om registrirana su tri cjepiva. Dvovalentno (Cervarix), četverovalentno (Silgard / Gardasil) i devetvalentno (Gardasil 9). Dok svako od ovih cjepiva štiti od infekcije uzrokovane HPV tipovima 16 i 18, četverovalentno cjepivo štiti također protiv HPV tipova 6 i 11, kao najčešćih uzročnika spolnih bradavica, a devetvalentno cjepivo uz tipove 16, 18, 6 i 11, štiti i protiv tipova 31, 33, 45, 52, 58, koji također spadaju u onkogene tipove. Cjepiva se pripremaju tehnologijom rekombinantne DNA iz visoko pročišćenih čestica proteina L1 koje ne mogu inficirati stanice niti uzrokovati bolest.(18)

U Republici Hrvatskoj se prema Programu imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse preporučuje besplatno cijepljenje protiv infekcije HPV-om za djevojčice i dječake koji pohađaju osmi razred osnovne škole. Hrvatski zavod za javno zdravstvo u 2019. godini organizirao je besplatno, ali neobavezno cijepljenje za sve djevojke i mladiće osmih razreda osnovne škole te za sve učenike i učenice srednjih škola, a najdulje do 1.srpnja 2019.godine. Na početku školske godine doktori školske i adolescentne medicine održali su edukativni sastanak za roditelje učenika osmih razreda osnovne škole i uručili im poziv na cijepljenje protiv HPV-a. (19)

HPV cjepivo namijenjeno je za zaštitu od premalignih lezija genitalnog područja i bradavica anogenitalnog područja te zaštitu od karcinoma cerviksa. Cijepljenje učenika i učenica provodi se cjepivom pod nazivom Gardasil 9 koji sadrži tipove HPV-a 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Djevojčice i dječaci u dobi do uključujući 14 godina primaju dvije doze

cjepiva u razmaku od šest mjeseci, dok se nakon petnaestog rođendana cjepivo prima u tri doze. Između prve i druge doze preporučuje se razmak od dva mjeseca, a između druge i treće doze četiri mjeseca. Sve tri doze preporučuje se primiti unutar 12 mjeseci. Nakon provedenog cijepljenja zaštita od HPV infekcije je dugotrajna. Na taj način se sprječava oko 70-80% premalignih promjena na cerviksu te oko 90% karcinoma cerviksa, međutim, cijepljenje nije zamjena za probir raka vrata maternice pa svaka cijepljena žena, kao i necijepljena, treba redovito odlaziti na ginekološke preglede radi uzimanja PAPA-testa. (20)

5.1.1 Rizici cijepljenja

HPV cjepivo u upotrebi je diljem svijeta i pokazalo se sigurnim. Nakon primjene HPV cjepiva u nekim slučajevima može doći do pojave blagih ili umjerenih reakcija koje ne traju dugo i prolaze same od sebe. Najčešće nuspojave cjepiva su glavobolja, reakcija na mjestu primjene injekcije kao naprimjer bol, crvenilo i oticanje, zatim umor i bol u mišićima. Kratke nesvjestice i grčeviti pokreti mogu se javiti nakon bilo kojeg medicinskog zahvata, uključujući i cijepljenje, a da bi se izbjegla pojava nesvjestica i ozljeda uzrokovanih padovima, preporučuje se nakon cijepljenja ostati sjediti oko 15 minuta. (20)

5.2 Sekundarna prevencija

PAPA-test morfološki je test probira za rak vrata maternice koji se smatra najboljim testom probira za rak općenito jer je njegovom uporabom došlo do značajnog smanjenja morbiditeta, ali i mortaliteta od raka vrata maternice. PAPA-test koristi se u probiru asimptomatskih žena gdje analizom citologije vrata maternice omogućava otkrivanje predstadija te ranih stadija raka vrata maternice. On se u razvijenim zemljama koristi u sklopu organiziranog nacionalnog programa probira koji funkcionira na način da žene na kućnu

adresu dobiju poziv da se odazovu na ginekološki pregled u okviru kojeg se napravi PAPA-test. Cilj organiziranog nacionalnog probira je postići pokrivenost populacije od 80%. S druge strane, postoji oportunistički probir, kod kojeg se PAPA-test uzima ženama koje same dođu ginekologu na pregled. Budući da na redovite ginekološke preglede pretežno dolazi ista skupina žena, oportunističkim se probirom postiže znatno niža pokrivenost populacije. Smatra se da je upravo neprovođenje probira kod žena do 65. godine života najvažniji čimbenik rizika za razvoj raka vrata maternice. (14)

American Cancer Society predlaže jednom godišnje ginekološki pregled žena i uzimanje PAPA-testa za sve žene starije od 21 godine, a približno tri godine nakon početka seksualne aktivnosti, dok nakon 30.godine, ukoliko su imale uzastopno tri ili više urednih nalaza PAPA-testa, dovoljno ih je obavljati u intervalima od 2 do 3 godine. (21)

U Hrvatskoj se više od 40 godina primjenjivao oportunistički probir, a od 01.12.2012. godine provodi se organizirani probir za žene od 25. do 64. godine života.(14) Poziv za preventivni ginekološki pregled koji uključuje PAPA-test na kućnu adresu stiže poštom od županijskih zavoda za javno zdravstvo, a žene se javljaju primarnom ginekologu. Ukoliko je nalaz PAPA-testa uredan, preporučeni interval do idućeg uzimanja PAPA-testa je tri godine. U pozitivnih žena provedba Programa nadopunjena je kolposkopijom i ciljanom biopsijom. Cilj Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj je uključiti što veći broj žena u program ranog otkrivanja raka vrata maternice, smanjiti pojavu invazivnog raka vrata maternice za 60% te smanjiti smrtnost od raka vrata maternice za 80%. (22)

Danas je detekcija visokorizičnog HPV-a uvrštena u probir za rak vrata maternice, a prema preporukama Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju grupni HPV test se koristi kod žena s graničnim citološkim nalazom (ASC-US, AGC) u svrhu procjene potrebe za kolposkopijom. Kod žena mlađih od 25 godina HPV test se ne radi u trijaži ASC-US-a jer

je kod njih velika učestalost prolaznih HPV infekcija. Isto tako preporuka je da se učini nakon konizacije te u primarnom probiru za rak vrata maternice kod žena starijih od 30 godina, a genotipizacijski test za HPV tipove 16 i 18 koristi se za procjenu rizika kod AGC-a neodređenog značenja u okviru multimodalnog pristupa ili uz negativan PAPA-test i pozitivan HPV test. Budući da je dokazano da nakon liječenja cervikalnih intraepitelnih neoplazija pozitivan HPV test ima veću osjetljivost i sličnu specifičnost u usporedbi s ponovljenom citologijom i statusom ekscizijskih rubova, HPV test je uveden u protokole praćenja nakon liječenja CIN-a, a preporučeno je šest mjeseci nakon zahvata uraditi uz PAPA-test i HPV test. (14)

5.3 Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija podrazumijeva liječenje karcinoma vrata maternice te palijativnu skrb u slučaju terminalnog stadija bolesti. Metoda liječenja karcinoma vrata maternice ovisi o stadiju bolesti, ali i algoritmu liječenja ustanove u kojoj se liječenje provodi. Liječenje može biti kirurško, zračenjem, kemoterapijom, ali i kombinirano. U ranoj fazi metoda izbora je kirurški zahvat. U uznapredovalom stadiju primjenjuje se radioterapija i kemoterapija u međusobnoj kombinaciji. Kod diseminirane bolesti provodi se palijativno liječenje primjenom kemoterapije ili radioterapije. Što se tiče kirurškog liječenja, opseg zahvata ovisi o kliničkom stadiju bolesti. (1)

Stupanj proširenosti karcinoma vrata maternice određuje se na temelju FIGO klasifikacije. U stadiju I, kada je karcinom ograničen na vrat maternice, učini se histerektomija, a ukoliko je prisutna limfovaskularna invazija, uz histerektomiju se učini i zdjelčna limfadenektomija. U stadiju II, rak je proširen izvan cerviksa, ali ne dopire do zida zdjelice, zahvaća vaginu, ali ne i njenu distalnu trećinu. U podstadiju IIA nije infiltriran

parametriju, stoga se u podstadiju IIA učini radikalna histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom, dok u podstadiju IIb dolazi do infiltracije parametrija pa je metoda izbora vanjska radioterapija zdjelice uz kemoterapiju te brahiterapiju. Brahiterapija, odnosno intrakavitarno zračenje, postupak je uvođenja radioaktivnog izvora u šupljinu maternice što mu omogućuje blizak dodir s područjem koje se želi zračiti. Kao izvor zračenja danas se najčešće rabe radioaktivni cezij (^{137}Cs) te iridij (^{192}Ir). Stadij III ima dva podstadija. U podstadij IIIA svrstavaju se karcinomi koji se šire u donju trećinu rodnice, ali ne dosežu zdjelični zid. Podstadiju IIIB pripadaju karcinomi koji dosežu zdjelični zid i/ili postoji karcinomom uzrokovana hidronefoza, odnosno afunkcionalan bubreg. Oba podstadija liječe se kemoiradijacijom i brahiterapijom, kao i stadij IVA kad karcinom zahvaća sluznicu mjehura ili rektuma. Ukoliko nakon zračenja zaostane dio tumora ograničenog u središnjem dijelu zdjelice, indicirano je odstranjenje svih organa zdjelice. Ukoliko karcinom daje udaljene metastaze, izvan male zdjelice, klasificira se kao stadij IVB i kod njega je potreban individualiziran pristup. Kemoterapija je tada primarni izbor, međutim odgovor na liječenje prisutan je u samo 15 do 25% pacijentica. (23,24)

6 Rasprava

HPV infekcija nesumnjivo predstavlja jedan od glavnih uzroka displazija i invazivnog karcinoma vrata maternice. Budući da sama intraepitelna lezija na cerviksu ne uzrokuje simptome, uočava se tek pri ginekološkom pregledu, odnosno u sklopu citološkog probira. Otkada je PAPA-test primjenjen u sklopu organiziranog probira, smrtnost od karcinoma cerviksa smanjena je više od 80% u posljednjih 50-ak godina. Unatoč organiziranom probiru koji se u Hrvatskoj provodi od 2012.godine za žene u dobi od 25 do 64 godine, rak vrata maternice u Hrvatskoj čini 4% svih karcinoma u žena, s 280 novooboljelih u 2015.godini. Najveći problem kod sekundarne prevencije predstavlja nesudjelovanje svih žena u probiru. To potvrđuje usporedba podataka o prevalenciji raka vrata maternice i njime uzrokovanog mortaliteta za Finsku i Njemačku. U Finskoj broj novootkrivenih slučajeva karcinoma cerviksa iznosi 4 na 100 000 godišnje, a mortalitet 1/100 000 godišnje. Nisku prevalenciju i mortalitet može se pripisati vrlo visokom postotku žena uključenih u probir, od čak 93%. Za razliku od Finske, u Njemačkoj je u probir uključeno 50% žena, a u skladu s tim prevalencija karcinoma cerviksa iznosi 14.7/100 000 godišnje s mortalitetom od 7.1/100 000. Drugi, manji problem sekundarne prevencije je osjetljivost konvencionalnog PAPA-testa koja iznosi 50 do 70%. Danas postoji suvremena tehnologija pripreme citološkog uzorka, tzv. tekućinska citologija (engl. LBC, Liquid Based Cytology) koja povećava osjetljivost citologije u detekciji premalignih lezija cerviksa uzrokovanih HPV-om na 85 do 95%. Unatoč velikom napretku metoda probira i metoda liječenja prekanceroza, prisutan je velik broj novootkrivenih slučajeva karcinoma cerviksa. Stoga se kao moguće rješenje smanjenja incidencije karcinoma cerviksa nudi primarna prevencija, odnosno HPV imunizacija. (1,4,11,22,25)

U RH cijepljenje protiv humanog papiloma virusa provodi se Gardasil 9 cjepivom koje štiti od HPV tipova 6 i 11 kao najčešćih uzročnika spolnih bradavica te protiv HPV tipova 16,

18, 31, 33, 45, 52 i 58 kao uzročnika premalignih lezija i karcinoma vrata maternice, ali i karcinoma stidnice, rodnice i anusa. Hrvatski zavod za javno zdravstvo u 2019.godini organizirao je neobavezno i besplatno cijepljenje protiv HPV-a djevojčica i mladića osmih razreda osnovne škole te svih učenika i učenica srednjih škola. Cijepljenjem se sprječava oko 70 do 80% premalignih lezija i 90% karcinoma cerviksa, ali cjepivo pokazuje učinkovitost isključivo ako je primjenjeno prije dolaska u doticaj s virusom HPV-a, dakle prije početka seksualne aktivnosti. Ono nema terapijski učinak u osoba koje već imaju bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu, ali im pruža zaštitu od bolesti uzrokovanih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu. Isto tako cjepivo nema učinka na već postojeću trajnu infekciju. Zasada nije poznat vremenski period trajanja zaštite stečene cijepljenjem, a u tijeku su ispitivanja kojima će se uvidjeti potreba za eventualnim docijepljivanjem. U istraživanju trajnosti imunološkog odgovora, kod dječaka i djevojčica koji su u vrijeme cijepljenja Gardasilom 9 bili u dobi od 9 do 15 godina, uočena je seropozitivnost u njih 90 do 99% i nakon pet godina. Osim cjepiva, u primarnu prevenciju spada i odgovorno spolno ponašanje koje uključuje odgađanje spolnih odnosa, kasnije stupanje u spolne odnose te pravilnu primjenu kondoma pri spolnom odnosu, stoga je nužno provoditi edukaciju adolescenata, u čemu važnu ulogu osim ginekologa imaju i liječnici školske medicine, obiteljske medicine te pedijatri. (19,20,26,27)

Unatoč uvođenju cijepljenja protiv HPV-a te njegove visoke učinkovitosti, ono neće dovesti do eradikacije karcinoma cerviksa. Jedan od razloga je što postoje i drugi tipovi HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu, a uzročnici su malignih lezija. Drugi razlog može biti nepridržavanje protokola cijepljenja ili ukoliko je osoba u vrijeme cijepljenja već bila inficirana virusom HPV-a. Dakle, cjepivo ne predstavlja zamjenu za rutinski pregled cerviksa pa se svakoj cijepljenoj ženi, kao i necijepljenoj, preporučaju redoviti ginekološki pregledi radi uzimanja PAPA-testa. Uz primarnu i sekundarnu prevenciju, važno je i odgovorno spolno

ponašanje kojim se smanjuje rizik prijenosa svih spolno prenosivih uzročnika pa tako i HPV-a te svih posljedica koje sa sobom nosi infekcija.(25)

7 Zaključak

Rak vrata maternice danas je drugi najčešći rak u žena u svijetu, iako predstavlja jedan od najpreventabilnijih sijela raka zbog poznatog uzročnika te mogućnosti njegove prevencije, odnosno postojanja cjepiva protiv HPV-a. Osim toga, više od 90% slučajeva infekcije HPV-om spontano prolazi, a i u slučaju perzistentne infekcije, promjene u smislu CIN-a I spontano regrediraju u 50 do 60% slučajeva unutar dvije godine, stoga je najčešće potrebna samo opservacija. Kod CIN-a II i CIN-a III spontana regresija je rjeđa pa CIN II progredira u invazivni karcinom u 3 do 5% slučajeva, a CIN III u 20 do 30% unutar 10 godina. Zbog relativno dugog razdoblja između infekcije i progresije premalignih promjena u invazivni karcinom te postojanja probira kojim se premaligne promjene otkrivaju, a čije rano liječenje omogućava gotovo potpuno izlječenje, izuzetna je važnost redovitih ginekoloških pregleda radi uzimanja PAPA-testa. Zbog jednostavnih i lako dostupnih metoda primarne i sekundarne prevencije raka vrata maternice, niti jedna žena danas ne bi trebala umrijeti od ove zloćudne bolesti.

8 Sažetak

Vrat maternice sastoji se od endocerviksa te egzocerviksa. Na egzocerviksu, između originalne i sekundarno nastale skvamokolumnarne granice, nalazi se zona transformacije koja je osjetljiva na djelovanje raznih onkogenih čimbenika pa je upravo ona područje nastanka cervikalnih prekanceroza i karcinoma. Smatra se da nastanku gotovo svih cervikalnih prekanceroza i karcinoma prethodi HPV infekcija. Postoji 30 do 40 HPV genotipova koji inficiraju genitalnu sluznicu, a dijele se u kategorije visokog i niskog onkogenog rizika. Genotipovi niskog onkogenog rizika uzrokuju benigne anogenitalne bradavice, dok su visokorizični tipovi povezani s prekancerozama i karcinomom materničnog vrata. U 90% slučajeva HPV infekcija prolazi spontano unutar dvije godine, samo mali dio perzistira i potom progredira u cervikalni karcinom, za što je potrebno 15 do 20 godina. Skrining, koji uključuje redovite ginekološke preglede i uzimanje PAPA-testa, omogućuje identifikaciju prekanceroznih lezija u fazama kada ih je lako liječiti pa je upravo neprovođenje probira kod žena najčešći čimbenik rizika za razvoj raka vrata maternice. Primarna prevencija infekcije HPV-om podrazumijeva cijepljenje koje se provodi prije započinjanja seksualne aktivnosti, u dobi između 9 i 14 godina. U Hrvatskoj se cijepljenje provodi Gardasil 9 cjepivom koje štiti od nisko i visokorizičnih genotipova HPV-a. Na taj se način sprječava oko 70-80% premalignih promjena na cerviksu te oko 90% karcinoma cerviksa. Budući da cijepljenje ne predstavlja zamjenu za probir raka vrata maternice, svaka cijepljena žena, kao i necijepljena, treba redovito odlaziti na ginekološke preglede radi uzimanja PAPA-testa.

Ključne riječi: zona transformacije, HPV infekcija, cervikalne prekanceroze, rak vrata maternice, skrining, PAPA-test, Gardasil 9

9 Summary

The cervix of the uterus is divided into endocervix and ectocervix. The transformation zone is the area between the original and the new squamocolumnar junction and it is located on the surface of ectocervix. Most cervical precancerous lesions and cancers begin in the transformation zone because many oncogenic factors affect the transformation zone. The most of precancerous lesions and cancers are preceded by human papillomavirus infection. About 30 to 40 HPV genotypes infect genital mucosa and are classified as low or high oncogenic risk. Low risk genotypes cause benign anogenital warts whereas high risk genotypes are associated with cervical precancerous changes and cancers. Approximately 90% of cervical HPV infections are cleared within 2 years, only a small percent of infections persist latently, leading to disease progression and it takes 15 do 20 years for cervical cancer to develop. Screening allows the identification of precancerous lesions at stages when they can easily be treated. The most common risk factor for developing cervical cancer is a low attendance for cervical screening. Primary prevention of HPV infection involves vaccination of girls and boys aged 9 to 14 years, before they become sexually active. A vaccine Gardasil 9 is currently in use in Croatia and it protects against low and high-risk HPV genotypes. Vaccination prevents about 70-80% of premalignant changes in the cervix and about 90% of cervical cancers. HPV vaccination doesn't replace cervical cancer screening, so every vaccinated woman, as well as non-vaccinated, should regularly go for gynecological examinations to get a Pap-test.

Keywords: the transformation zone, human papillomavirus infection, cervical precancerous changes, cervical cancer, screening, Pap-test, Gardasil 9

10 Literatura

1. Šimunić V. i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija (4.prerađeno i dopunjeno izd.). Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. WHO: Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. WHO Fact Sheet, 24 January 2019 Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/> (Pristupljeno: 10.03.2019.)
4. Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Zdravstveno-statistički ljetopis grada Zagreba za 2018.godinu, Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar”; 2019.
Dostupno na:
http://www.stampar.hr/sites/default/files/Publikacije/2019/file/ajax/field_image/und/0/form-0xw54Olk2kelakWnQLN3FDbWeR7gIprEK-u25k4uggg/ljetopis_2018.-nzjz_dr.andrijastampar-web.pdf (Pristupljeno:10.03.2019.)
5. Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice, Zagreb;2010. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20vrata%20maternice.pdf> (Pristupljeno:12.03.2019.)
6. Šekerija M, Čukelj P. Epidemiologija raka vrata maternice. Zagreb; 2017. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/860017> (Pristupljeno: 15.03.2019.)
7. Kalenić S. i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
8. Achampong Y, Kokka F, Doufekas K, Olaitan A. Prevention of Cervical Cancer. Journal of Cancer Therapy, 9, 79-88; 2018. Dostupno na: <https://doi.org/10.4236/jct.2018.91009> (Pristupljeno: 13.03.2019.)

9. Gearhart, Peter A., et al. "Human Papillomavirus." *eMedicine*, 2004. Updated: Feb 05, 2019. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/219110-overview> (Pristupljeno: 15.03.2019.)
10. Grahovac B, Šimat M, Krašević M, Humani papiloma virus i karcinom cerviksa – imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. *Medix*.2005;11(58):67-71.
11. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa. *Medicina Fluminensis*. 2010;46(2):112-123.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
13. Collins S, Aurulkumaran S, Hayes S, Jackson S, Impey L. *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology*, Third Edition, 2013.
14. Štemberger-Papić S. i sur. Citologija vrata maternice (Papa-test) – terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice. *Medicina fluminensis*. 2016, Vol. 52, No. 3, p. 324-336 Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina> (Pristupljeno: 13.03.2019.)
15. Cervikalne intraepitelne lezije, Smjernice za dijagnostiku i liječenje. Dostupno na: <http://www.hdgo.hr/userFiles/upload/documents/aktualne-teme/CX/CX-TH-HDGO.pdf> (Pristupljeno:14.03.2019.)
16. Kumar V. i sur. *Robbins Basic Pathology*, 9th Edition, 2013.
17. Promocija zdravlja i prevencija bolesti. Dostupno na: <http://www.nzjz-split.hr> (Pristupljeno:18.03.2019.)
18. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) – novost. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/> (Pristupljeno:18.03.2019.)

19. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2019. godini.
Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/12/PROVEDBENI-PROGRAM-OBEVZNOG-CIJEPLJENJA_2019.pdf (Pristupljeno:18.03.2019.)
20. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Letak_HP.V.pdf
(Pristupljeno:18.03.2019.)
21. Ebling Z. i sur. Nacionalni program prevencije i ranoga otkrivanja raka u Hrvatskoj.
Med Vjesn 2007; 39(1-4): 19-29
22. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/#rak-maternice> (Pristupljeno: 20.03.2019.)
23. Cervical Cancer Stages. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html> (Pristupljeno:26.05.2019.)
24. Liječenje raka vrata maternice. Dostupno na: <http://www.onkologija.hr/rak-vrata-maternice/rak-vrata-maternice-lijecenje/> (Pristupljeno:26.05.2019.)
25. Matijević R. Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papilomavirusom. Gynaecol Perinatol 2007;16(3):109–114
26. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_hr.pdf (Pristupljeno:27.05.2019.)
27. Kuvačić I. I sur. Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18. 2007. Medix 13:72-73.

11 Životopis

Tea Smiljanić rođena je 09. kolovoza 1993. godine u Zagrebu. Drugu osnovnu školu pohađala je od 2000. do 2008. godine u Bjelovaru. Po završetku osnovne škole upisuje Opću gimnaziju u Bjelovaru koju završava 2012. godine odličnim uspjehom. Akademske godine 2013./2014. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno njemačkim te španjolskim jezikom.