

PREVENCIJA PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMJENA VRATA MATERNICE U ADOLESCENCIJI

DENI KARELOVIĆ^{1,2}, MARKO DRAŽEN MIMICA³, PAVAO PETROVIĆ⁴, LUKRECIJA KARELOVIĆ²

Rak vrata maternice (RVM) je, poslije raka dojke, drugi po učestalosti maligni tumor žena, a u zemljama u razvoju to je najčešći maligni tumor. RVM je danas znak nemara, neznanja i nerazvijenosti. Od svih zloćudnih tumora, RVM se može najbolje prevenirati. Na raspolaganju su nam edukacija o sigurnijim spolnim odnosima, redovito traženje premalignih bolesti, a danas imamo na raspolaganju i visoko učinkovito cjepivo. Spolni odnosi bez korištenja barijernih metoda kontracepcije u adolescenciji, osobito u razdoblju prije postizanja nubiteta su važan predisponirajući čimbenik spolno prenosivih bolesti pa tako i premalignih i malignih promjena vrata maternice. Genitalna infekcija uzrokovana humanim papiloma virusom (HPV) je najčešća spolno prenosiva bolest. HPV se može izolirati iz vrata maternice u oko 65% gradskih adolescentica i najvažniji je poznati predisponirajući čimbenik RVM-a, bez kojeg nema razvoja bolesti. Trenutno postoje dva cjepiva, prve generacije, koja su se pokazala uspješnima u preveniranju infekcije HPV-om tipova 16 i 18. U skorijoj budućnosti se nadamo kako će to cijepljenje i u našoj državi biti besplatno. Također se može očekivati smanjivanje cijene potonjih cjepiva te razvijanje novih, multivalentnih, koja će štititi od više tipova HPV-a. Do tada treba uvažavati važnost spolne edukacije i probira.

Deskriptori: PREVENCIJA, HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV), CIJEPLJENJE, RAK VRATA MATERNICE, PREMALIGNI I MALIGNI PROMJENE VRATA MATERNICE, ADOLESCENCIJA

ADOLESCENCIJA I SPOLNO PONAŠANJE

Razdoblje adolescencije traje od 10. do 19. godine života, prema zajedničkom izvješću Svjetske zdravstvene organizacije - SZO (engl. *World Health Organization - WHO*), Ujedinjenih naroda (engl. *United Nations Population Fund - UNFPA*) i Fonda Ujedinjenih naroda za djecu (engl. *The United Nations Children's Fund - UNICEF*) (2). To je najčešće razdoblje prvog spolnog odnosa, štoviše doba u kojem se najčešće mijenjaju spolni partneri. Stoga upravo tada najčešće dolazi do infekcije HPV-om. U Hrvatskoj je 2006. godine 16,5% djevojaka i

28,6% dječaka imalo spolne odnose prije 16. godine. Kako se s vremenom dob prvog spolnog odnosa pomiče sve ranije, za očekivati je kako sada djevojke još ranije stupaju u spolne odnose (3). Nažalost, prema istraživanju iz 2001. godine, u Hrvatskoj 40% studenata ne koristi kondom tijekom spolnog odnosa (4). Struka jasno ističe važnost postizanja nubiteta prije seksarhe. Nubitet ili spolna zrelost nastupa 5 godina nakon menarhe. Spolni odnos prije nubiteta dodatni je predisponirajući čimbenik za mnoge spolno prenosive bolesti. Za to postoji niz razloga. Mnogoslojni pločasti epitel rodnice je višestruko tanji pa time i manja trauma olakšava ulazni put infekcije. Cervikalna ektopija se uobičajeno nalazi u 60-80% spolno aktivnih adolescentica, a učestalost opada u trećem i četvrtom desetljeću života. Kolumnarni epitel se na cerviksu nalazi endocervikalno, a kod ektopije dijelom i egzocervikalno. Bazalne stanice transformacijske zone su mjesto infekcije HPV-om, pa se kod ektopije bolje *nude* za infekciju. Oralni kontraceptivi,

koji se u adolescenciji nerijetko koriste, također utječu na povećanu učestalost cervikalne ektopije, iako se njihov utjecaj najčešće tumači slobodnijim spolnim ponašanjem i nekorisćenjem barijernih sredstava kontracepcije (5, 6). Ipak, dok mnoge studije pokazuju važnost spolne zrelosti i kasnije seksarhe, ispitivanje Collinsa pokazuje drugačije rezultate, prema kojima su spolni odnosi unutar tri godine od menarhe manje rizični od onih nakon tri godine (7, 9).

GENITALNA INFЕКЦИЈА LJUDSKIM PAPILOMA VIRUSOM

Genitalna infekcija uzrokovana ljudskim papiloma virusom (engl. *human papillomavirus - HPV*) je najčešća spolno prenosiva bolest (10). U Hrvatskoj 60% spolno aktivnih žena ima HPV u cervikalnom obrisku (11). Infekcija ovim virusom je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik: karcinoma cerviksa uterusa, vulve, anusa, penisa, a prema nekim istraživanjima i prostate, ali i ekstragenitalnih organa kao što su usna

¹Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

³Poliklinika Gynenova, Split

⁴Dom zdravlja Vrgorac

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Deni Karelović, dr. med., specijalist ginekologije i opstetricije

Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

21000 Split, Spinčičeva 1

E-mail: deni@kbsplit.hr

šupljina i jednjak (12-21). U dijagnostici i liječenju HPV-a važnu ulogu imaju: ginekolozi i opstetričari, dermatovenerolozi, pedijatri, urolozi, proktolozi, liječnici obiteljske medicine, patolozi i virolozi. Predstavlja važan javno-zdravstveni problem, stoga bi svaka država trebala organizirati preventivne programe. Procjenjuje se kako 80% žena u dobi do 50. godine dođe u kontakt s HPV-om (22). Učestalost genitalne HPV infekcije kod spolno aktivnih mladih žena u SAD-u je 17-84%, no većina studija izvještava o učestalosti većoj od 30% (23, 24). HPV je izoliran iz cerviksa u 64% gradskih adolescentica od 312 ispitanih, prosječne dobi 16 godina (25). Kožne bradavice (lat. *Verrucae vulgares*) se javljaju u 10% djece, a najučestalije su u dobi od 12 do 16 godina (25). Većina infekcija se ne očituje klinički (subkliničke infekcije), a klinički manifestne infekcije se najčešće ne prijavljuju. Stoga prava učestalost nije poznata (26).

Biologija HPV-a

Ljudski papilomavirusi pripadaju obitelji *Papovaviridae* i rodu *Papillomavirus*. Riječ papova je nastala od prvih dvaju slova patoloških promjena koje ti virusi uzrokuju: *papilom*, *poliom* i *va*-kuola. Naziv *papiloma* je nastao od latinske riječi *papilla* (bradavica) i grčke riječi *oma* (tumor). Virusno podrijetlo bradavica je otkriveno 1907., a prvi virus ove skupine identificiran je 1933. godine (26, 27).

HPV je ikozaedralne strukture, promjera 55 do 60 nm. Proteinska kapsida je sastavljena od 72 kapsomere. Virus je otporan na eter, 70% etanol, kiseline i toplinu, jer kapsida nema lipida. Genom je statičan, mutacije su rijetke. Čini ga zatvorena, kružna, dvolančana DNK veličine 7800 do 7900 parova baza. Geni su podijeljeni na ranu (engl. *early-E*), kasnu (engl. *late-L*) i regulatornu (engl. *regulatory-R*) regiju. L područje kodira strukturu kapsidnih proteina i to velikog L1 i malog L2. E područje sadrži zapise proteina odgovornih za: razmnožavanje virusa (E1 za replikaciju, a E2 za transkripciju), vezanje za citokeratin (E4), staničnu transformaciju (E5 vezivanje na receptore za čimbenik rasta) i onkogenezu (E6), a neki zapisi su nepoznate funkcije (E3).

Danas je poznato preko 150 različitih tipova virusa, a više od 40 zahvaća genitalni trakt (28, 29). Tipovi se razlikuju prema redoslijedu baza u području L1, ali samo ako je razlika veća od 10% nukleotidnih nizova. Infekcija započinje u stanicama bazalnog sloja pločastog epitela. Virus se umnožava u staničnoj jezgri, stanice propadaju što se očituje kao koilocitoza vidljiva svjetlosnim mikroskopom. Inficira epitel penisa, skrotuma, analnog kanala, cerviksa, vulve i perianalne regije. Različiti tipovi HPV-a imaju različiti tkivni tropizam pa preferiraju određena tkiva, npr. kondilome najčešće uzrokuju tipovi 6 i 11. Većinom zahvaćaju višeslojni pločasti epitel i transformacijsku zonu (27, 30).

Prijenos HPV virusa

Prijenos virusa se ostvaruje kontaktom: najčešće spolnim (penis/cerviks, skrotum/vulva), a rjeđe digitalno/analno, digitalno/vaginalno, te prolazom fetusa kroz inficirani porođajni kanal (rekurirajuća respiratorna papilomatoza) (30, 31). Virus ulazi kroz oštećene dijelove kože i sluznice, primjerice mjesta traume, nastala spolnim odnosom. Perianalne lezije se mogu naći kod oba spola, no češće su kod muških homoseksualaca (32). Vjerojatnost prijenosa jednim spolnim odnosom iznosi oko 26% (12).

Utjecaj HPV infekcije na razvoj karcinoma cerviksa

Cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i RVM smatraju se spolno prenosivim bolestima. Infekcija HPV-om je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik karcinoma vrata maternice, koji je povezan s infekcijom HPV-om u preko 99,7% slučajeva (13, 33, 34). Infekcija HPV-om je neophodan, ali nedovoljan uzrok razvoja karcinoma. Najvažniji poznati predisponirajući čimbenici karcinoma vrata maternice su: infekcija HPV-om visokog rizika, količina HPV unosa, perzistentna HPV infekcija, ugradnja virusne DNK u humani genom domaćina, ekspresija E6 i E7 onkoproteina (E6 inaktivira stanični regulacijski protein p53 odgovoran za popravak i apoptozu, a E7 pRB - protein retinoblastoma, što uzrokuje nekontroliranu diobu), utjecaj dru-

gih karcinogena npr. infekcija (HIV, *C. Trachomatis*, *Herpes simplex* tip-2), duhan, ultraljubičaste zrake i zračenje (16, 18, 34, 35). HPV virusi se dijele prema riziku za nastanak karcinoma vrata maternice na tipove niskog rizika, srednjeg rizika i visokog rizika (6, 11, 16, 18, 31, 33-35, 39, 42-45, 51, 52, 58). Procjenjuje se kako će oko 15% HPV infekcija progradirati u cervikalnu intraepitelnu neoplaziju - CIN ili RVM unutar 2-3 godine, ukoliko se ne liječi (36, 37). Infekcija najčešće nestaje (postane nedetektibilna) nakon 6 mjeseci, u 70% slučajeva nestaje unutar godinu dana, a u 91% tijekom 2 godine. Tip 16 duže perzistira, najčešće 2 godine (38). Čimbenici koji utječu na perzistenciju infekcije su: starija dob, HPV tipovi visokog rizika, infekcija s više tipova virusa i imunosupresija. Perzistentna HPV infekcija s visoko rizičnim tipovima virusa vodi ka karcinomu (39). Procjenjuje se kako protekne oko 20 godina od cervikalne HPV infekcije do razvoja RVM-a (40).

Premaligne promjene vrata maternice

RVM-u prethode CIN promjene, koje karakterizira niz promjena u epitelu s poremećajima stanične zrelosti i orijentacije te nuklearnim atipijama. CIN se klasificira mikroskopski s obzirom na debljinu zahvaćenog epitela kao CIN 1, CIN 2 i CIN 3 (41). Boljim razumijevanjem patogeneze cervikalnih prekancerova predložena je i najnovija terminologija nazvana *Bethesda sustav*, koji je najveću primjenu našao u citološkoj dijagnostici (42). Ova terminologija koristi izraz skvamozna (pločasta) intraepitelna lezija niskog stupnja (engl. *low-grade squamous intraepithelial lesion* - LSIL) za promjene ranije klasificirane kao koilocitna atipija i CIN 1, te skvamozna (pločasta) intraepitelna lezija visokog stupnja (engl. *high-grade squamous intraepithelial lesion* - HSIL) za promjene koje su se ranije nazivale CIN 2 i CIN 3 (43).

Rizik progresije CIN-a u RVM je različit i ovisi o stupnju atipije. Za CIN 1 taj rizik iznosi 1%, za CIN 2 5%, a za CIN 3 najmanje 12%. Mogućnost regresije za CIN 1 iznosi 57%, za CIN 2 43% i za CIN 3 32% (44).

Harald zur Hausen je u listopadu 2008. godine dobio Nobelovu nagradu, jer je dokazao povezanost HPV infekcije i RVM-a. Sa suradnicima je 1985. godine klonirao HPV 16 iz raka cerviksa, a desetljeće poslije je Svjetska zdravstvena organizacija službeno proglasila HPV humanim karcinogenom (45, 46).

Iako rezultati molekularnih i epidemioloških istraživanja jasno ukazuju da je HPV nužan etiološki čimbenik raka vrata maternice, većina žena s HPV infekcijom neće nikada oboljeti od RVM-a. Nesklad između visoke učestalosti HPV infekcije i relativno niske učestalosti RVM-a pokazuje da HPV infekcija predstavlja tek početak procesa karcinogeneze i da sama nije dovoljna za nastanak karcinoma. U seksualno aktivnih žena s citološki urednim nalazom PAPA testa nađena je HPV infekcija u 15-40% slučajeva (47). Infekcija HPV-om visokog rizika rezultirat će razvojem CIN-a u 20% slučajeva (48).

Do infekcije cerviksa HPV-om dolazi tako da virus kroz mikrolezije epitela dođe u kontakt s bazalnim epitelnim stanicama transformacijske zone cerviksa. U početku se nalazi u latentnom stanju u jezgri bazalnih stanica u formi episoma, što nazivamo fazom *latentne infekcije*. U fazi *produktivne infekcije* stanice kćeri nastale iz bazalnih stanica repliciraju virusni genom i sintetiziraju proteine ovojnice. Stanice u kojima se virusi razmnožavaju pokazuju tipične citološke promjene, od kojih je najvidljivija koilocitična atipija (povećana i nepravilna jezgra, perinuklearna vakuolizacija). Konačno, zrele virusne čestice se oslobađaju s odljuštenim epitelnim stanicama na površini epitela. Iako epidemiološka istraživanja pokazuju da je više od 80% HPV infekcija dobroćudno i da prolaze u periodu od 12-18 mjeseci, jedan manji dio infekcija perzistira i može započeti staničnu transformaciju (49).

RAK VRATA MATERNICE

Rak vrata maternice (RVM) je, poslije raka dojke, je drugi po učestalosti maligni tumor u žena (50). U zemljama u razvoju, gdje se javlja 80% svih novoootkrivenih slučajeva, to je najčešći maligni tumor u žena (50). Godišnje se u svijetu

registrira gotovo 500000 novooboljelih (493243 u 2002. godini) i 250000 smrtnih slučajeva (273505 u 2002. godini) (50, 51). Stope pojavnosti u razvijenim zemljama su oko 10/100000, a u zemljama u razvoju i veće od 20/100000.

Zahvaljujući sistematskom citološkom probiru asimptomatskih žena i otkrivanju preinvazivnih lezija, pojavnost i smrtnost od invazivnog raka vrata maternice u razvijenim zemljama znatno su se smanjili. U ovim zemljama se rak vrata maternice nalazi na 10. mjestu na ljestvici pojavnosti raka u žena, dok je u Hrvatskoj osmi po učestalosti. U 2006. godini otkrivene su u Hrvatskoj 343 nove bolesnice sa stopom pojavnosti 14,9/100000 i uz smrtnost od oko 100 žena godišnje (52).

PREVENCIJA PREMALIGNIH I MALIGNH PROMJENA CERVIKSA

RVM je danas znak nemara, neznanja i nerazvijenosti. Od svih zloćudnih tumora, RVM se može najbolje kontrolirati odnosno prevenirati. Na raspolaganju su nam edukacija o sigurnijim spolnim odnosima, redovito traženje premalignih promjena, a danas imamo na raspolaganju i visoko učinkovito cjepivo (53).

Od početka citološkog probira analizom po Papanicolau 1970-ih, učestalost RVM-a u SAD-u se smanjila za 50%, a smrtnost za 70%. Zahvaljujući dobrim preventivnim programima (edukacija, probir, cjepivo) u razvijenim zemljama, incidencija raka vrata maternice se smanjila za 75%, u proteklih 50 godina. Ipak, u nerazvijenim zemljama, gdje preventivni zdravstveni programi ne postoje ili nisu dobri, rak vrata maternice je drugi najčešći uzrok smrti od raka u žena. Čak 83% svih cervikalnih karcinoma u svijetu se dijagnosticira u nerazvijenim zemljama (54).

Primarna prevencija predstavlja sprječavanje nastanka bolesti. To se postiže: promjenom spolnog ponašanja, korištenjem kondoma i HPV cjepivom. Potrebno je isticati opasnost promiskuiteta, a promovirati razumno spolno ponašanje, jer broj spolnih partnera je najvažniji predisponirajući čimbenik infekcije (55). Valja izbjegavati kontakt s potencijalno

inficiranim osobama. Zaštita kondomom je kontroverzna tema u literaturi, no njegova zaštita značajno smanjuje mogućnost infekcije vrata maternice. Ipak kondom ne štiti kontaktnu infekciju koja se prenosi prstima, kontaktom skrotum/vulva (otuda se širi na vaginu i cerviks), jer ti organi nisu zaštićeni kondomom (30, 31, 56). U radu Winera i suradnika dokazano je kako stalna i ispravna upotreba kondoma smanjuje mogućnost infekcije za 70% (57).

Cjepivo

Na tržištu postoje dva HPV cjepiva. Bivalentno koje djeluje na HPV tipove 16 i 18, s tvorničkim imenom *Cervarix*, tvrtke *GlaxoSmithKline* (Rixensart, Belgija) i kvadrivalentno koje djeluje na HPV tipove 16, 18, 6 i 11, tvorničkog imena *Gardasil*, tvrtke *Merck & Co, Inc.* (Whitehouse Station, New Jersey, SAD). U Tablici 1 su prikazane neke značajke Gardasila i Cervarixa. Oba cjepiva pokazuju visoki stupanj zaštite od HPV tipova za koja su registrirana, no novija istraživanja pokazuju i određeni stupanj križne zaštite Gardasila i za HPV tipove: 31, 33, 45, 52 i 58, a Cervarixa za 45, 31, 33 i 52 (58-60). Oba cjepiva su jednako dobra u sprječavanju nastanka CIN-a uzrokovnog HPV tipom 16 i 18. Oba cjepiva su registrirana za profilaktičnu primjenu i nemaju utjecaja na već postojeću bolest (61). Zbog toga bi ciljana populacija trebale biti djevojke koje još nisu imale kontakt s HPV-om odnosno prije prvog spolnog odnosa (40). Cjepivo je kontraindicirano za osobe s preosjetljivošću na neki od sastojaka cjepiva, a ne preporuča se niti u trudnoći. Gardasil se smije davati dojiljama, a Cervarix za sada ne. Cjepivo se primjenjuje intramuskularno u dozi od 0,5 ml, a nakon toga se preporuča 15-minutna observacija.

Primjena kvadrivalentnog cjepiva će značajno utjecati na smanjenje broja: pregleda, kolposkopija, biopsija, kondiloma, displazija cerviksa, ASCUS-a i RVM-a. Procjenjuje se mogućnost smanjenja učestalosti RVM-a za 70%, displazija visokog stupnja 60%, a genitalnih kondiloma 90% (62, 63).

Svjetska zdravstvena organizacija predlaže uključivanje rutinskog cijepljenja protiv HPV-a u nacionalne programe

Tablica 1.
Usporedba Cervarixa i Gardasila
 Table 1
Comparison of Cervarix and Gardasil

Zaštićeno ime cjepiva Vaccines trade name (manufacturer)	Gardasil	Cervarix
Tvrtka Company	Merck	GlaxoSmithKline
VLP genotipovi VLPs of genotypes	16, 18, 6 i 11 (kvadrivalentno) (quadrivalent)	16 i 18 (bivalentno) (bivalent)
Sastav Composition	20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16, 20 µg HPV 18
Dodatna tvar Adjuvant	aluminij Aluminum 225 µg aluminij hidrofosfat sulfata 225 µg aluminum hydroxyphosphate sulfate	AS04 500 µg aluminij hidroksid 50 µg monofosforil lipid A 500 µg aluminum hydroxide 50 mg monophosphoryl lipid A
Doziranje (intramuskularno) Dosage (intramuscular)	3 doze po 0,5 ml 0., 2. i 6. mjesec three 0.5-ml doses at 0, 2, 6 months	3 doze po 0,5 ml 0., 1. i 6. mjesec three 0.5-ml doses at 0, 1, 6 months
Ciljana populacija (preporuka) Target population (recommendation)	11-12 god. 11-12 years	10-25 god. 10-25 years
Licencirano za Licensed for	žene 9-26 god. women between ages 9 and 26	žene 10-25 god. women between ages 10 and 25
Rekombinantna tehnologija Recombinant technology	kvašćev ekspresijski sistem u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> expression system of <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Bacilovirusni ekspresijski sistem u stanicama insekata <i>Trichoplusia ni</i> Baciloviral expression system in insect cells of <i>Trichoplusia ni</i>
Ispitivanje potvrđeno na Examination verified on	djevojkama i dječacima 9-15 god. girls and boys 9-15 years	djevojke 10-14 god. girls 10-14 years dječaci 10-18 god. boys 10-18 years žene 26-55 god. women 26-55 years
Križna zaštita Cross-protection	HPV 31, 33, 45, 52 i 58	HPV 31, 33, 45, 52 I 58
Temperatura skladištenja Temperature of storage	2-8 °C (ne smije se zamrzavati) 2-8 °C (do not freeze)	

cijepljenja. Ipak, prethodno bi trebalo provesti istraživanje o isplativosti za pojedinu sredinu, s obzirom na specifične okolnosti pojedine države, kao npr. prosječna dob prvog spolnog odnosa, cijena cjepiva i sl. SZO ne preporuča cijepljenje muškaraca, jer za širu zajednicu nije isplativo. Preporuča cijepljenje djevojkama u dobi od 9 do 13 godina (40).

Nažalost u Hrvatskoj HPV cjepivo još uvijek nije uvršteno u nacionalni program cijepljenja, nasuprot praksi mnogih evropskih država. Stoga isto koriste samo bolje informirani i/ili imućniji roditelji za svoju djecu. Ipak, zadnjih se godina u Hrvatskoj održalo puno tečajeva i

predavanja o HPV-u te napisalo puno radova. Sa zadovoljstvom podsjećam kako je prvi pregledni rad u Hrvatskoj napisao upravo autor ovog rada, u ovom časopisu 2005. godine (64). Usprkos financijskoj krizi očekuje se da će u skorije vrijeme HPV cjepivo biti uvršteno u kalendar cijepljenja naše države te će se naći novaca i za uvođenje tekućinske citologije u preventivne programe RVM-a.

Ipak, da se nije lako odlučiti o uvrštavanju HPV cjepiva u nacionalni program cijepljenja govori i studija Techakehakija, koji je 2008. godine, u uglednom časopisu Vaccine objavio ispitivanje o ekonomskoj isplativosti primjene HPV cjepiva u

odnosu na citološki probir po Papanicolaou. Zaključio je kako zemlje s manjim iznosom bruto domaćeg proizvoda, BDP (engl. *Gross domestic product*, GDP) nemaju ekonomske isplativosti za primjenu HPV cjepiva (65).

Clifford procjenjuje kako bi potencijalan utjecaj cjepiva mogao biti: smanjenje RVM-a za 70% u cijelom svijetu, ili 72-77% u nerazvijenijim odnosno 65-72% u razvijenijim zemljama, 41-67% manje HSIL-a i 6-27% ASCUS-a (66). Goldie i sur. pokazali su kako je najbolja strategija u borbi protiv RVM-a primjena cjepiva kod žena i citološki probir, koji započinje u 21. god. Takva strategija

Tablica 2.
Kombinirani test probira za ca cerviksa (1)

Table 2
Combined screening test for cervix cancer

PAPA PAP-smear	HPV HPV	PREPORUKA RECOMMENDATION
-	-	ponoviti KT za 3 god. repeat CT for 3 years
-	+	ponoviti KT za 6-12 mj. repeat CT for 6-12 months
ASCUS	-	ponoviti KT za 12 mj. repeat CT for 12 months
ASCUS	+	kolposkopija colposcopy
ASCUS	+/-	kolposkopija colposcopy

KT=kombinirani test

CT=combined test

ASCUS=atypical squamous cells of undetermined significance

smanjuje rizik razvoja RVM-a za 94% i svakako je ekonomski racionalna (67).

Sekundarnu prevenciju čini traženje premalignih promjena, koje se mogu izliječiti te tako spriječiti moguća progresija premaligne u malignu bolest. Relativno slaba osjetljivost Papanicolaouovog testa, pridonijela je razvoju drugih probirnih metoda, a to je tekućinska citologija i HPV dijagnostika. Osjetljivost Papanicolaouovog test u probiru ASCUS-a je 54,4 %, a LSIL-a (ili HSIL-a) samo 42,2% (68). Sekundarnom prevencijom smanjujemo učestalost bolesti, dok tercijarnom prevencijom odnosno liječenjem smanjujemo smrtnost.

Tradicionalni citološki probir po Papanicolaou i citološki probir tekućinskom citologijom

Objektive metode su jednako vrijedne u otkrivanju HSIL-a (69-71). Cijena tekućinske citologije je veća od konvencionalne, no ona pruža bolju kvalitetu preparata (osobito kod upale ili cervikalnog krvarenja); uspješnije otkrivanje glandularnih abnormalnosti; ASCUS-a i LSIL-a; mogućnost naknadne dijagnostike HPV-a i drugih uzročnika spolno prenosivih bolesti (SPB) iz istog uzorka, jer se time preskače nepotrebno ponovno naručivanje bolesnice te uzimanje obriška; vremenski kraći rad citologa i mo-

gućnost automatizacije citoskeniranjem (69-72, 74-76). Mnoge studije su ispitivale razlike između konvencionalne i tekućinske probirne citologije RVM-a, no još uvijek nije dobro ispitana ekonomska isplativost tekućinske citologije, obzirom na već nabrojane i dokazane prednosti u odnosu na konvencionalni Papanicolaouov test. Ipak ekonomska isplativost je specifična za svaku državu, obzirom na različite protokole probira i cijene, pa bi svaka država trebala ispitati ekonomsku isplativost tekućinske citologije, zbog početno veće cijene u odnosu na Papanicolaouov test, ali i postojanja niza prednosti (77).

U Hrvatskoj se preporuča redovita godišnja kontrola s citološkim probirom po Papanicolaou. Društvo ginekologa i obstetričara SAD-a (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) preporuča probir svake 2-3 godine, odnosno svake 3 godine ukoliko nema infekcije HPV-om (78).

Dijagnostika HPV infekcije

Molekularne mikrobiološke metode predstavljaju najbolji izbor u dijagnostici HPV-a. Jedino su one dostatno osjetljive i pouzdane za dokazivanje i razvrstavanje pojedinih genotipova. Tu se ubrajaju: *In Situ Hybridization (ISH)*, *Southern Transfer Hybridization (STH)*, *Hybrid*

Capture (HC), *Dot Blot (DB)*, *Filter Hybridization (FH)* i *Polymerase Chain Reaction (PCR)* (79).

Danas je prihvaćena važnost HPV testiranja kod žena s ASCUS (engl. *Atypical squamous cells of undetermined significance*) nalazom u PAPA testu (tzv. kombinirani test - Tablica 2). To je službeni stav *Središta za kontrolu i prevenciju bolesti* (engl. *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i mnogih drugih uglednih društava (1).

Citološki, u PAPA testu se nalaze karakteristične promjene na stanicama: perinuklearna vakuolizacija citoplazme (prosvjetljenje citoplazme oko jezgre) i uvećana stanična jezgra. Takve stanice se nazivaju koilociti, a njihovu pojavu uzrokuje umnožavanje HPV-a. U patohistološkom nalazu biopsata karakteristične promjene su: *koilocytosis*, *acanthosis*, *parakeratosis* i *hyperkeratosis*. Imunohistokemijske metode koje otkrivaju virusne antigene (L1) su: imunofluorescencija i imunoperoksidaza. Nalaz virusa elektronskim mikroskopom ima vrlo nisku osjetljivost. Mnogi bolesnici inficirani HPV-om su istovremeno inficirani i drugim spolno prenosivim bolestima (SPB), pa mnogi preporučuju probir i na druge SPB-ove (80).

ZAKLJUČCI

U prevenciji RVM-a važna je edukacija, korištenje kondoma, probir i cijepljenje žena prije infekcije HPV-om, a to znači prije stupanja u spolne odnose. Trenutno postoje dva cjepiva, prve generacije, koja su se pokazala uspješnim u preveniranju infekcije HPV-om tipova 16 i 18. U budućnosti očekujemo smanjivanje cijene potonjih cjepiva, te razvijanje novih, polivalentnijih koja će štititi od više tipova HPV-a, vjerojatno baziranih na L2 proteinu te razvoj boljih dodatnih tvari (81). Hrvatska još nema sveobuhvatno ispitivanje o ekonomskoj isplativosti HPV cjepiva. Kako je to preporuka SZO-a za očekivati je kako će resorno ministarstvo u skorijoj budućnosti, usprkos financijskoj krizi oformiti povjerenstvo, jer su mnoge države u svijetu već uvrstile HPV cjepivo u nacionalne programe.

LITERATURA

- Wright TC, Schiffman M, Solomon D i sur. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304-9.
- The Reproductive Health of Adolescents. a strategy for action, a Joint, WHO/UNFPA/ UNICEF Statement, World Health Organization, Geneva, 1989.
- Kuzman M, Simetin IP, Franelić IP. Early sexual intercourse and risk factors in Croatian adolescents. *Coll Antropol.* Apr 31, 2007; 2: 121-30.
- Hirsl-Hećej V, Stulhofer A. Condom use and its consistency among metropolitan high school students in Croatia, 1997-2001: has anything changed? *Coll Antropol.* Dec 30, 2006; 2: 71-8.
- Risser WL, Bortot AT, Benjamins LJ i sur. The epidemiology of sexually transmitted infections in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 160-7.
- Harrison HR, Costin M, Meder JB i sur. Cervical Chlamydia trachomatis infection in university women: relationship to history, contraception, ectopy and cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153 (1): 244-51.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr* 2002; 141: 718-23.
- Shew ML, Fortenberry JD, Miles P, Amortegui AJ. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *J Pediatr* 1994; 125: 661-6.
- Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H i sur. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer* 2005; 114: 498-500.
- Fleischer AB Jr, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): Patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 643-7.
- Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K. Comparison of five different polymerase chain reaction (PCR) methods for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 2000; 88: 125-34.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164: 1017-25.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N i sur. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (7): 796-802.
- Lerma E, Matias-Guiu X, Lee SJ, Prat J. Squamous cell carcinoma of the vulva: study of ploidy, HPV, p53, and pRb. *Int J Gynecol Pathol.* 1999; 18: 191-7.
- Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50: 625-34.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361.
- Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM i sur. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 19.
- Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER i sur. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hum Pathol* 1991; 22: 908-13.
- Cuzick J. Human papillomavirus infection of the prostate. *Cancer Surveys* 1995; 23: 91-5.
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P i sur. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 1772-83.
- Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55: 721-8.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151: 1158-71.
- Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC i sur. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 183: 1554-64.
- Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL i sur. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 462-9.
- Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M i sur. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324 (20): 17-27.
- Presečki V. Papovaviridae. U: Presečki V i sur. *Virologija*. Zagreb: Medicinska naklada 2002.
- Jordan LB, Monaghan H. Pathology of the Cervix: Recent Developments. *Clinical Oncology* 2004; 16: 248-54.
- Griep AE, Lambert PF. Role of papillomavirus oncogenes in human cervical cancer: transgenic animal studies. *Pro Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 24-34.
- Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. U: Principles and Practice of Infectious Diseases, ur. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 1630.
- Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 206-20.
- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13.
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690-8.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM i sur. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
- Smith JS, Munoz N, Herrero R i sur. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 185: 324-31.
- Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 2000; 40: 373.

37. Wick MJ. Diagnosis of Human Papillomavirus Gynecologic Infections. *Clin Lab Med* 2000; 20: 271-87.
38. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 423-8.
39. Ho GY, Burk RD, Klein S i sur. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87: 1365-71.
40. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 118-31.
41. Ljubojević N. Dobroćudne promjene vratra maternice. U: Šimunić V, ur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001; 408-32.
42. National Cancer Institute Workshop: the 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-4.
43. Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop. *Hum Pathol* 1992; 23: 719-21.
44. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
45. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L i sur. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314: 111-4.
46. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. U: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogen Risks to Humans*. Lyon; (Meeting of IARC Working Group on 6-13 June 1995). 1996; 64: 1-6.
47. Melkert PW, Hopman E, Van Den Brule AJ i sur. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-23.
48. Baak JP, Kruse AJ, Robboy SJ, Janssen EAM, van Diermen B, Skaland I. Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1017-28.
49. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE i sur. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169: 235-40.
50. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
51. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX i sur. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 86: 429-35.
52. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. Bilten br. 31, Zagreb 2006.
53. Miller AB. Cervical Cancer Screening Programmes: Managerial Guidelines. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 1992.
54. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
55. Matijević R. Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papilomavirusom. *Gynaecol Perinatol* 2007; 16: 109-14.
56. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 858.
57. Winer RL, Hughes JP, Feng Q i sur. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.
58. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K i sur. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926-35.
59. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) "Cervarix". *Drugs* 2008; 68: 359-72.
60. Paavonen J, Naud P, Salmerón J i sur. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.
61. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
62. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290: 781-9.
63. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 37-48.
64. Karelović D, Krželj V, Pezelj D. Genitalne infekcije uzrokovane ljudskim papilomavirusima u pedijatriji. *Paediatr Croat* 2005; 49: 226-33.
65. Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine* 2008; 26: 6258-65.
66. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 (3): 26-34.
67. Goldie SJ, Kohli M, Grima D i sur. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-15.
68. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I i sur. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579-88.
69. Davey E, Barratt A, Irwig L i sur. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 122-32.
70. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P i sur. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 28.
71. Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 572-6.
72. Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. *Cancer* 1997; 81: 139-43.
73. Adams AL, Gidley J, Roberson J, Wang W, El-toum I, Chhieng DC. Clinical significance of unsatisfactory conventional pap smears owing to inadequate squamous cellularity defined by the Bethesda 2001 criterion. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 738-43.
74. Qudus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001; 93: 16-22.
75. Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR i sur. "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. *Mod Pathol* 1999; 12: 335-42.
76. Wood MD, Horst JA, Bibbo M. Weeding atypical glandular cell look-alikes from the true atypical lesions in liquid-based Pap tests: a review. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 12-7.
77. Legood R, Wolstenholme J, Gray A. From cost-effectiveness information to decision-making on liquid-based cytology: Mind the gap. *Health Policy* 2009; 89: 193-200.
78. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 417-27.

79. Lőrincz AT. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 707-30.
80. Pakianathan MR, Ross JDC, McMillan A. Characterizing patients with multiple sexually acquired infections: a multivariate analysis. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 359-61.
81. Palmer KE, Jenson AB, Kouokam JC, Lasnik AB, Ghim SJ. Recombinant vaccines for the prevention of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Exp Mol Pathol* 2009; 86: 224-33.

Summary

PREVENTION OF PREMALIGNANT LESIONS AND MALIGNANT NEOPLASMS OF CERVIX UTERI IN ADOLESCENCE

D. Karelović, M. Dražen Mimica, P. Petrović, L. Karelović

The cancer of cervix uteri is, after breast cancer, the most frequent cancer in women. It comes to the first place of incidence in developing countries. The diagnosis of cervical cancer today is a sign of carelessness, lack of knowledge and underdevelopment because it is the best preventable neoplasm. At our disposal there are education about safe sex, regular screening for dysplasias and neoplasias and a highly effective vaccine. Sexual intercourses without using barrier methods of protection in adolescence, especially before reaching sexual maturity are an important predisposing factor for sexually transmitted diseases as well as for cervical dysplasia and neoplasia. The genital infection caused by human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted disease. HPV can be isolated from the cervix of 65% adolescent girls that live in cities. HPV infection is the most important known predisposing factor for cancer development without which there practically would be no disease. There are two types of vaccine available at the moment, the first generation has shown to be successful in preventing HPV infections caused by serotypes 16 and 18. In the future, we hope that the vaccination in our country will be free of charge. We may also expect the lowering of the price of the existing vaccine and development of the new multivalent one that will protect against more types of HPV. Until then, we must value the importance of sexual education and screening.

Descriptors: PREVENTION, HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV), VACCINATION, CANCER OF CERVIX UTERI, PREMALIGNANT AND MALIGNANT LESIONS OF CERVIX, ADOLESCENCE