

# Prevencija raka grlića materice

## TEME:

1. Šta je grlić materice
2. Šta je humani papiloma virus
3. Humani papiloma virus i rak grlića materice
4. Zastupljenost HPV i raka grlića materice u svetu
5. Metode prevencije i lečenja raka grlića materice

# Grlić materice

1. Anatomija
2. Zona transformacije
3. Sazrevanje grlića



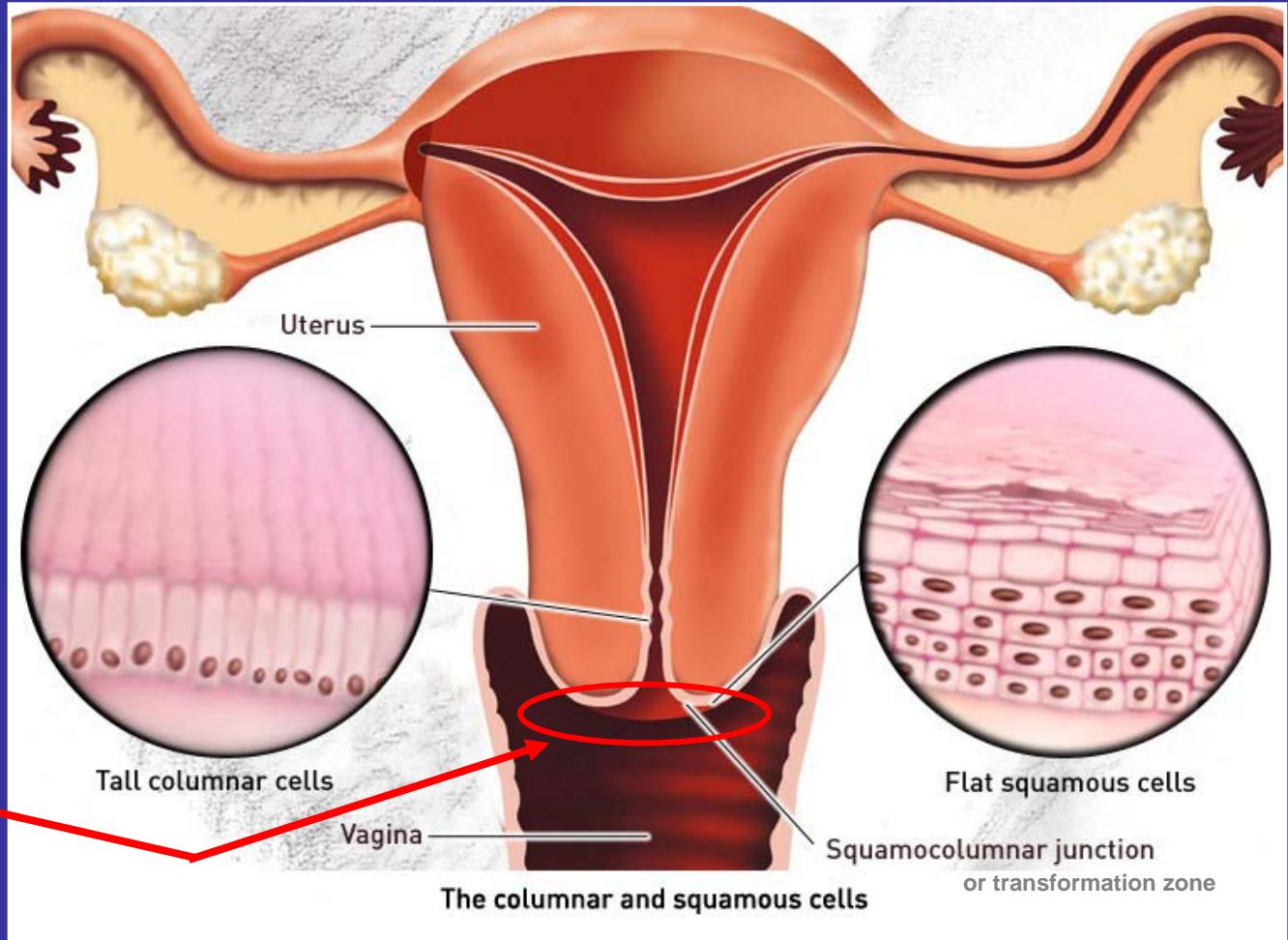
# Cilj

Kako bismo razumeli:

- Glavne delove grlića materice
- Razliku između tipova epitela na grliću
- Šta je transformaciona zona i koji je njen značaj za nastanak raka grlića materice

# Anatomija grlića materice

Grlić materice  
sadrži 2 tipa  
epitela:  
- pločasti i  
- cilindrični

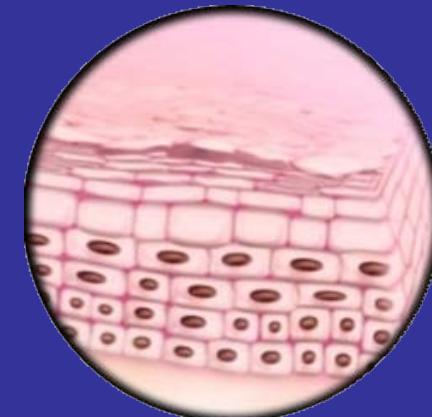


GRLIĆ MATERICE

# Pločasti i cilindrični epitel

## ▪ Pločasti epitel:

- Nalazi se na spoljašnjim površinama grlića izloženim vaginalnom prostoru sve do transformacione zone:
- U post-menopauzi, pločasti epitel pokriva ceo ektocerviks
- Sastoji se iz više slojeva ćelija
- Poznat je i kao slojeviti epitel



Flat squamous cells

## ▪ Cilindrični epitel:

- Nalazi se uglavnom u zaštitnom, unutrašnjem prostoru grlića (mezodermalni sloj)
- Oblaze endocervikalni kanal zrelog grlića
- Sastoji se od jednog sloja visokih, tankih, uniformnih ćelija
- Proizvodi i izlučuje sekret
- Naziva se još i žlezdani epitel

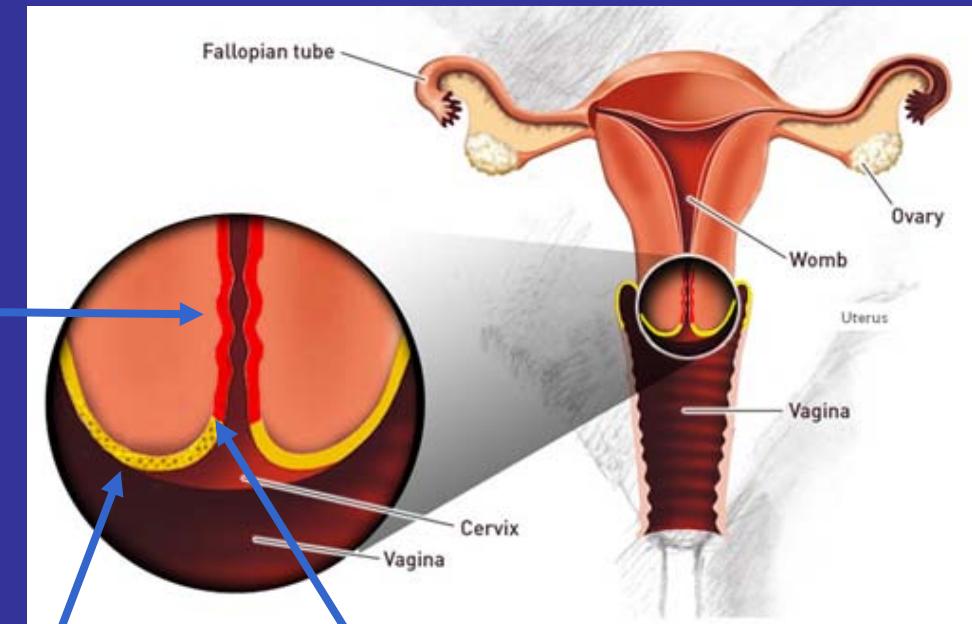


Tall columnar cells

# Pločasto-cilindrična veza

Mesto spajanja  
pločastog i cilindričnog  
epitela

Endocerviks



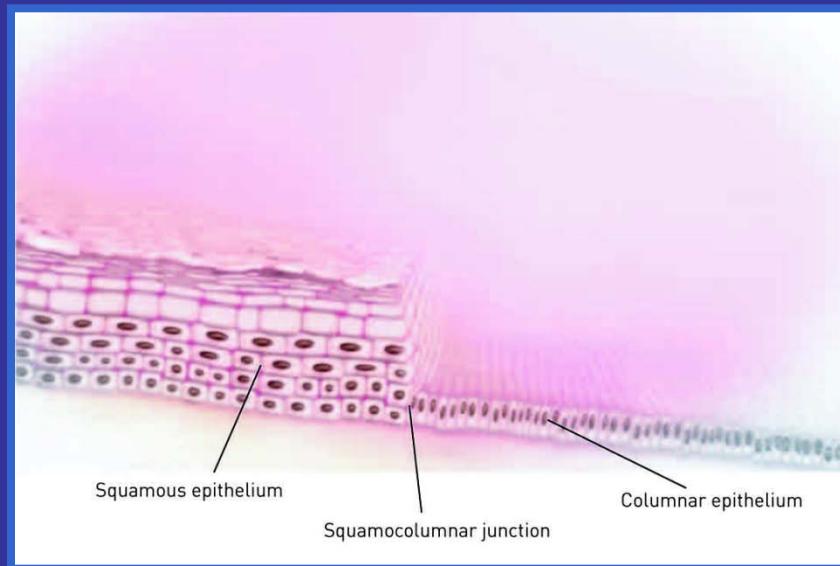
Ektocerviks

Pločasto-cilindrična  
veza

Squamous epithelium

Squamocolumnar junction

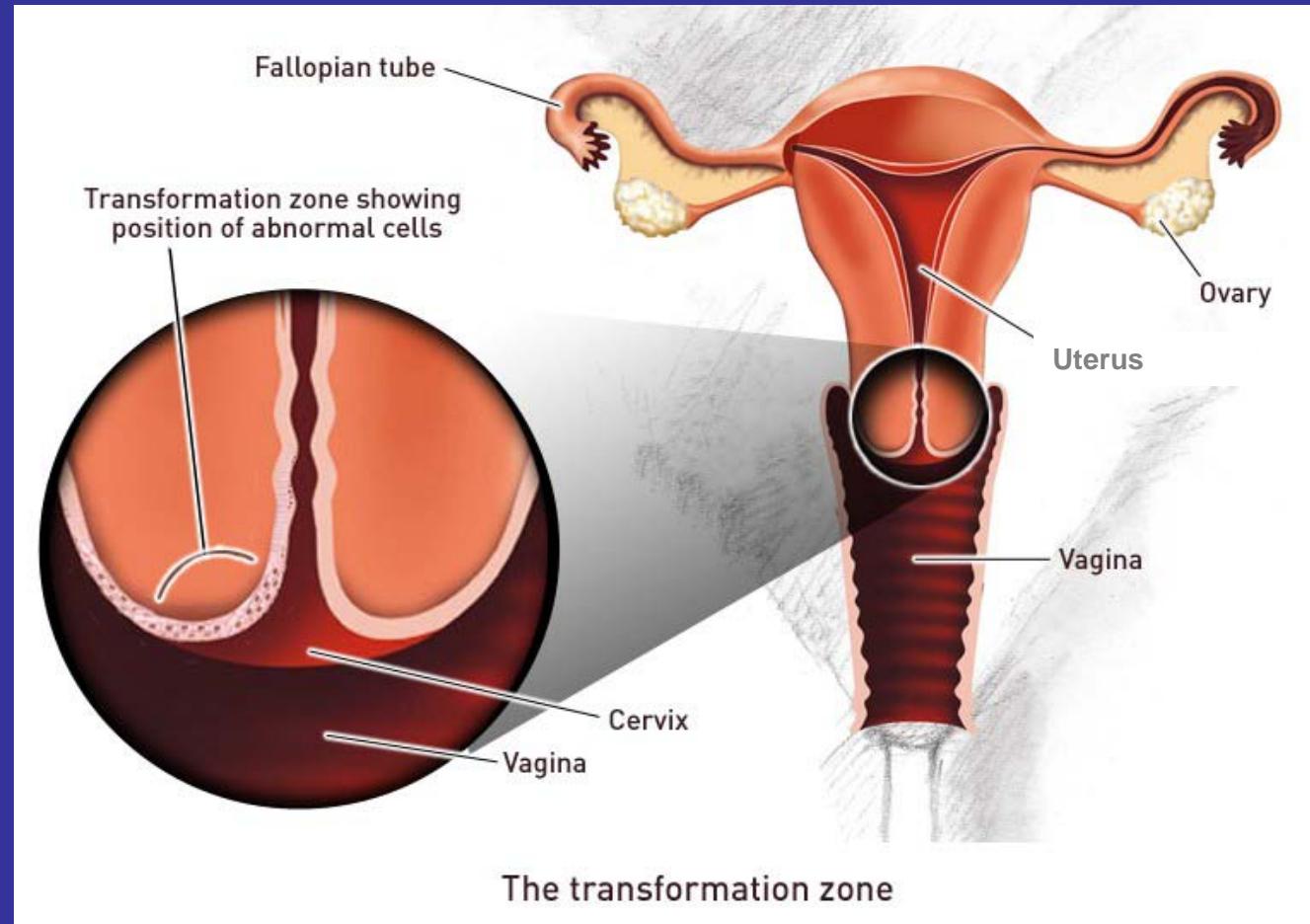
Columnar epithelium



# Zona transformacije

Transformacija  
ćelija iz  
cilindričnog u  
pločasti epitel u  
zoni  
transformacije čini  
ćelije osetljivim  
prema infekciji.

Najveći broj  
slučajeva  
displazija i raka  
grlića materice  
dešava se u zoni  
transformacije.

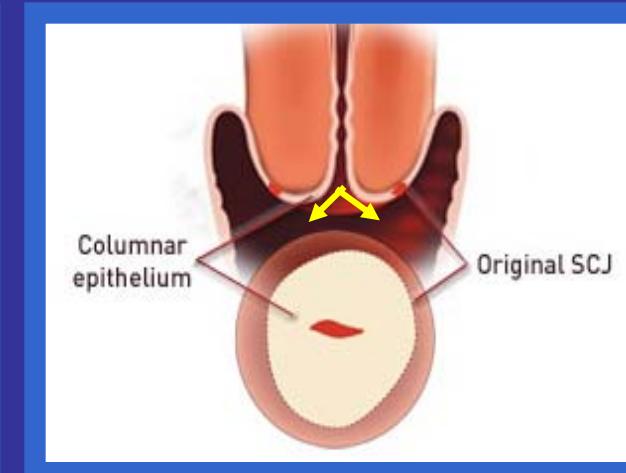
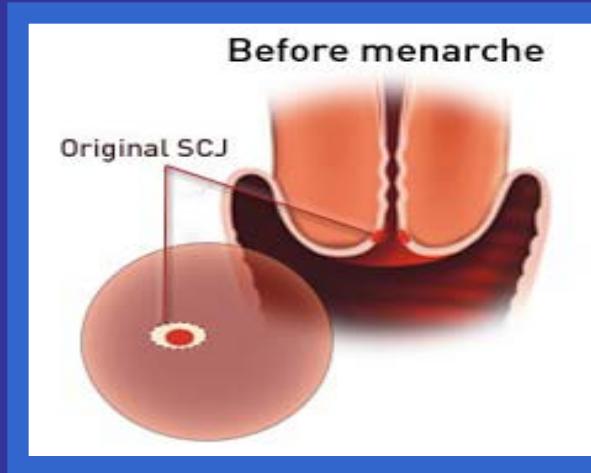


# Zona transformacije



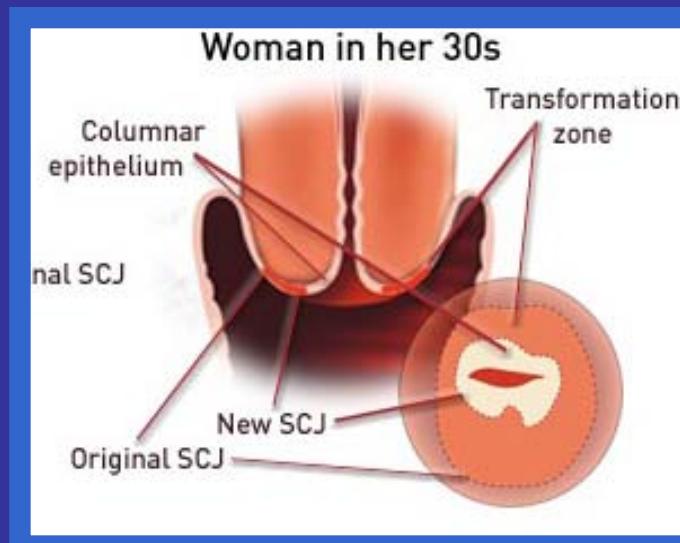
# Sazrevanje grlića materice

A

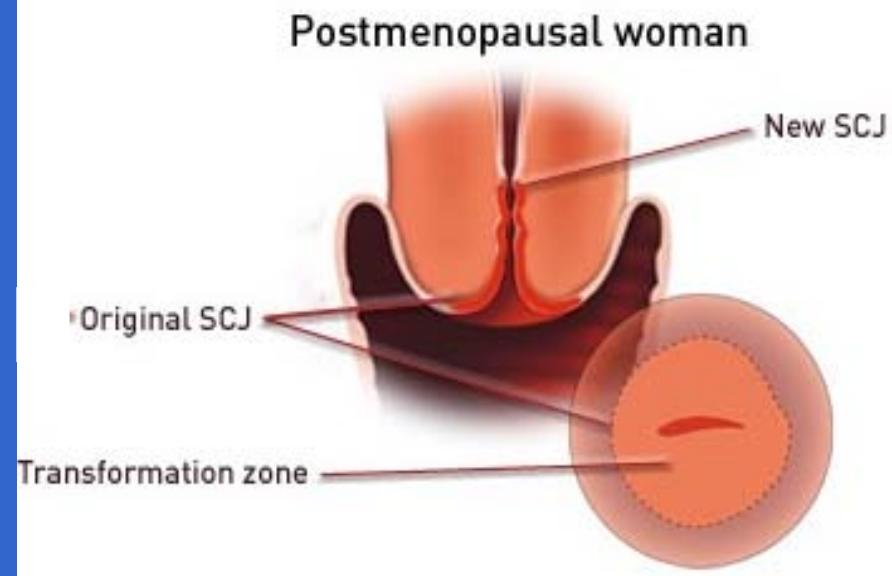
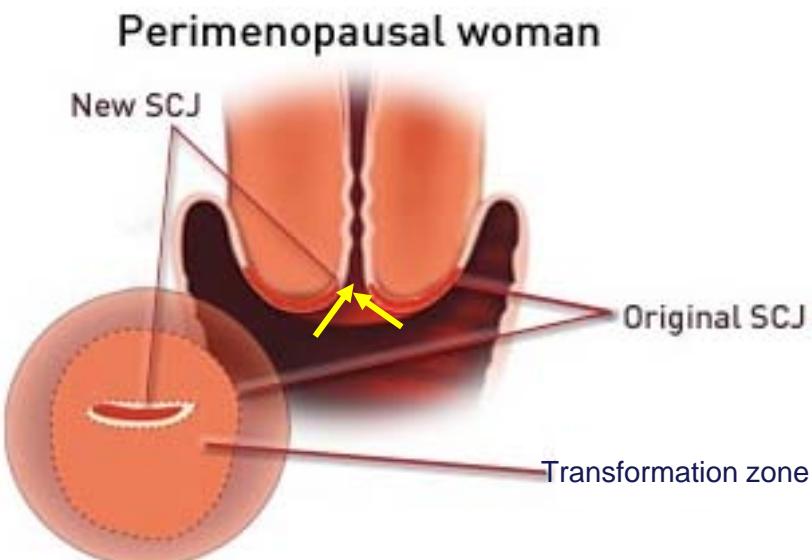


B

C



# Sazrevanje grlića materice (2)



# Šta treba zapamtiti

- Grlić se nalazi na donjem kraju materice i predstavlja vezu između materice i vagine
- Grlić se sastoji od različitih anatomske regija
- Najčešće mesto nastanka raka grlića materice je zona transformacije – područje na grliću na kome se cilindrične ćelije zamenjuju pločastim
- I cilindrični i pločasti epitel pomažu u zaštiti grlića od infekcije i oštećenja

# Humani papiloma virus (HPV)

1. HPV
2. STRUKTURA
3. GENETSKI MATERIJAL
4. PATOGENEZA
5. HPV I RAK GRLIĆA MATERICE
6. ZNAČAJ HPV
7. HPV TIPOVI
8. ZASTUPLJENOST
9. HPV I OSTALI TIPOVI RAKA



# Ciljevi

## Kako bismo razumeli:

- Značaj HPV
- Njegovu strukturu i uloge
- Koliko tipova virusa postoji
- “Onkogene” i “ne-onkogene” tipove
- Koji tipovi mogu dovesti do raka grlića materice
- Koje druge vrste raka su povezane sa HPV infekcijom

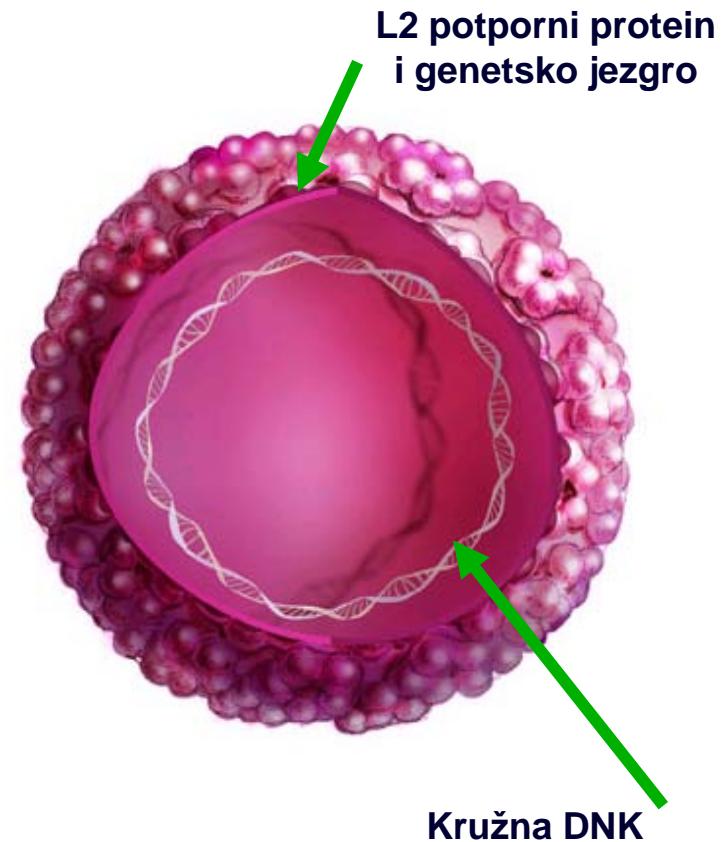
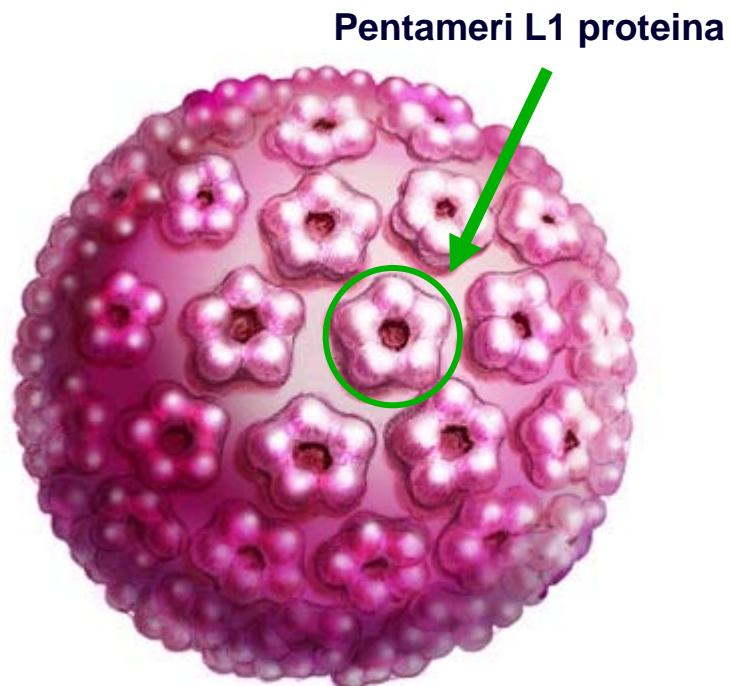
# Humani papiloma virus



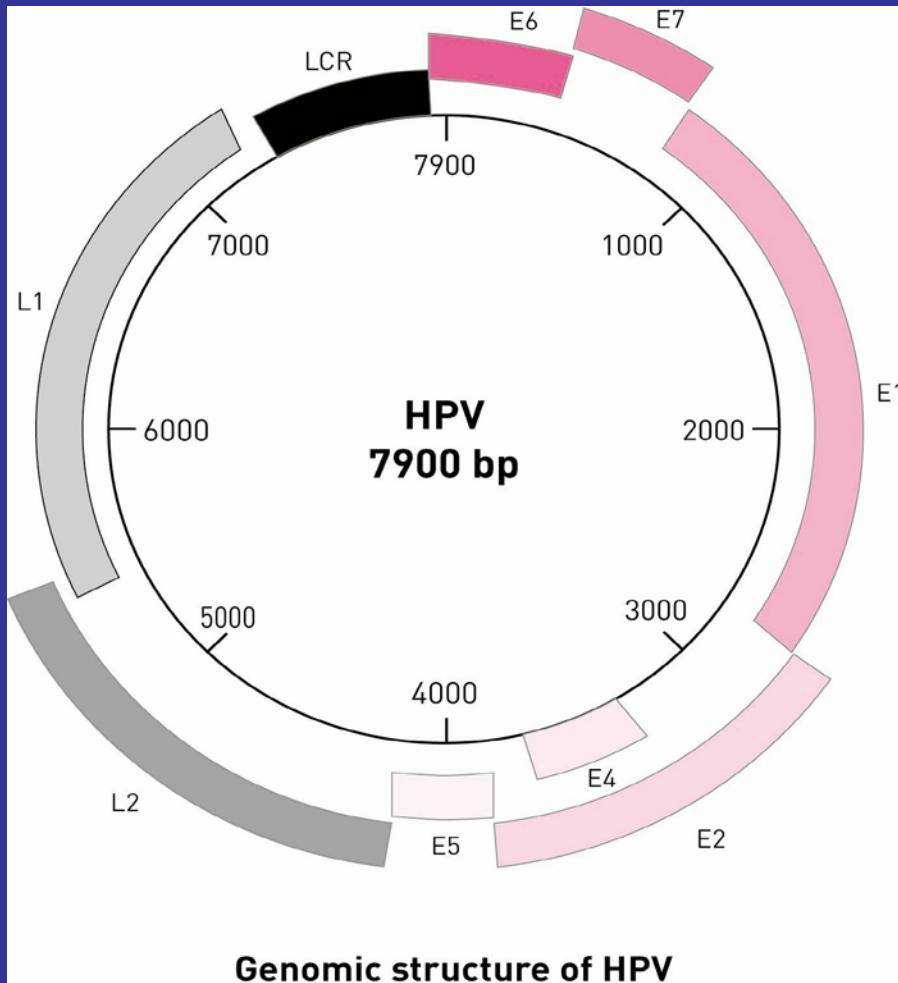
HPV kapsidi,  
približne veličine 55 nm

- HPV pripada Papiloma virusima<sup>1</sup>
- HPV je relativno mali virus sa dvostruko lančanom DNK unutar sferične kapsule (kapsida)<sup>1</sup>
- Opisano je 100 tipova koji inficiraju ljudsku populaciju<sup>1</sup>
- Od tog broja - 15 su onkogeni i mogu dovesti do raka grlića materice<sup>2</sup>

# HPV struktura

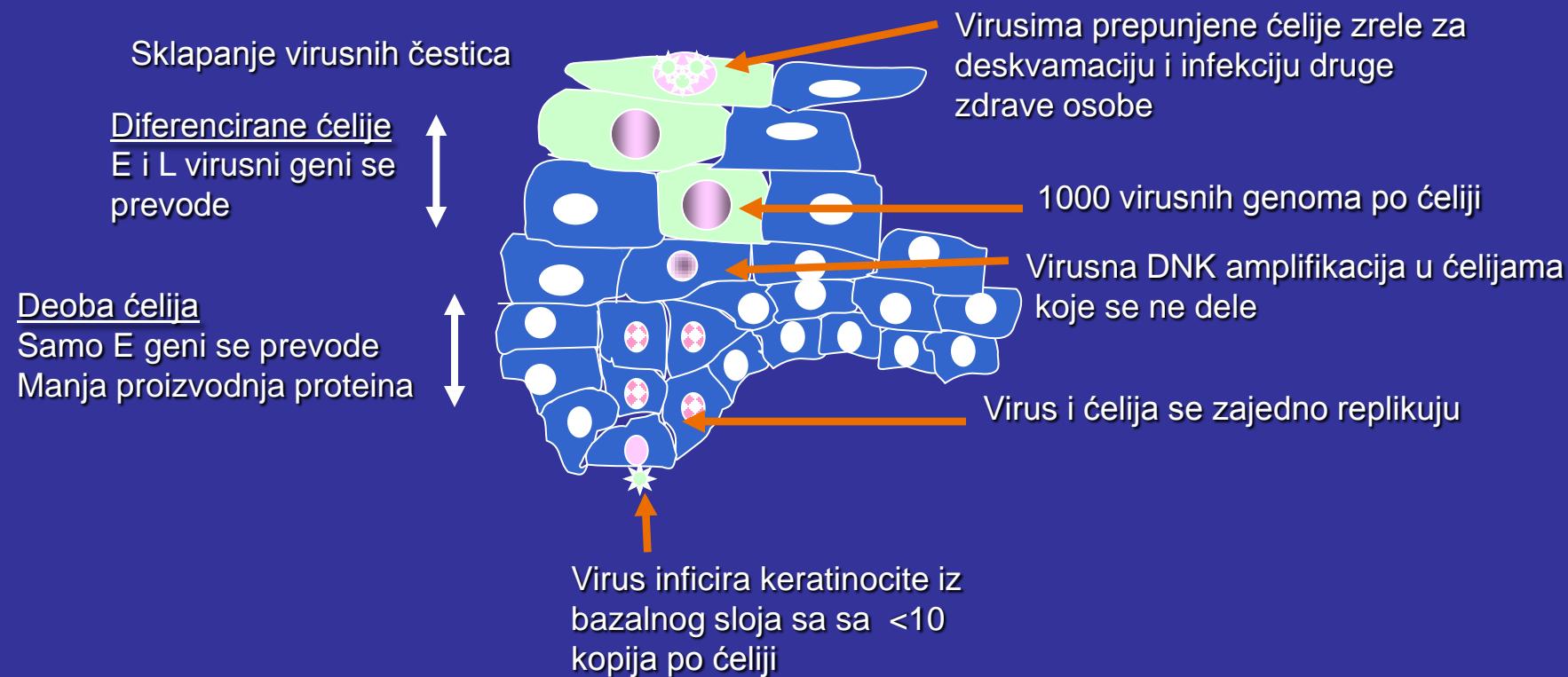


# HPV genetska struktura



- Rani (E) region : geni virusne transkripcije i replikacije<sup>1,2</sup>
- Kasni (L) region : geni virusnog kapsida<sup>1,2</sup>
- Dugi kontrolni region (LCR): Izvor umnožavanja i regulacije ekspresije HPV gena<sup>1,2</sup>

# Životni ciklus HPV



Nema viremije, razaranje i smrti ćelije, dugačak infektivni ciklus

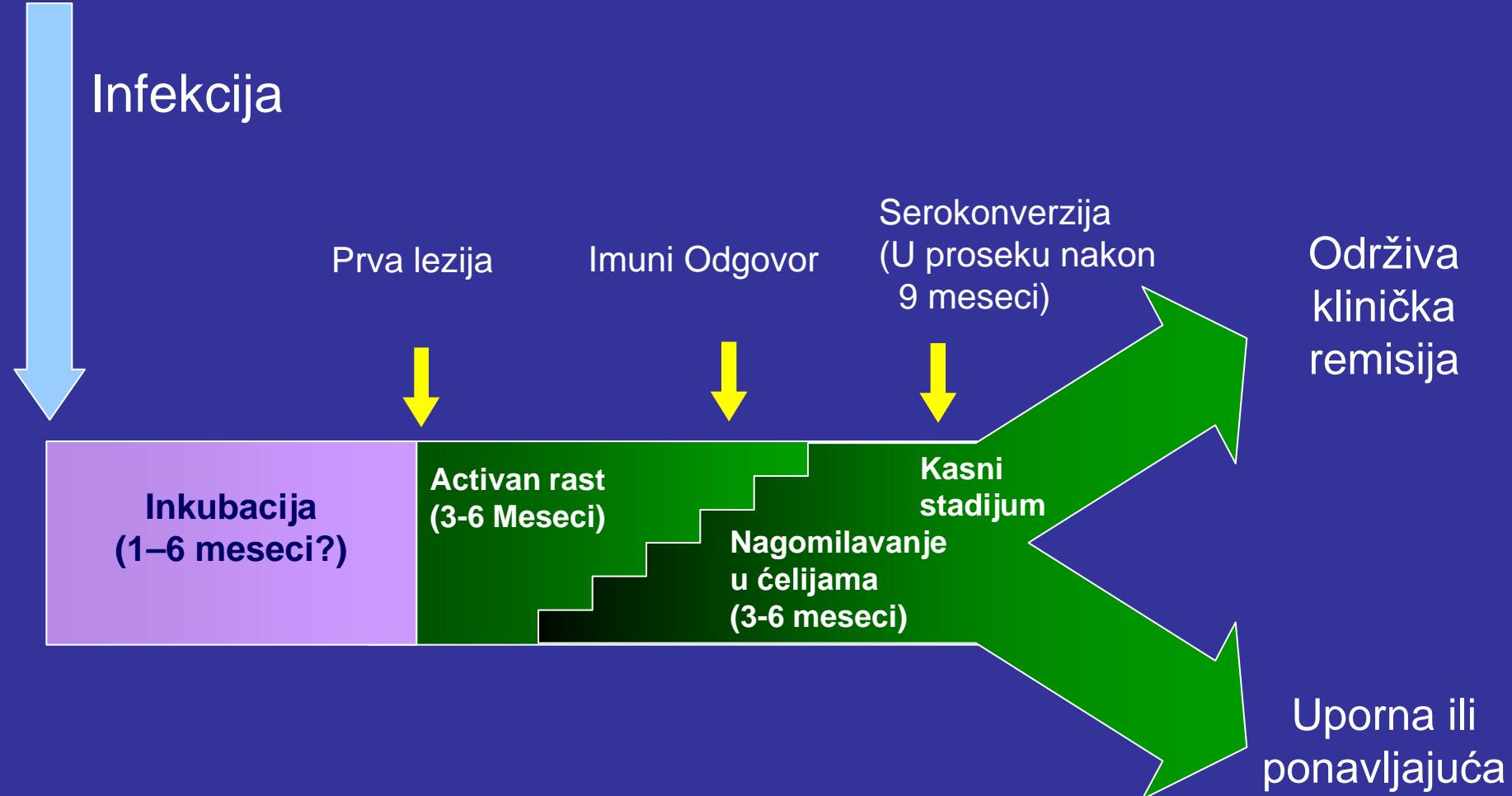
# HPV patogeneza

- Proteinski proizvodi ranih gena E6 i E7 su odgovorni za preobražaj i nastanak besmrtnih ćelija – što može dovesti do raka grlića materice kod žena<sup>1,2,3</sup>
- Virusni proteini E6 i E7 remete važne molekule za kontrolu ćelijske deobe (pRB and p53).<sup>4</sup>

1. Wentzensen N *et al.* *Cancer Res.* 2004; 64: 3878–84; 2 Halbert CL *et al.* *J Virol* 1992; 66: 2125–34;

3. Münger K *et al.* *J Virol* 2004; 78: 11451–60. 4. Munoz N *et al.* *Vaccine* 2006; 24S3:1-10.

# Prirodna istorija onkogene HPV infekcije



Onkogeni (visokorizični) HPV se duže čiste u odnosu na niskorizične

# Značaj HPV

- Procenjuje se da će 50–80% žena dobiti infekciju tokom svog života<sup>1,2,3</sup>
  - Od tih infekcija – do 50% će biti sa onkogenim HPV tipom<sup>3,4</sup>
  - Ove infekcije su obično bez simptoma
- Trajna (uporna) infekcija sa onkogenim HPV tipom je neophodan uzrok raka grlića materice<sup>5</sup>
- Onkogeni HPV je neophodan ali ne i dovoljan razlog nastanka raka grlića materice<sup>6,7</sup>
  - Dokazi ukazuju na to da je onkogena DNK prisutna u 99,7 % uzoraka raka grlića materice<sup>8,9</sup>

1. Baseman JG et al. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16–24; 2. Ho GY et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–8; 3. Brown DR et al. *J Infect Dis* 2005; 191: 182–92;  
4. Bosch FX et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3–13; 5. Bosch FX. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265. 6. Franco EL et al. *Vaccine* 2005; 23: 2388–94; 7. Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1- 17; 8. Bosch FX et al. *J Natl Cancer Inst Monograph* 2003; 31: 3–13; 9. Walboomers JM et al. *J Pathol* 1999; 189: 12–19.

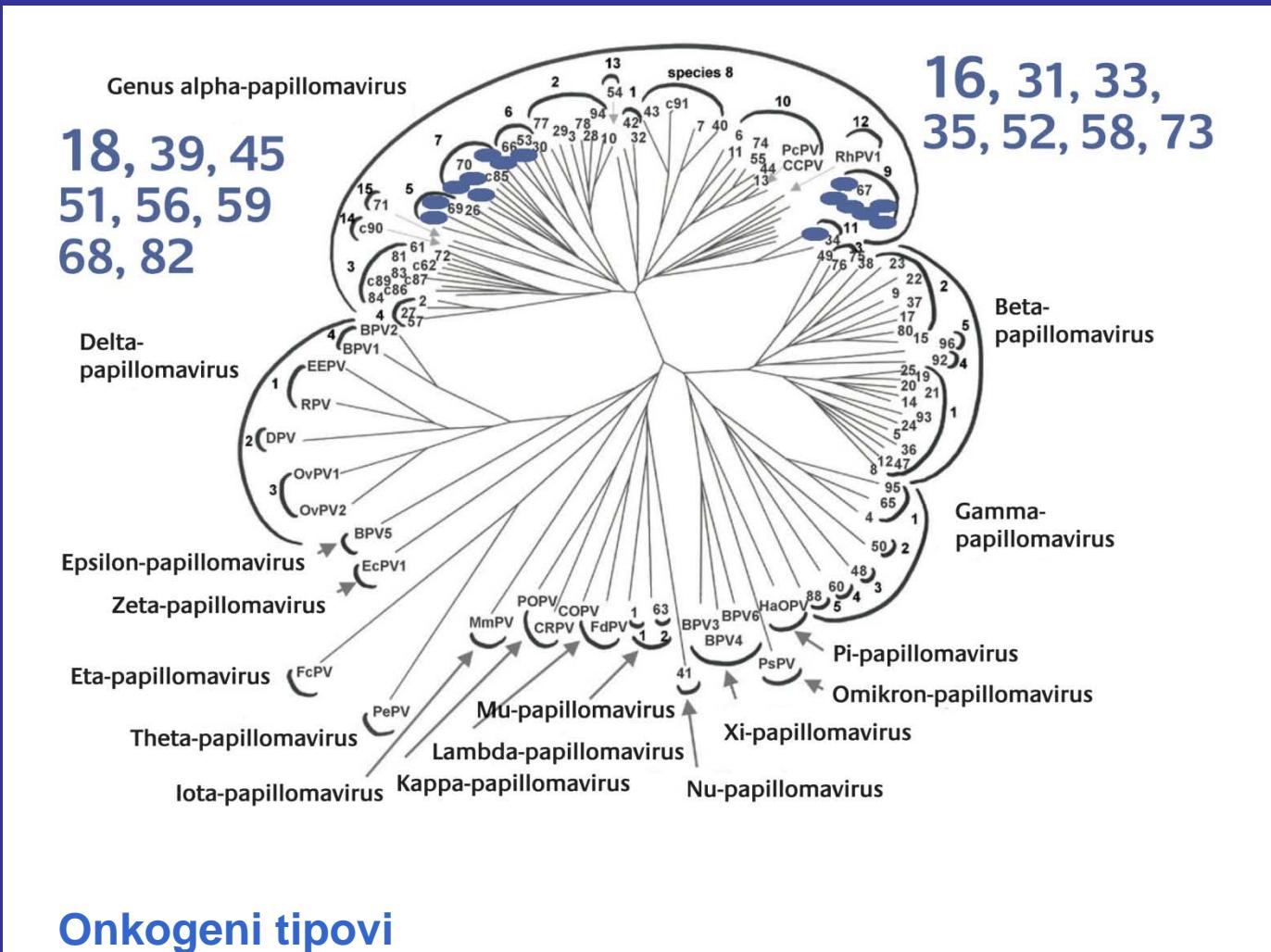
# Onkogeni i niskorizični HPV tipovi

- Barem 30 HPV tipova inficiraju sluzokožu genitalne regije<sup>1</sup>
- Među njima - barem 15 tipova su klasifikovani kao onkogeni<sup>1</sup>
  - Globalno - tipovi 16 i 18 zajedno su odgovorni za preko 70% slučajeva raka grlića materice<sup>1,2</sup>
  - Ostali onkogeni tipovi (u opadajućem redu prema globalnoj zastupljenosti) uključuju 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73 i 82<sup>1,2</sup>
- Nisko-rizični tipovi izazivaju benigne genitalne bradavice/lezije
  - 90% genitalnih bradavica su izazvane tipovima HPV 6 i 11<sup>3</sup>
  - Drugi nisko-rizični tipovi uključuju 42, 43 i 44<sup>1</sup>

1. Muñoz N et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27; 2. Bosch FX et al. *J Nat Cancer Inst Monograph* 2003; 31: 3–13;

3. Baseman JG et al. *J Clin Virol* 2005; 32: S16–24.

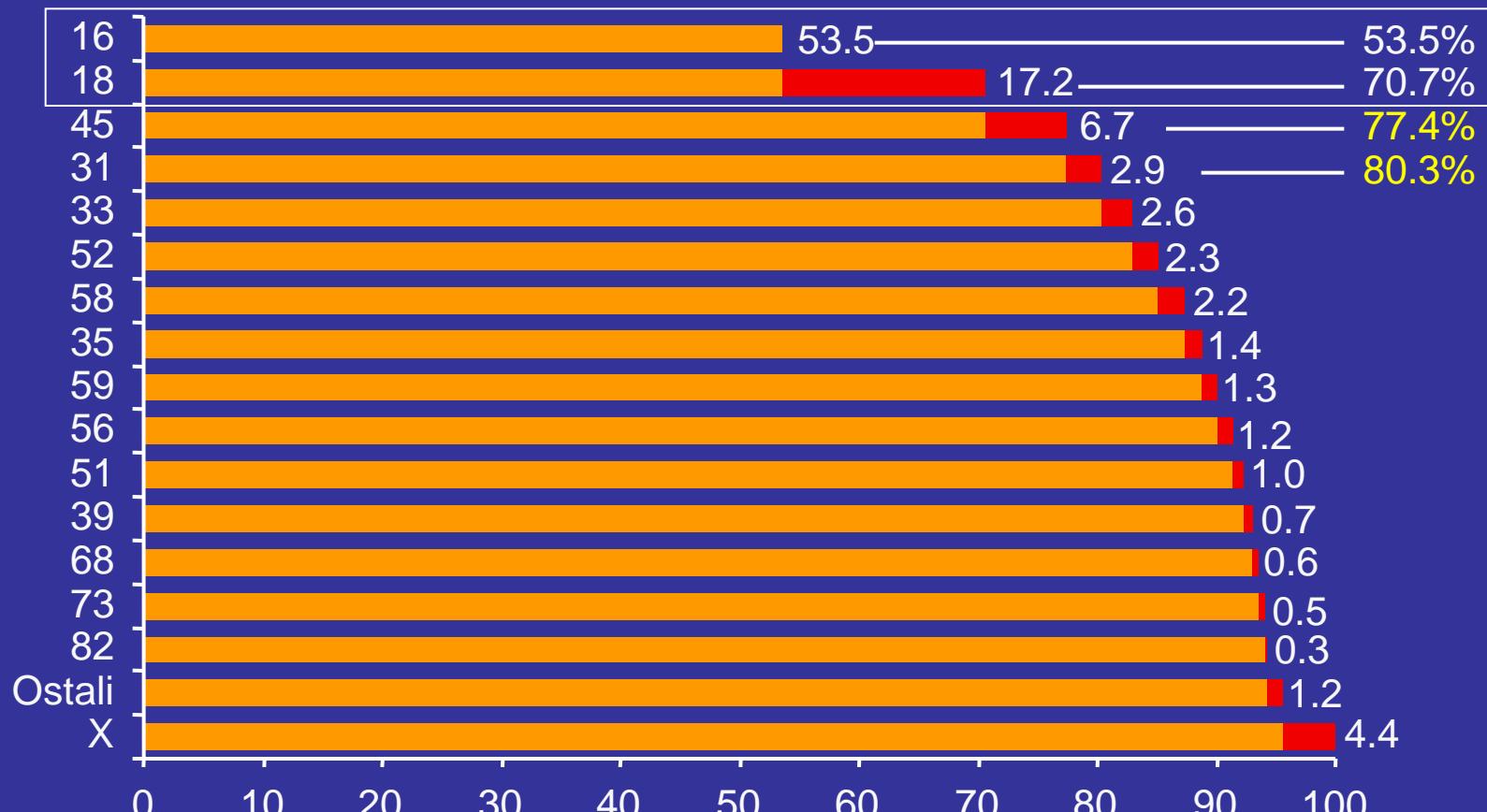
# Papiloma virusi – genetsko stablo



## Onkogeni tipovi

# Globalna zastupljenost HPV tipova u raku grlića materice

HPV genotip



Procenat slučajeva raka povezan sa najzastupljenijim HPV tipovima (%)

# Zastupljenost 10 najčešćih onkogenih tipova u svetu

Na osnovu 2.855 HPV pozitivnih slučajeva raka grlića materice

Evropa i Severna Amerika		Supsaharska Afrika		Severna Afrika		Centralna i Južna Amerika		Južna Azija	
HPV tip	%	HPV tip	%	HPV tip	%	HPV tip	%	HPV tip	%
HPV 16	69.7	HPV 16	47.7	HPV 16	67.6	HPV 16	57.0	HPV 16	52.5
HPV 18	14.6	HPV 18	19.1	HPV 18	17.0	HPV 18	12.6	HPV 18	25.7
HPV 45	9.0	HPV 45	15.0	HPV 45	5.6	HPV 31	7.4	HPV 45	7.9
HPV 31	4.5	HPV 33	3.2	HPV 33	4.0	HPV 45	6.8	HPV 52	3.1
HPV 56	2.2	HPV 58	3.2	HPV 31	3.4	HPV 33	4.2	HPV 58	3.0
HPV 52	1.1	HPV 56	2.7	HPV 56	2.2	HPV 52	3.6	HPV 33	2.2
HPV 35	1.1	HPV 31	2.3	HPV 35	1.9	HPV 35	3.1	HPV 59	2.0

# Karcinomi udruženi sa infekcijom onkogenim HPV

UKUPAN BROJ KARCINOMA POVEZANIH SA INFEKCIJOM U RAZVIJENIM ZEMLJAMA I ZEMLJAMA U RAZVOJU U 2002. GODINI, RAZVRSTANO PO TIPU KARCINOMA

MESTO NASTANKA	UKUPAN broj	PU (%)	POVEZANIH SA INFEKCIJOM	% OD UKUPNOG BROJA
Grlić materice	492,800	100	492,800	4.5%
Anus	30,400	90	27,400	0.2%
Vulva, Vagina	40,000	40	16,000	0.2%
Penis	26,300	40	10,520	0.1%
Orofarinks	52,100	12	6,300	0.1%
Usta	274,100	3	8,200	0.1%
<b>UKUPNO</b>			<b>561,200</b>	<b>5.2%</b>

# Šta treba zapamtiti

- HPV je relativno mali virus koji sadrži dvolančanu DNK u sferičnoj kapsuli (kapsidu)<sup>1</sup>
- Postoji više od 100 tipova HPV<sup>1</sup>
  - Među njima - barem 15 tipova su poznati kao onkogeni tipovi HPV i stoga mogu dovesti do raka grlića materice<sup>2,3</sup>
  - Globalno, onkogeni HPV tipovi 16 i 18 zajedno izazivaju preko 70% slučajeva raka grlića materice<sup>2</sup>
- Pokazano je da perzistentna infekcija sa onkogenim HPV tipovima predstavlja neophodan uzrok raka grlića materice<sup>3,4</sup>

1. De Villiers E-M. *Virology* 2004; 324: 17-27; 2. Munoz N *et al.* *Int J Cancer* 2004; 111: 278–85 3. Bosch FX *et al.* *J Clin Pathol* 2002; 55: 24465;

4. Walboomers JM *et al.* *J Pathol* 1999; 189: 12–19

# HPV i rak grlića materice

1. HPV INFEKCIJA
2. HPV PRENOŠENJE
3. ZONA TRANSFORMACIJE
4. ŽENE I HPV INFEKCIJA
5. RAZLIKE IZMEĐU MUŠKARACA I ŽENA
6. KOFAKTORI
7. RAZVOJ BOLESTI
8. STADIJUMI RAKA GRLIĆA MATERICE
9. ADENOKARCINOM



# Ciljevi

## Kako bismo razumeli

- Kako se HPV infekcija dobija i kako se prenosi kod muškaraca i žena
- Kako se rak grlića materice razvija nakon infekcije sa onkogenim HPV
- Koji dodatni faktori su uključeni

# Uvod

- Većina HPV infekcija su asimptomatske i spontano se povlače bez lečenja<sup>1</sup>
- Dugotrajna infekcija sa onkogenim HPV tipovima je udružena sa gotovo svim slučajevima raka grlića materice i mnogim slučajevima raka vulve, vagine i analne regije<sup>1</sup>
- Infekcija sa onkogenim HPV jeste neophodna za razvoj raka grlića materice – ali veliki broj infekcija ne dovede raka<sup>1</sup>
- Žene sa onkogenom HPV infekcijom kod kojih se ta infekcija spontano očisti i potom ostanu negativne na prisustvo virusa – izgleda imaju manje šanse za naknadni razvoj raka grlića materice<sup>1</sup>

# HPV inficiranje

- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od onkogene HPV infekcije raka grlića materice<sup>1</sup> koja može dovesti do raka grlića materice<sup>2</sup>
- Rizik počinje sa početkom seksualne aktivnosti i nastavlja se tokom života<sup>3</sup>
- Procenjuje se da će 50–80% žena dobiti HPV infekciju tokom svog života<sup>4,5,6</sup>
- Do 50% ovih infekcija će biti onkogene HPV infekcije<sup>6,7</sup>

1. Gravitt PE *et al.* *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58; 2. Bosch FX *et al.* *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65; 3. Burk RD. *Hosp Pract (Off Ed)* 1999; 34: 103–11; 4. Baseman JG *et al.* *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16–24; 5. Ho GY *et al.* *N Engl J Med* 1998; 338: 423–8; 6. Brown DR *et al.* *J Infect Dis* 2005; 191: 182–92; 7. Bosch FX *et al.* *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3–13;

# HPV infekcija

- Nove HPV infekcije se mogu dobiti tokom u bilo kom uzrastu<sup>1,2</sup>
- Zastupljenost infekcija je najviša (u proseku 20%) kod žena mlađih od 25 godina<sup>3,4,5</sup>
- Učestalost onkogenih HPV infekcija iznosi oko 5% kod žena starosti 25-55 godina života<sup>5,6,7</sup>
- Iako broj novih infekcija opada sa godinama – rizik od dugotrajne infekcije se povećava<sup>8</sup>

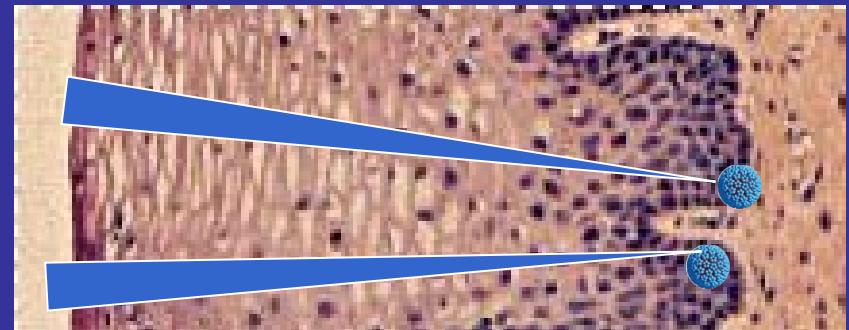
1. Grainge MJ *et al.* *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1680–5; 2. Franco EL *et al.* *Vaccine* 2005; 23:2388–94; 3. Burchell AN *et al.* *Vaccine* 24S3 2006; 52–61;  
4. Ho G *et al.* *N Engl J Med* 1998; 338: 423–8; 5. Sellors JW *et al.* *CMAJ* 2003; 168:421–5; 6. Muñoz *et al.* *JID* 2004; 7 Franco EL *et al.* *J Infect Dis* 1999;180:1415–23; 8. Castle PE *et al.* *JID* 2005;191:1806-16.

# HPV prenošenje

- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od dobijanja onkogene HPV infekcije<sup>1</sup>
- HPV se može preneti kontaktom putem kože u genitalnoj regiji<sup>2</sup>
- Penetracija tokom seksualnog odnosa nije neophodna za prenošenje infekcije<sup>2,3</sup>
- Kondomi mogu da smanje rizik od infekcije ali ne štite u potpunosti od prenošenja HPV<sup>2,3,4,5</sup>

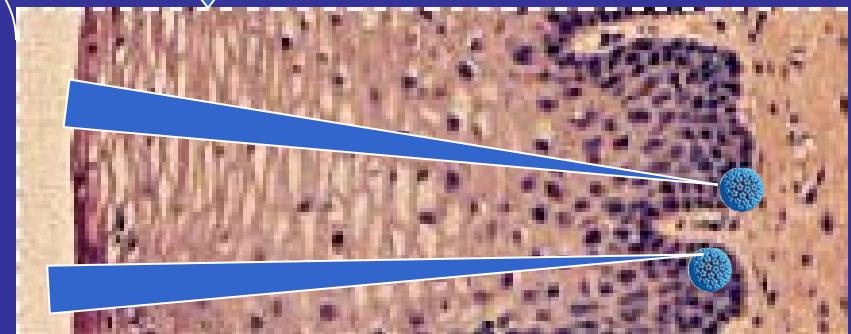
1. Gravitt PE *et al.* *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58 2. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO* 2000; 3. Partridge JM *et al.* *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 21–31; 4. Winer RL *et al.* *NEJM* 2006; 354:2645-54; 5. Grainge MJ *et al.* *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:1680-5.

# HPV prenošenje



Kontakt  
kože o kožu

# HPV prenošenje

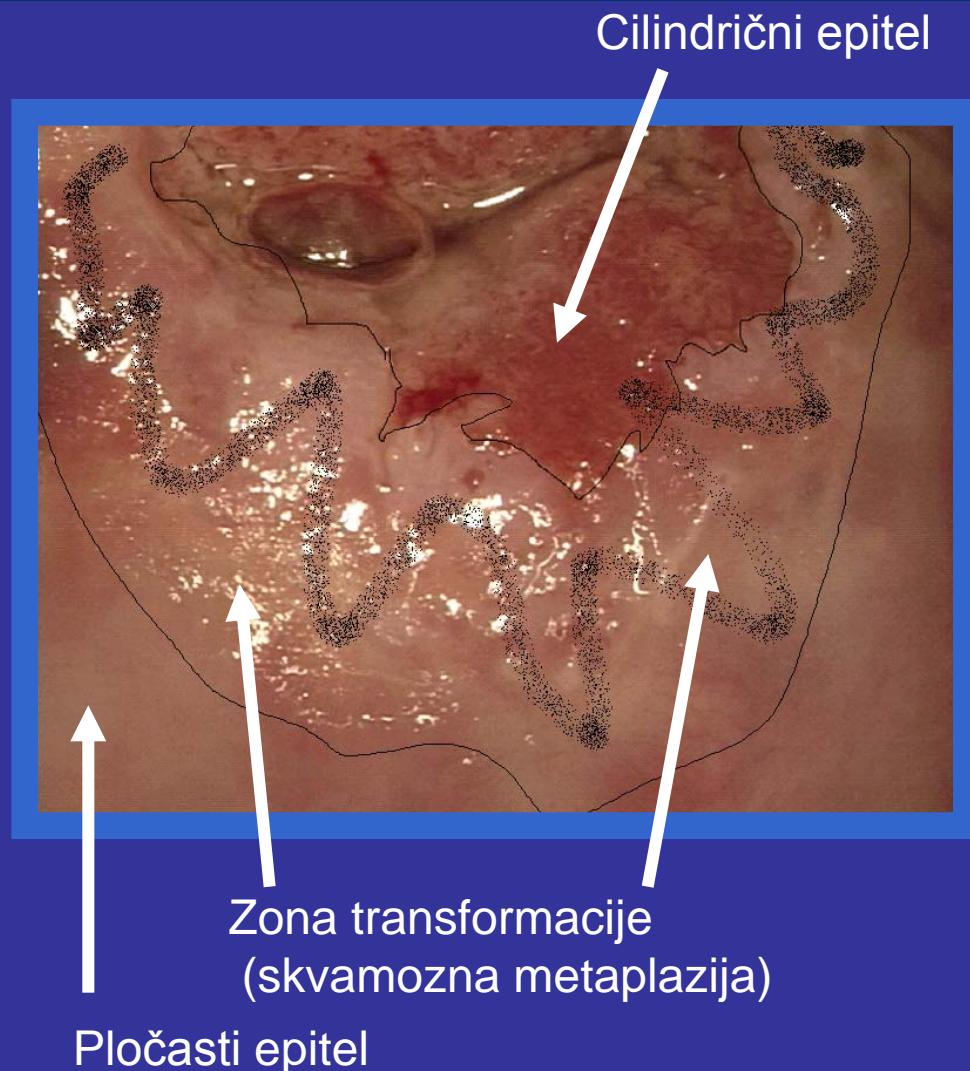


Kontakt  
kože o kožu

# Zona transformacije

Grlić materice je pokriven sa dva tipa ćelija:

- Pločastim, višeslojnim epitelom koji pokriva ektocerviks
- Cilindričnim ili žlezdanim koji pokriva endocerviks i endocervikalni kanal koji vodi do materice
- Područje na kome se ova dva tipa epitela sreću zove se pločasto-cilindrična veza ili zona transformacije



# Žene i HPV infekcija

- Zona transformacije je područje na grliću materice koje je u najvećem riziku od HPV infekcije i prekanceroznih i kanceroznih promena<sup>1-4</sup>
- Iz tog razloga žene su u većem riziku od HPV infekcije od muškaraca i nose najveći teret bolesti izazvane HPV – rak grlića materice
  - Učestalost raka grlića materice je znatno veća od učestalosti kancera penisa<sup>4,5</sup>
  - Zastupljenost specifičnih HPV tipova i seroprevalencija specifičnih HPV antitela su niži kod iste starosne populacije muškaraca u odnosu na žene<sup>4</sup>
- Žene inficirane sa HPV će najverovatnije inficirati svoje seksualne partnere (koji će ih preneti dalje)<sup>6,7</sup>

1. Lehtinen M et al. *Int J STD & AIDS* 2003; 14: 787–792; 2. Schiller JT et al. *Nature Reviews* 2004; 2: 343–7; 3. Burd EM *Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17; 4. Partridge JM et al. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 21–31; 5. Gravitt PE et al. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 6. Schiffman M et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14–19 ; 7. Castellsagué X et al. *Salud Pub Mex* 2001; 45 (S3): S345–53.

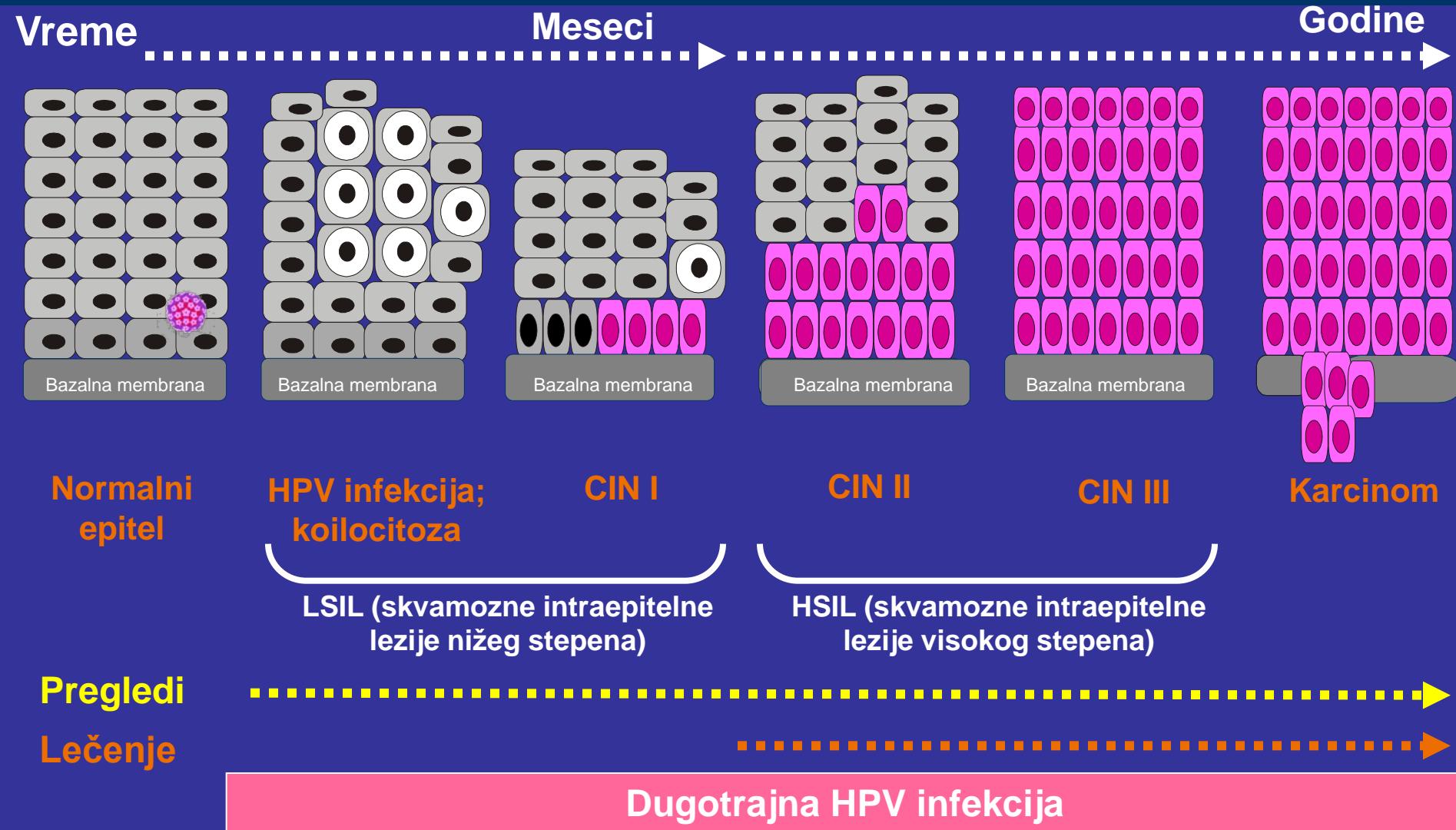
# HPV – razlike između muškaraca i žena

- Žene nose najveći teret bolesti izazvanih HPV – to su prekancerozne lezije i rak grlića materice<sup>1</sup>
- Rak grlića materice je daleko češći u odnosu na sve anogenitalne karcinome kod muškaraca<sup>2,3</sup>
- Jedino populacija muškaraca koja upražnjava seks sa muškarcima - pokazuje učestalost analnih karcinoma koja se po učestalosti bliži učestalosti kacinoma grlića kod žena koje ne idu na ginekološke preglede<sup>2</sup>

# Onkogeni HPV je neophodan ali ne i dovoljan uzrok nastanka raka grlića materice

- Onkogeni HPV tipovi su udruženi sa do 99.7% slučajeva raka grlića materice<sup>1</sup>
- Samo mala grupa inficiranih žena će razviti rak grlića materice<sup>2</sup>
- Dodatni faktori mogu doprineti razvoju lezija grlića materice od početne HPV infekcije<sup>2,3</sup>
  - Broj seksualnih partnera tokom života
  - Rani početak seksualne aktivnosti
  - Pušenje
  - Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva
  - Druge seksualno prenosive bolesti
  - Veći broj trudnoća

# Prirodni tok – onkogena HPV infekcija i razvoj raka grlića materice



# Razvoj bolesti

- Na svakih 1 milion žena sa HPV infekcijom:<sup>1</sup>
  - 100,000 će razviti prekancerozne promene u tkivu grlića materice (tzv. displazije) \*
  - 8,000 će razviti neinvazivni karcinom (CIS) \*
  - 1,600 će razviti invazivni rak grlića materice ukoliko prekancerozne promene i neinvazivni karcinom nisu otkriveni i lečeni\*
- Rak grlića materice je relativno redak ishod česte onkogene HPV infekcije<sup>2</sup>
- Većina (preko 80%) HPV infekcija su prolazne, asimptomatske i spontano se povlače<sup>3,4,5,6</sup>

\*(najviša procena zasnovana na modelu bez skrininga)

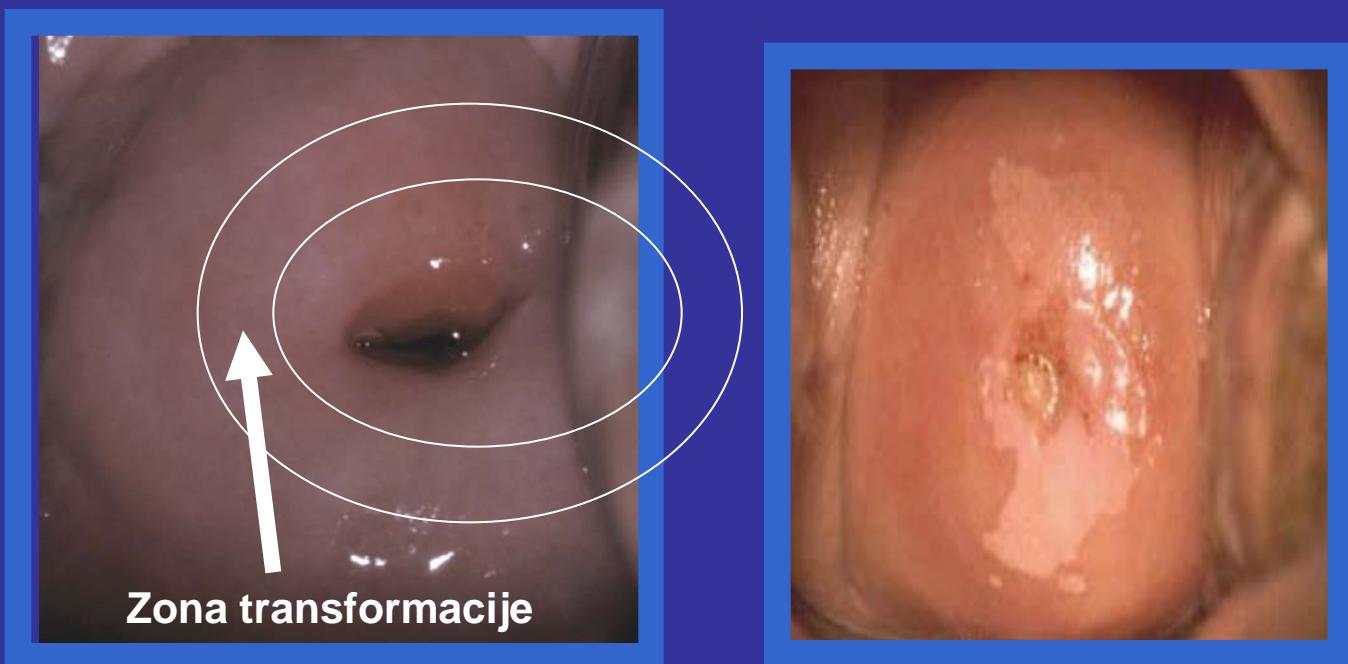
# Razvoj bolesti – CIN I

IZGLED:

- Tanka lezija koja sadrži abnormalne pločaste epitelne ćelije

CITOLOGIJA:

- Blaga displazija
- Promena oblika i veličine ćelija
- Prmena olikai izgleda ćelijskih jedara
- Koilocitoza



Normalan, zdrav grlić materice

Grlić materice sa CIN I

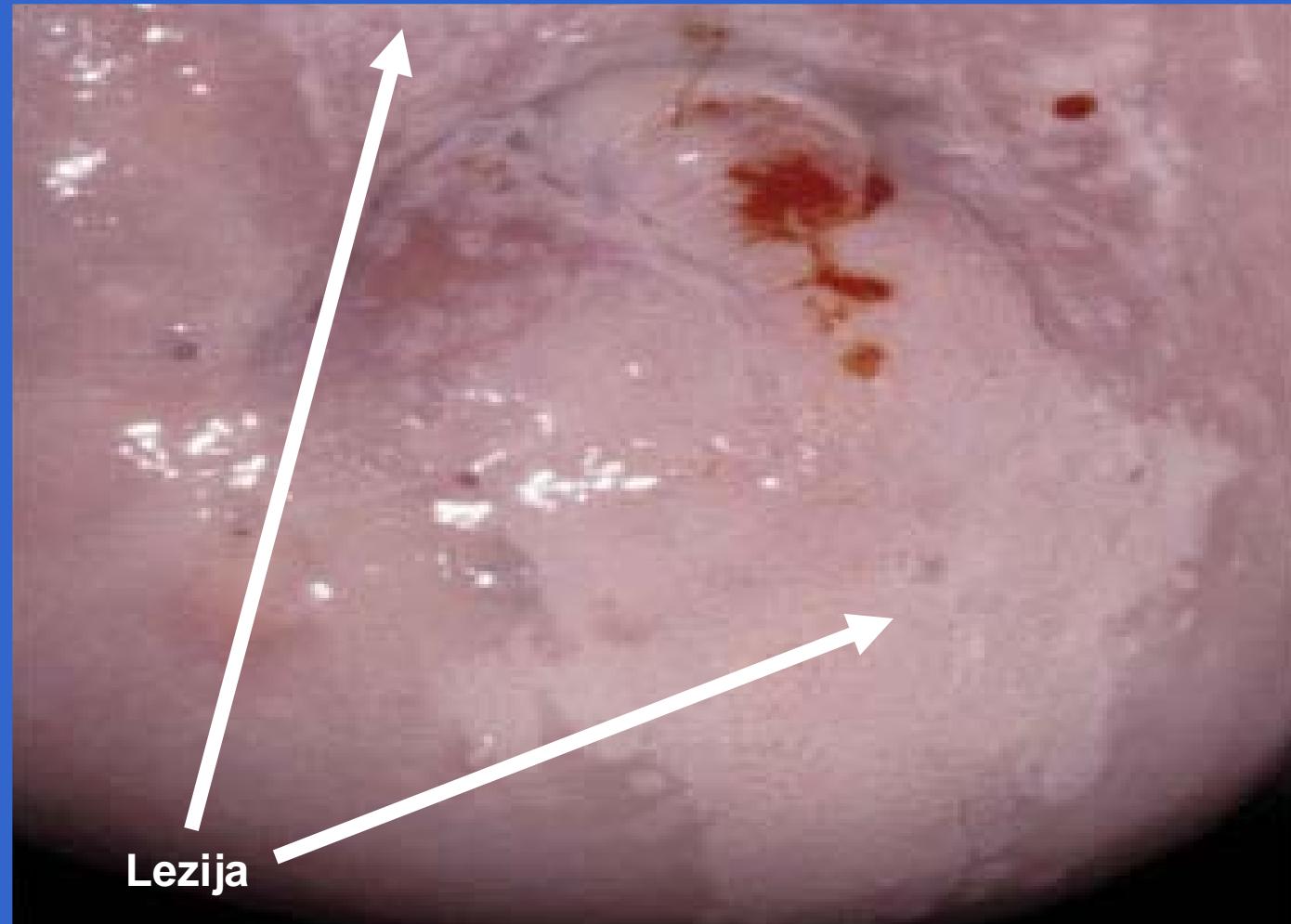
# Razvoj bolesti – CIN II

## IZGLED

- Više abnormalnih područja u odnosu na CIN I

## CITOLOGIJA:

- Umerena displazija
- Može se videti mikroskopskim pregledom
- Više abnormalnih jedara, posebno kod nezrelih ćelija



Grlić materice sa CIN II

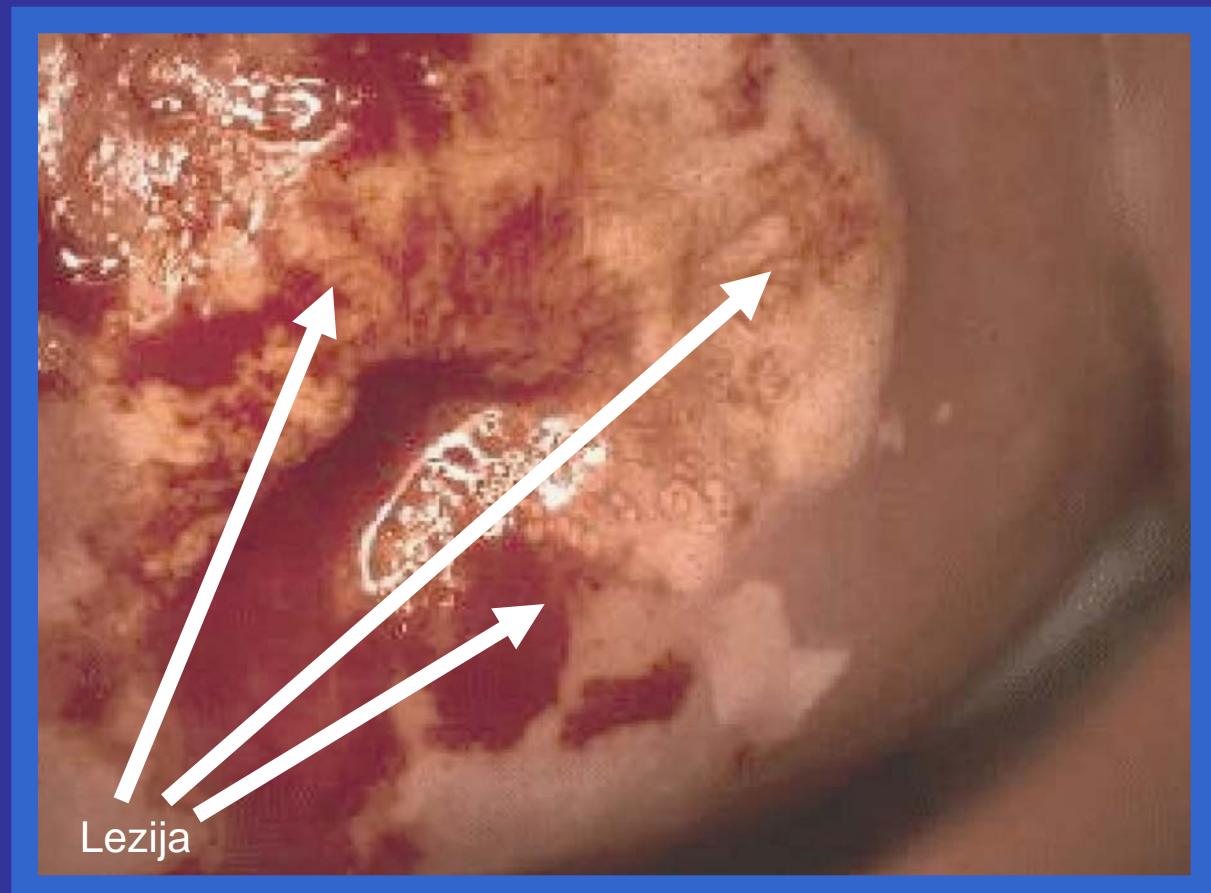
# Razvoj bolesti – CIN III

## IZGLED

- Teška displazija i neinvazivni karcinom

## CITOLOGIJA:

- Teška abnormalnost jedara nezrelih bazalnih ćelija
- Keratinizacija ili kornifikacija mogu biti prisutne na površini ili u izolovanim ćelijama unutar epitela
- Koilocitoza se može opaziti i u površinskim ćelijama



Grlić materice sa CIN III

# Razvoj bolesti – neinvazivni karcinom

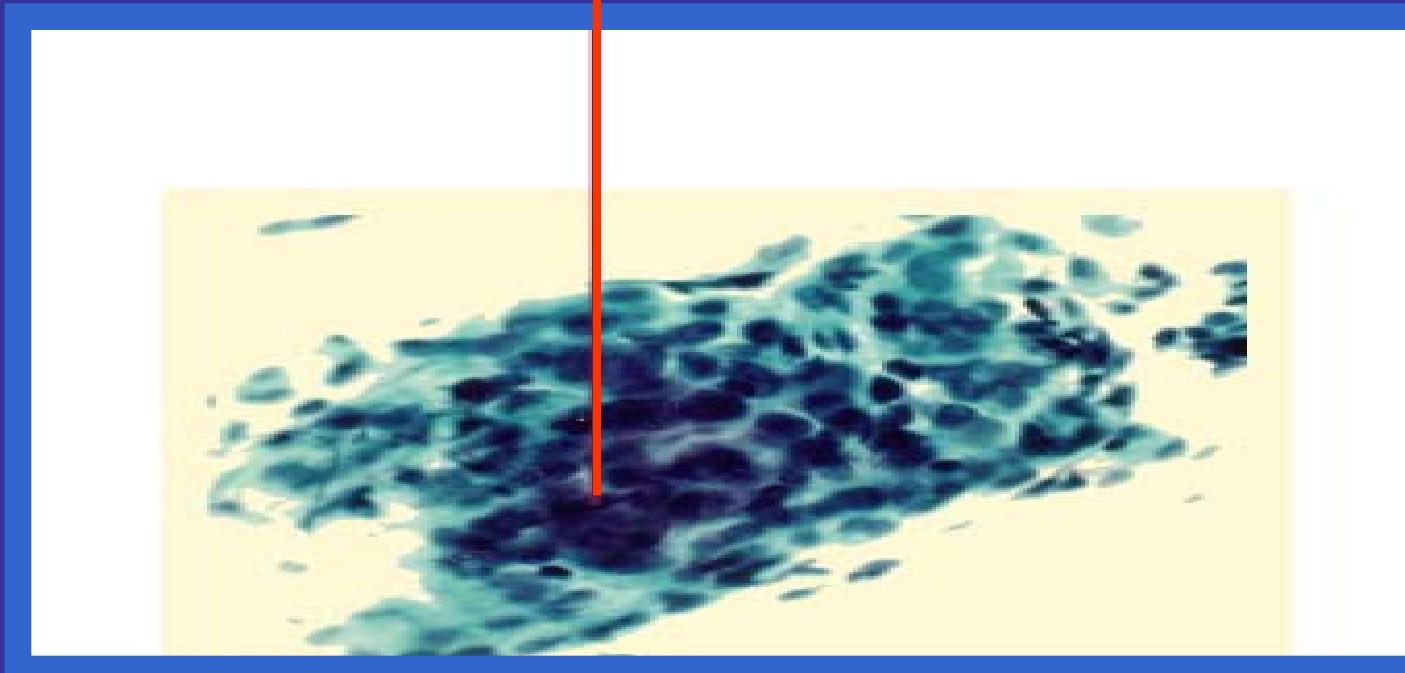
## IZGLED:

- Grube, crvene, granulirane zone koje krvare na dodir
- Uznapredovali karcinomi mogu rasti u vaginalni prostor u obliku pečurke ili karfiola ili mogu rasti u unutrašnjost deformišući grlić materice

## SIMPTOMI

- Pojava krvi ili gnoja – posebno nakon seksualne aktivnosti

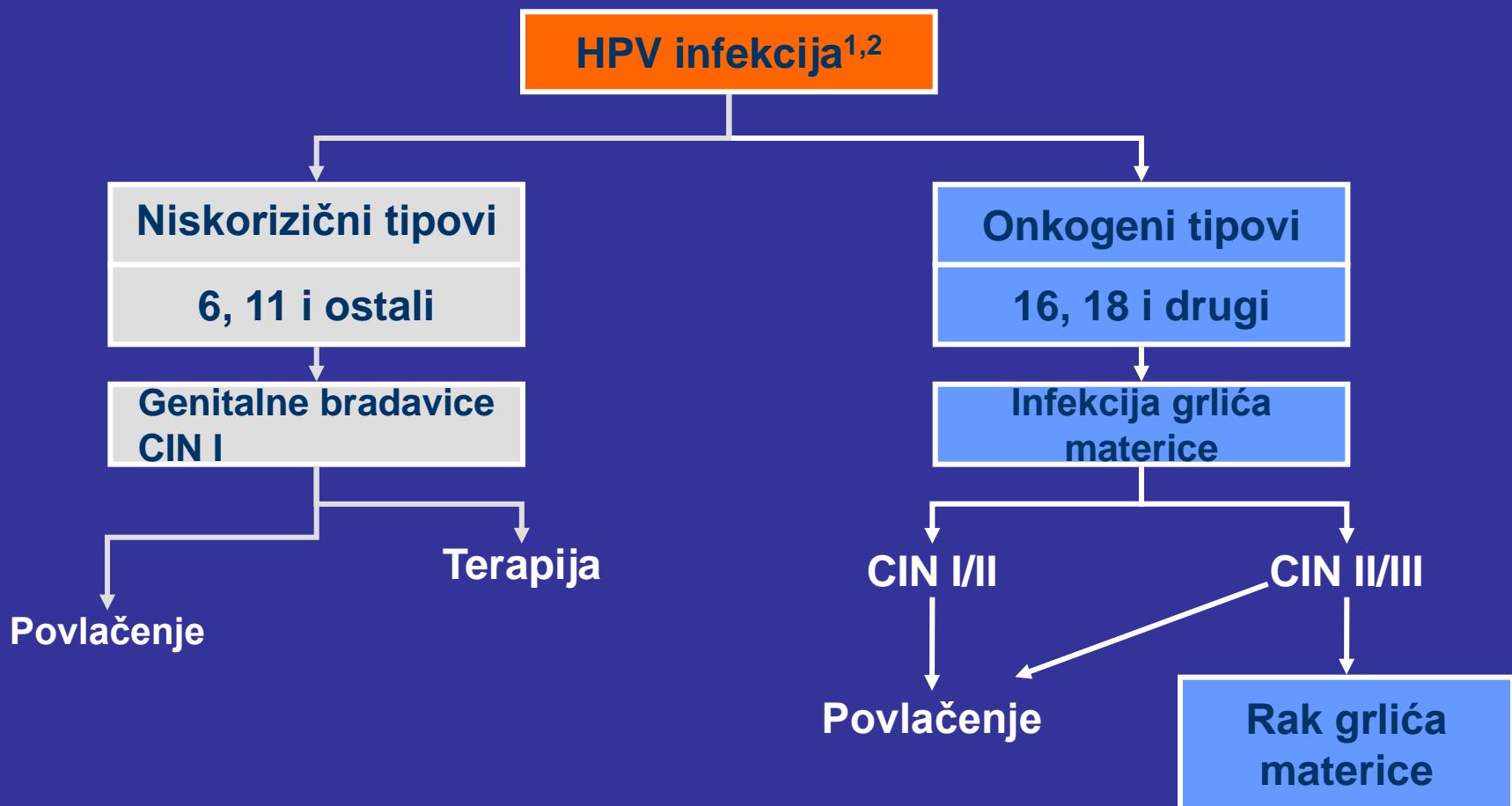
Abnormalna jedra, ćelijska prepunjenoš i dezorganizacija



## Neinvazivni karcinom

Izmenjeni epitel je tamniji, gušći i povezani. Ćelijska jedra su prepunjena, abnormalna, difuzno raspoređena.

# Rezultati HPV infekcije



# Stadijumi raka grlića materice

Stadijum	5-godišnja stopa preživljavanja	Opis
Ia	90–100%	Rak je zahvatio grlić ali se nije proširio
Ib	80–90%	Rak se može videti bez mikroskopa – mogao je da se proširi > 5mm duboko ili > 7mm široko
IIa	75%	Rak je van grlića proširio ka gornjoj vagini, nije zahvatio donju trećinu
IIb	50–60%	Rak se proširio na parametrijalno tkivo do samog cerviksa
IIIa	20–40%	Rak se proširio na donju trećinu vagine, ali ne i na pelvični zid
IIIb	20–40%	Rak se proširio na pelvični zid i/ili blokira dotok urina u bešiku
IVa	5–10%	Rak se proširio na bešiku ili rektum
IVb	0%	Rak se proširio na udaljene organe, npr. pluća

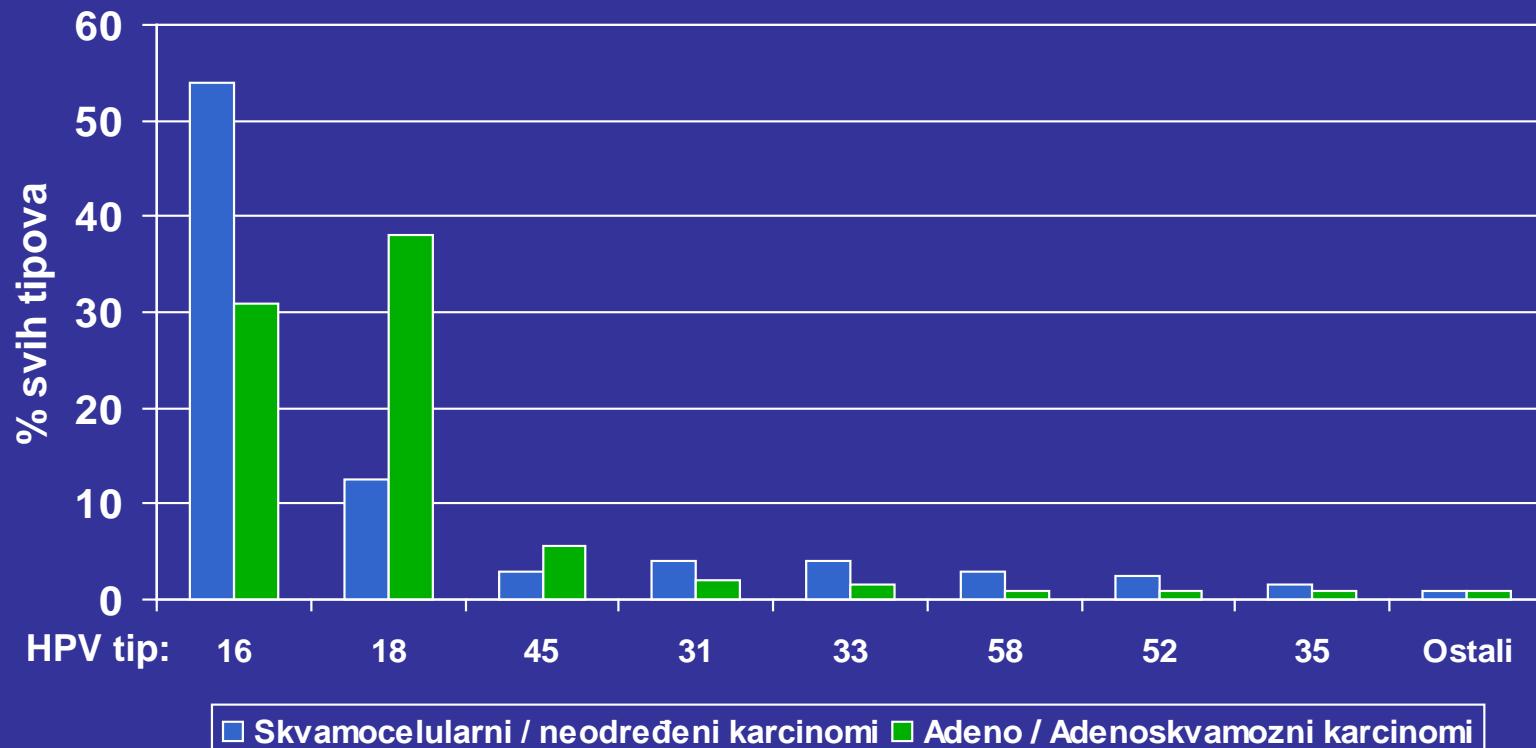
# Adenokarcinomi

- Adenokarcinomi nastaju iz žlezdanih epitela endocerviksa, dok skvamocelularni karcinomi nastaju iz pločastog epitela ektocerviksa<sup>1</sup>
- Adenokarcinomi čine oko 15 – 25 % svih invazivnih karcinoma<sup>2</sup>
- Do 30% dijagnostikovanih su žene <35 godina<sup>2</sup>
- Ponavljaju se sa većom verovatnoćom u poređenju sa skvamocelularnim karcinomima<sup>2</sup>
- Adenokarcinomi su snažno povezani sa infekcijom HPV tipom 18.<sup>2,3,4,5</sup>

1. Tjalma WA *et al.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005 (19) 4: 469-832. Rohan TE. Ch 8: The Epidemiology of Adenocarcinoma of the Cervix. Cervical Cancer: From Etiology to Prevention. 2004; 206; 3. Altekruse SF *et al.* Am J Obstet Gynecol 2003;188:657-63; 4. Vizcaino AP *et al.* Int J Cancer 1998; 75:536–545; 5. Bosch XF *et al.* J Nat Cancer Inst. 1995; 87: 796-802

# Adenokarcinomi

Tipsko specifična zastupljenost HPV kod histoloških tipova invazivnog karcinoma grlića materice



Ostali = dodatni onkogeni HPV tipovi 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 & 70 sa zastupljenošću ispod ≤ 1%

# Šta treba zapamtiti?

- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od dobijanja onkogene HPV infekcije<sup>1</sup>
- Žene ostaju u riziku tokom celog svog života<sup>2</sup>
- HPV infekcija se lako prenosi kontaktom kože o kožu u genitalnoj regiji<sup>3</sup>
- Žene podnose najveći teret posledica ove infekcije: uglavnom prekancerozne lezije i rak<sup>4</sup>

1. Gravitt PE *et al.* *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439-458; 2. Baseman JG *et al.* *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl I: S16-24;

3. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO* 2000; 4. Ferlay J *et al.* *Globocan* 2002. IARC Press 2004

# Šta treba zapamtiti?

- Perzistentna infekcija onkogenim HPV tipovima je neophodan uzrok progresije ka raku grlića materice<sup>1,2</sup>
- Rak grlića materice se razvija u stadijumima koji se mogu detektovati skriningom, ukoliko je dostupan<sup>3</sup>
- Adenokarcinomi su snažno udruženi sa infekcijom HPV tipom 18<sup>1,4,5,6</sup>

1. Bosch FX et al. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65; 2. Walboomers JM et al. *J Pathol* 1999; 189: 12-19; 3. Schiller JT et al. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 343-7; 4. Rohan TE. Ch 8: The Epidemiology of Adenocarcinoma of the Cervix. *Cervical Cancer: From Etiology to Prevention*. 2004; 206; 5. Altekruse SF et al. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:657-63; 6. Vizcaino AP et al. *Int J Cancer* 1998; 75:536–545

# Epidemiologija HPV i raka grlića materice

1. GEOGRAFIJA
2. STAROSNA  
ZASTUPLJENOST
3. ZNAČAJ  
SKRININGA
4. DOŽIVOTNI RIZIK



# Ciljevi

Kako bismo razumeli:

- Svetsku i regionalnu zastupljenost i smrtnost od raka grlića materice
- Starosnu zastupljenost, smrtnost i doživotni rizik od raka grlića materice u razvijenim u odnosu na manje razvijene zemlje
- Kakav značaj imaju skrining programi na učestalost, smrtnost i doživotni rizik od raka grlića materice

# Rak grlića materice u svetu

- Godišnje 500.000 žena dobije dijagnozu raka grlića materice<sup>1</sup>
- U svetu – svaka 2 minuta žena strada od raka grlića materice<sup>1</sup>
  - Godišnje u svetu – 270.000 smrtnih slučajeva<sup>1</sup>
  - U manje razvijenim zemljama, rak grlića materice ostaje vodeći uzrok smrti od raka među ženama
  - Projekcije ukazuju da će do 2050. godine biti više od 1 milion novih slučajeva svake godine<sup>1</sup>

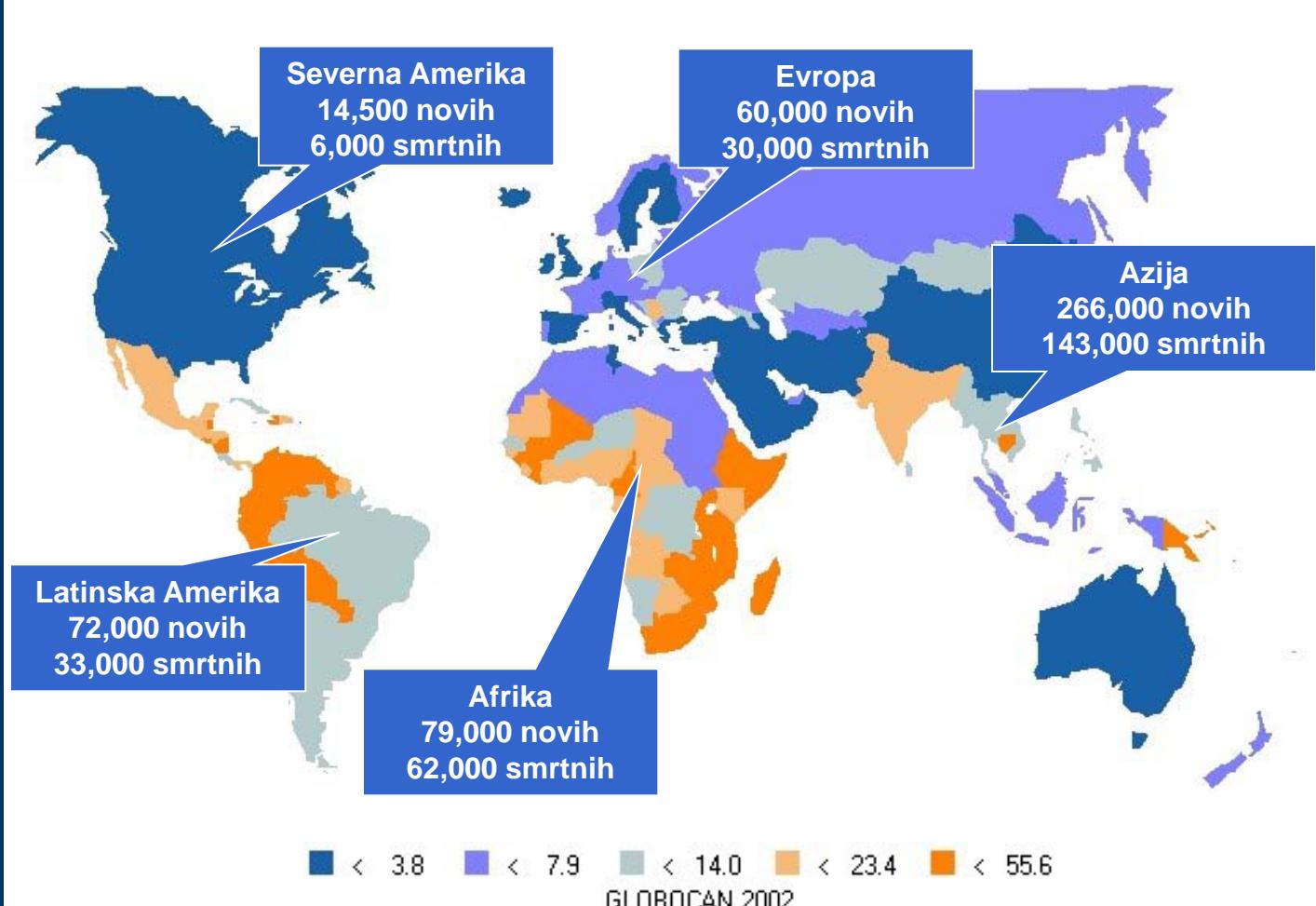
# Svetska godišnja stopa smrtnosti

Broj novootkrivenih i smrtnih slučaja

Svaka 2 minuta u svetu – žena umre od raka grlića materice<sup>1</sup>

Bolest najteže pogađa (do 80%) manje razvijene regije<sup>1</sup> u kojima ne postoje organizovani skrining programi

Ovo ukazuje na jasnu medicinsku potrebu za novim intervencijama protiv raka grlića materice



**Smrtnost od raka grlića materice u svetu**  
Broj slučajeva na 100.000 žena (na godišnjem nivou)

# Evropa - učestalost



**Učestalost raka grlića materice u Evropi**  
Broj slučajeva na 100,000 žena (na godišnjem nivou)

- Svake godine u Evropi<sup>1</sup>
  - Dijagnostikuje se 60.000 slučajeva raka grlića materice
  - 30.000 žena će umreti od ove bolesti
- Prema domaćim podacima:<sup>2</sup>
  - Srbija ima najveću učestalost (24,3 slučaja na 100.000)
  - U tri regiona (uglavnom u istočnoj Srbiji) učestalost je veća:
    - Braničevski (41,6),
    - Zaječarski (32,9)
    - Moravički (30,0)

1. Ferlay J et al. Globocan 2002. IARCPress 2004

2. Prevencija malignih bolesti. SLD, 11/2005. 27-44

# Evropa - smrtnost



**Smrtnost raka grlića materice u Evropi**  
Broj slučajeva na 100,000 žena (na godišnjem nivou)

- Visok stepen smrtnosti:<sup>1</sup>
  - Rumunija  
(13,0 na 100.000)
  - Srbija i Crna Gora  
(10,1 na 100.000)
  - Slovačka  
(6,1 na 100.000)
- Niži stepen smrtnosti:<sup>1</sup>
  - Finska  
(2,3 na 100.000)
  - Holandija  
(2,3 na 100.000)

1. Ferlay J et al. Globocan 2002. IARCPress 2004

# Rak grlića materice i starost

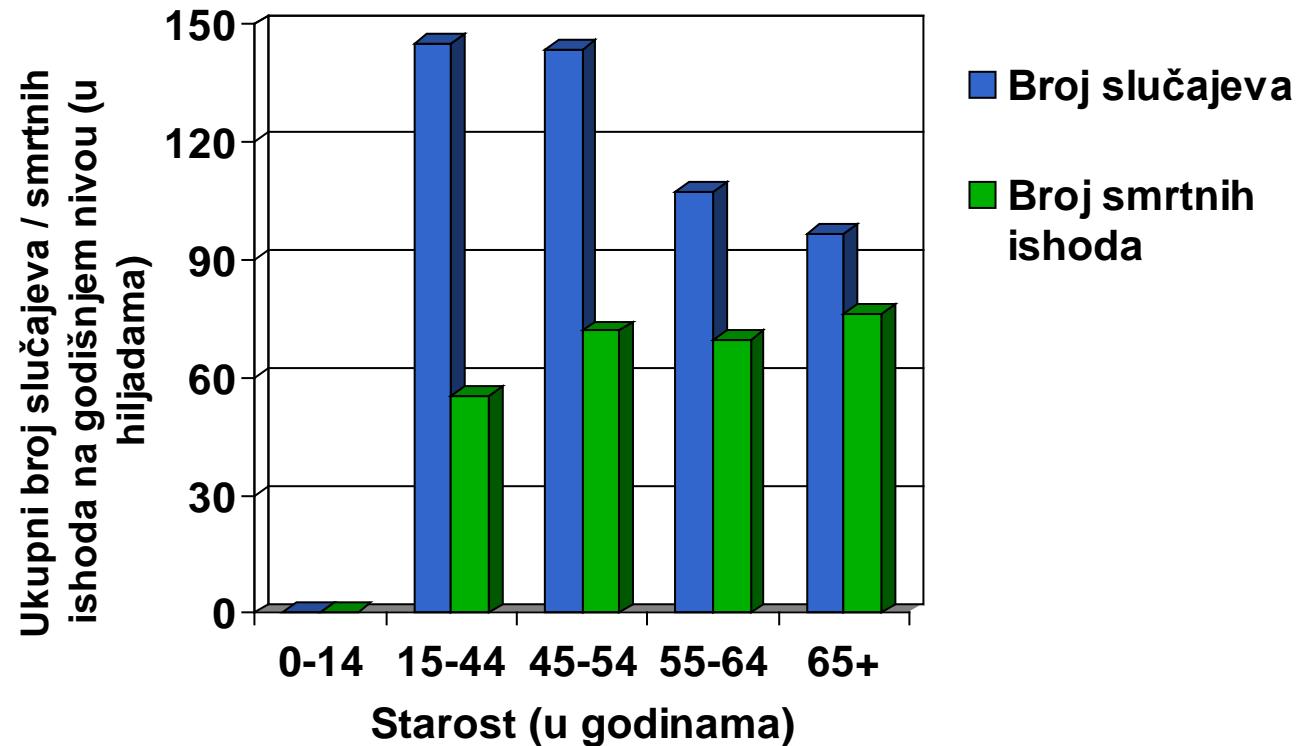
- Rizik od dobijanja HPV infekcija počinje sa prvim seksualnim iskustvom<sup>1</sup>
- I mlađe i starije žene su u riziku od raka grlića materice zbog novih infekcija ili reinfekcija HPV virusima koji ga mogu izazvati<sup>2,3,4</sup>
- Rak grlića može biti prisutan u bilo kom uzrastu – ali je izuzetno redak kod žena < 20 godina<sup>5</sup>
- 30% slučajeva raka grlića materice nastaju kod žena mlađih od 45 godina<sup>4</sup> a najučestaliji je kod žena > 45 godina starosti<sup>5</sup>

# Uzrasno-zavisna učestalost raka grlića materice

Rak grlića materice je 2. najčešći tip raka među ženama 15 - 44 godina starosti u svetu<sup>1</sup>

Oko 30% novih slučajeva raka grlića se dijagnostikuje kod žena mlađih od 45 godina<sup>1</sup>

Rizik od nastanka raka grlića materice počinje sa prvim seksualnim iskustvom a onkogena infekcija može pogovditi i mlađe i starije žene<sup>2,3</sup>



**Globalna uzrasno-zavisna učestalost i smrtnost od raka grlića materice**

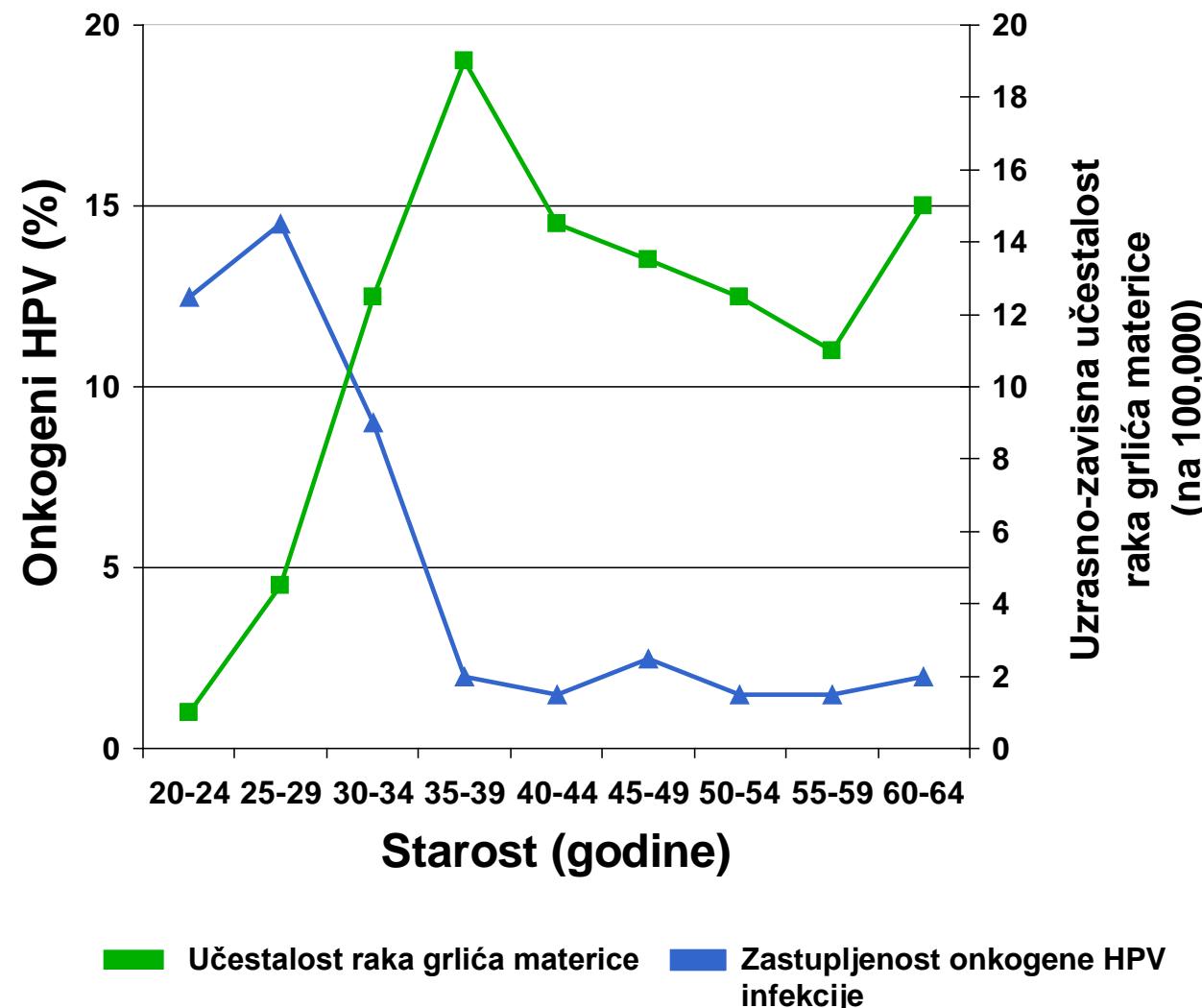
1. Ferlay J et al. Globocan 2002.  
IARCPress 2004; 2. Gravitt PE et al.  
Infect Dis Clin North Am 2005; 19:  
439–58; 3. Baseman JG et al. J Clin  
Virol 2005; 32 Suppl 1: S16–24.

# Uzrasno-zavisna učestalost raka grlića materice i zastupljenost onkogene HPV infekcije

HPV infekcija često nekoliko decenija prethodi raku grlića materice<sup>1</sup>

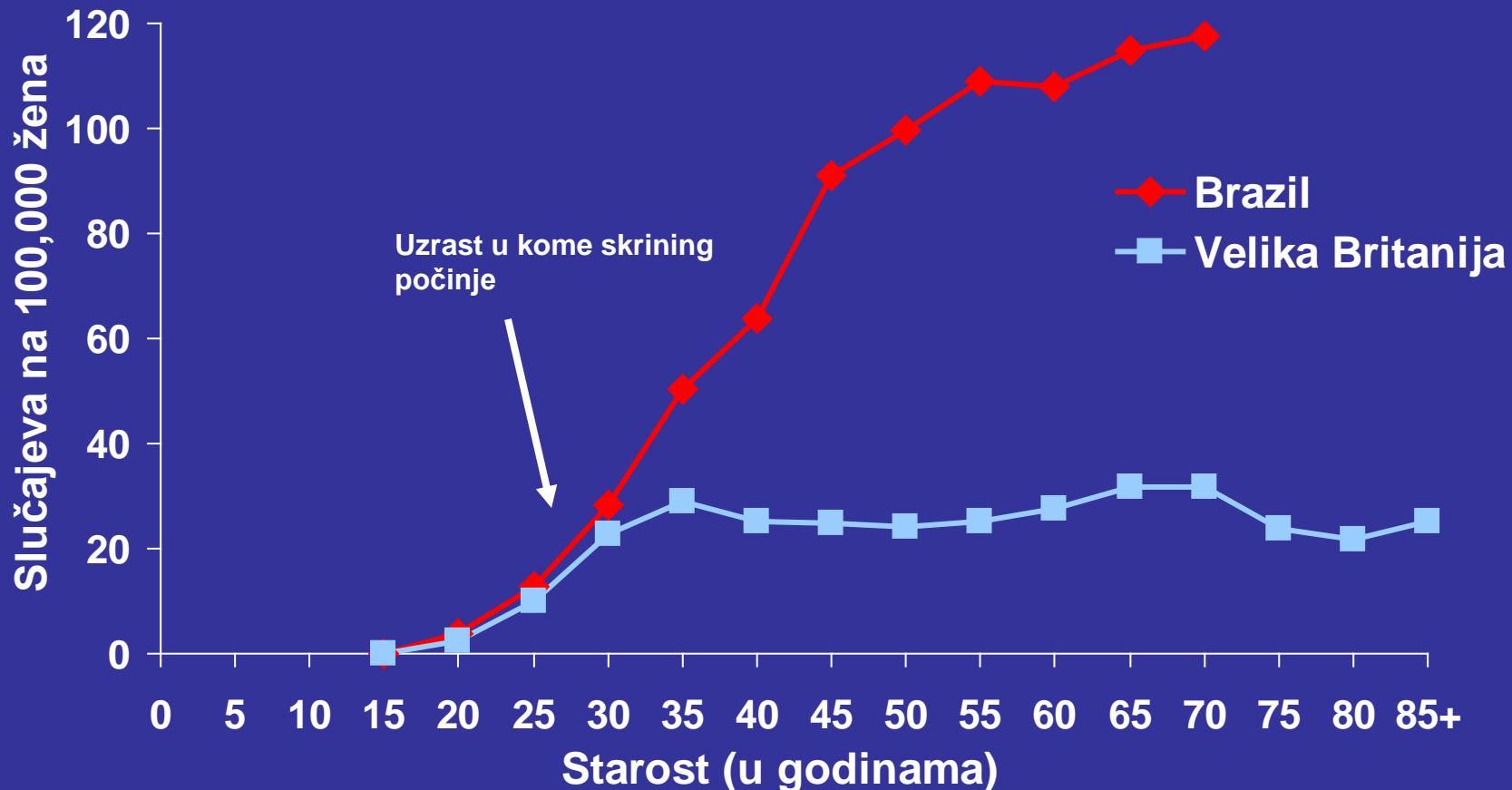
Najveće posledice se viđaju kod žena starijih od 45 godina života<sup>2</sup>

Ipak 30% slučajeva se javlja kod žena mlađih od 45 godina<sup>2</sup>



1. Bosch FX et al. J Clin Pathol 2002; 55: 244–65; 2. Ferlay J et al. Globocan 2002. IARCPress 2004.

# Uticaj skrininga na uzrasno-zavisnu učestalost raka grlića materice

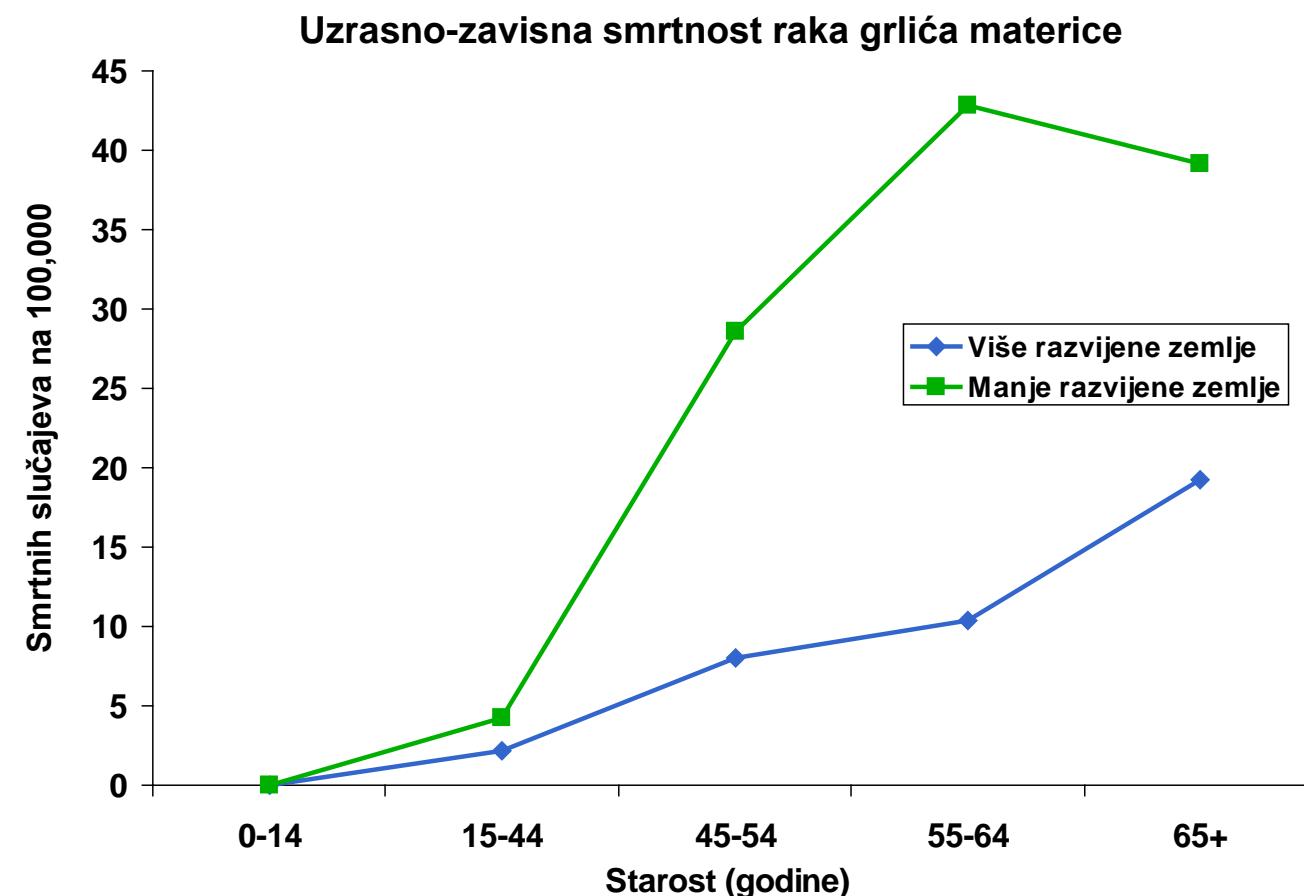


# Uticaj skrining programa

Na svetskom nivou  
– uzrasno  
standardizovana  
smrtnost raka  
grlića materice  
iznosi 9,0 na  
100.000<sup>1</sup> žena

Svake godine  
55.000 žena < 45  
godina umre od  
raka grlića  
materice

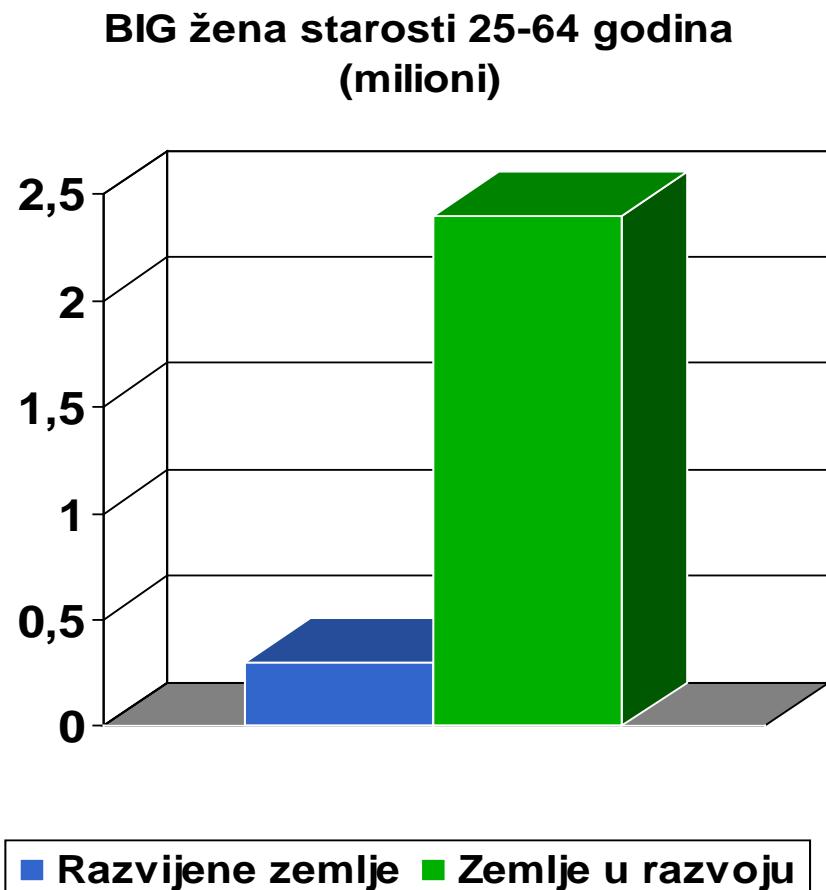
Rak grlića materice  
je ekstremno redak  
kod žena < 20  
godina.



# Doživotni rizik od raka grlića materice

- Postoje značajne razlike u svetu u vezi doživotnog rizika od nastanka i umiranja od raka grlića materice<sup>1</sup>
- Doživotni rizik od raka grlića materice je viši u zemljama bez dobro utvrđenih skrining programa<sup>2</sup>
- Međutim, čak i u zemljama sa dobro utvrđenim skrining programima, doživotni rizik od raka grlića materice je još uvek značajan<sup>2</sup>

# Broj izgubljenih godina života (BIG)



- Rak grlića materice je vodeći uzrok rakom izazvanih BIG u južnoj Centralnoj Aziji, Latinskoj Americi i Supsaharskoj Africi<sup>1</sup>
- Značajniji uzrok BIG od side, tuberkuloze i maternalnih komplikacija u Latinskoj Americi, Evropi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu<sup>1</sup>
- 7 puta više BIG u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje<sup>1</sup>

# Šta treba zapamtiti?

- U svetu – svaka 2 minuta žena umre od raka grlića materice<sup>1</sup>
  - 500.000 novih slučajeva godišnje sa 270,000 smrtnih slučajeva<sup>1</sup>
  - Projekcije ukazuju do 2050. godine više od 1 milion novih slučajeva svake godine<sup>1</sup>
- Velike varijacije učestalosti i smrtnosti su povezane sa implementacijom skrining programa i nedostatkom skrinininga<sup>2</sup>
  - 80% smrtnih slučajeva od raka grlića materice nastaje u zemljama u razvoju<sup>1,2</sup>
- Rak grlića materice se može javiti kod žena svih uzrasta<sup>2</sup>
- Značajniji uzročnik izgubljenih godina života od side, tuberkuloze i maternalnih komplikacija u mnogim regijama sveta<sup>2</sup>

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. *J Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 207-225; 2. Ferlay J et al. Globocan 2002. IARCPress 2004.

3. Yang BH et al. *Int J Cancer* 2004; 109: 418–24

# Prevencija raka grlića materice

1. SKRINING METODE
2. DIJAGNOSTIČKE METODE
3. METODE LEČENJA
4. VREDNOST SKRININGA
5. SKRINING I VAKCINACIJA



# Ciljevi

Kako bismo razumeli:

- Tipove skrininga na rak grlića materice koji su uvedeni u svetu
- Uticaj skrininga na učestalost raka grlića materice
- Dodatne načine prevencije raka grlića materice

# Primarna i sekundarna prevencija raka grlića materice

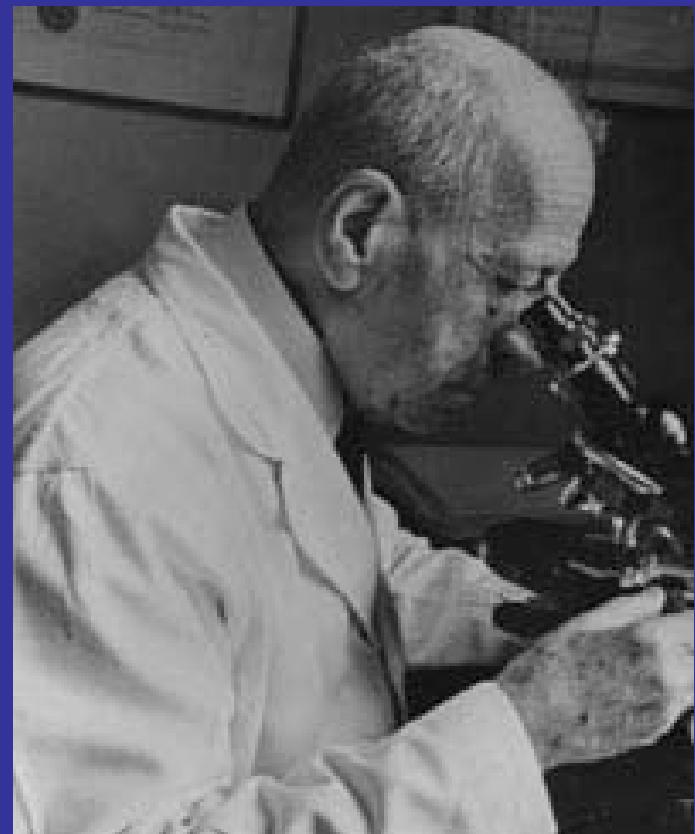
- Primarna prevencija
  - Primena vakcinacije u cilju sprečavanja HPV infekcije
- Sekundarna prevencija
  - Skrining u cilju ranog otkrivanja, dijagnoze i lečenja HPV udruženih prekanceroznih lezija

# Rutinski skrining

- Rutinski skrining na rak grlića materice kao sekundarna metoda prevencije je trenutno jedina uspešna metoda za otkrivanje prekaceroznih lezija i raka grlića materice<sup>1</sup>
- Optimalnim skriningom može se postići značajno smanjenje učestalosti raka grlića materice<sup>1</sup>

# Skrining metoda: Pap test

- Pap test uključuje sakupljanje, pripremu i ispitivanje ćelija sa grlića materice (sa fokusom na zonu transformacije)
- Abnormalne ćelije se mogu otkriti u ranom stadijumu
- Efikasna intervencija koja potom sledi – može sprečiti nastanak raka grlića materice



Dr Papanikolau

# Dijagnostička metoda: Kolposkopija

- Ako je Pap test abnormalan sledeći korak je kolposkopija.
- Lekar pregleda grlić materice uz pomoć svetla i uvećanja
- Da bi se obojila abnormalna područja koriste se rastvori sirćetne kiseline ili Lugolov rastvor
- Na ovaj način se sumnjivo tkivo priprema za biopsiju ili uklanjanje



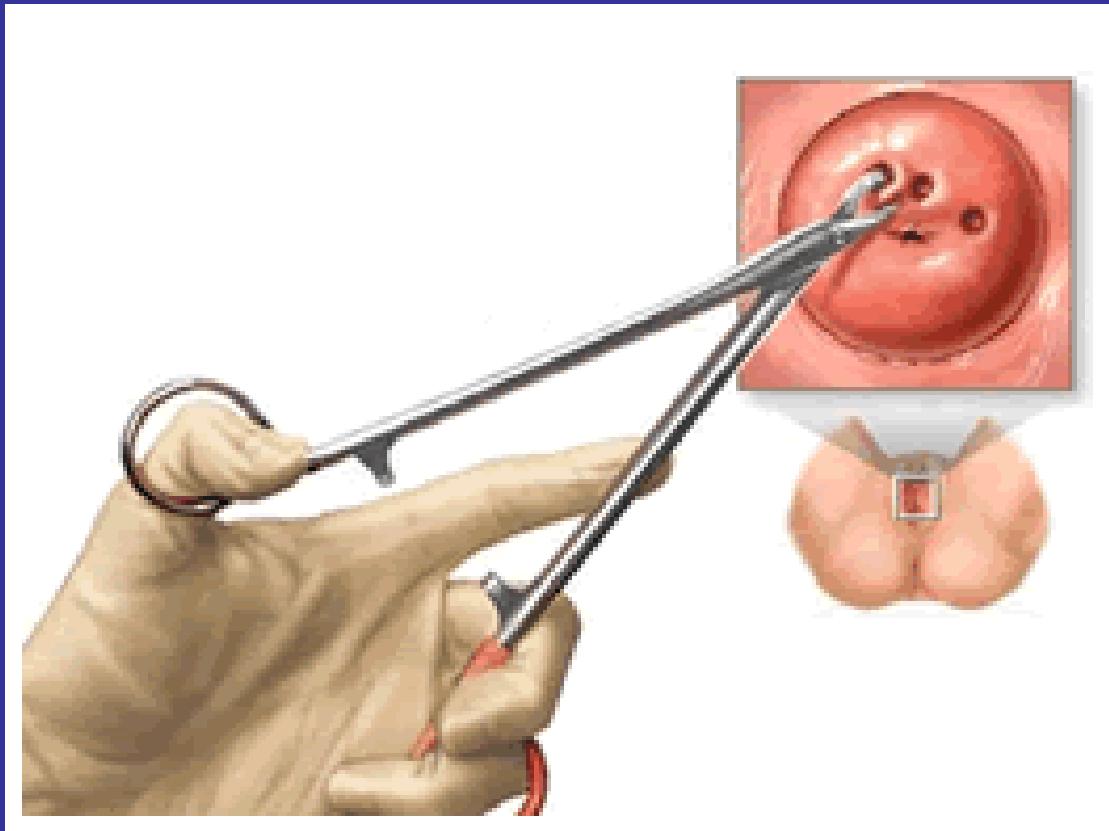
Početni, normalni izgled blage displazije



Blaga displazija nakon primene sirćetne kiseline

# Dijagnostička metoda: Biopsija

Biopsijom se uzima uzorak tkiva sa grlića materice i posmatra pod mikroskopom od strane patologa u cilju provere postojanja raka



# Metode lečenja

Krioterapija: ili zamrzavanje je metoda kojom se ćelije grlića materice izlažu niskoj temperaturi (ispod 0 stepeni Celzijusa). Abnormalne ćelije su posebno osetljive na temperature promene i bivaju uništene

Laser: abnormalne ćelije se uništavaju (vaporizuju) malim laserskim zrakom

LEEP (loop electrosurgical excision procedure) ekscizija: abnormalne ćelije se uklanjaju žičanom omčicom kroz koju je propuštena struja

Konusna biopsija: uklanjanje male konusne sekcije grlića materice koja se koristi za dalju analizu

Histerekтомија: uklanjanje kompletне materice zajedno sa grlićem kod žena sa značajnom displazijom

# DNK testiranje

- Testiranje na prisustvo onkogene HPV DNK:
  - Relativno nova metoda skrininga
  - Najpoznatija metoda je Hybrid capture II (HCII) test kojim se otkriva 13 od 18 poznatih onkogenih HPV tipova
  - Amplicor DNK test omogućava pojačanu osjetljivost na DNK virusa iz iste grupe 13 onkogenih – onda kada je infekcija slabo izražena ili kada je lošije sakupljanje uzorka
- DNK onkogenih HPV tipova je nađena u 99,7 % bioptata raka grlića materice<sup>1</sup>
- HPV 16 i 18 su pronađeni u 70% slučajeva raka grlića materice<sup>2,3</sup>

1. Walboomers JM et al. *J Pathol* 1999; 189: 12-19; 2. Munoz et al. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285; 3. Bosch FX et al. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.

# Citološka i histološka terminologija

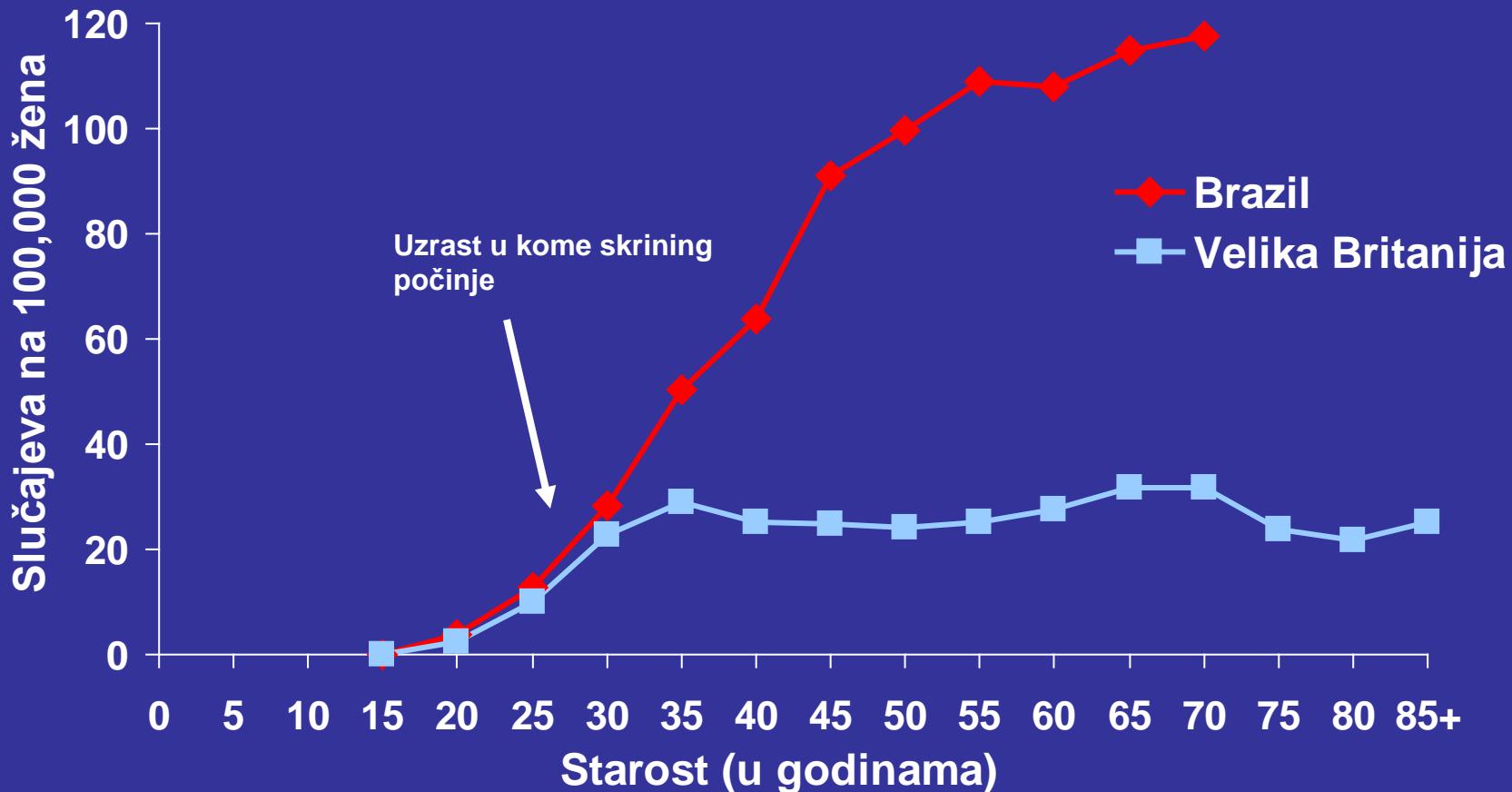
Citološki termini (Pap test) <sup>1</sup>	Histološki termini (biopsija)	
Bethesda system	CIN klasifikacija	SZO klasifikacija
Normalan	Normalan	Normalan
ASC-US	Inflamatorno/reparativni odgovori	Inflamatorno/reparativni odgovori
LSIL	CIN1	Blaga displazija
HSIL	CIN2	Umerena displazija
	CIN3	Teška displazija; neinvazivni karcinom
Invazivni rak grlića materice		

ASCUS - atypical squamous cells of undetermined significance;  
LSIL or HSIL, low- or high-grade squamous intraepithelial lesion.

# Vrednost skrininga na rak grlića materice

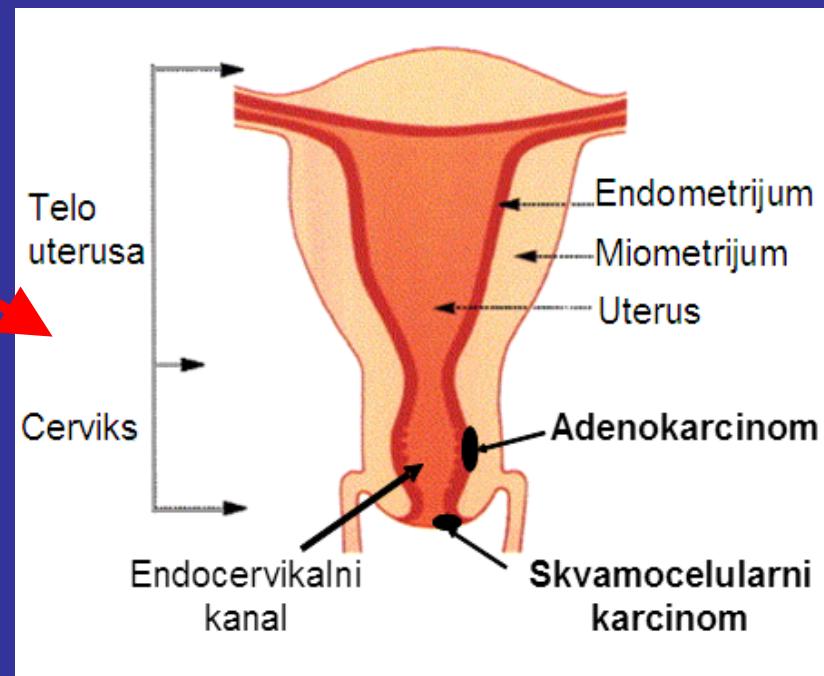
- Skrining može da omogući prepoznavanje abnormalnih i prekanceroznih ćelija grlića materice<sup>1</sup>
  - Skrining ne može da spreči uzročnika – nastanak onkogene HPV infekcije<sup>1</sup>
- Ako se dokažu abnormalne ćelije – lezije se mogu pratiti i lečiti pre nego što se dalje razviju
- Rizik od nastanka raka grlića materice je 3-10 puta viši kod žena koje ne učestvuju u redovnom skriningu<sup>2</sup>

# Uticaj skrininga na uzrasno-zavisnu učestalost raka grlića materice



# Ograničenja skrininga

- Ne utiče na osnovni uzrok raka grlića materice – onkogenu HPV infekciju <sup>1,2</sup>
- Najbolje organizovani skrining programi pokazuju uspeh u smanjenju učestalosti raka grlića materice od 80 % <sup>3</sup>
- Uspešnost skrininga u dijagnostici adenokarcinoma može biti niža u odnosu na skvamocelularni karcinom <sup>4</sup>



1. Franco EL, Harper DM. *Vaccine* 2005; 23:2388-2394;

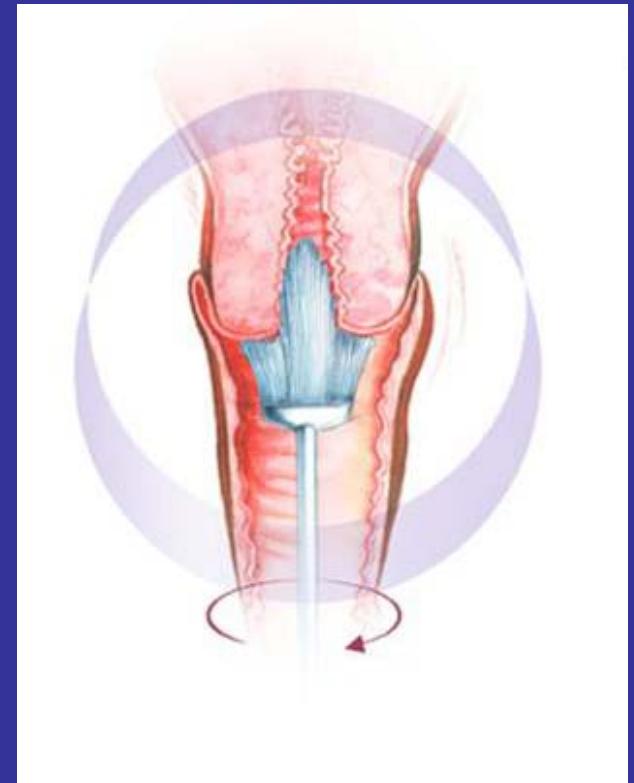
2. Sankaranarayanan R et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89 Suppl 2: S4-S12;

3. Cervical cancer, HPV and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007

4. Castellsague et al.. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303–315.

# Skrining i adenokarcinomi

- Adenokarcinomi nastaju u žlezdanim ćelijama endocerviksa nasuprot pločastim ćelijama dostupnim Pap testom<sup>1</sup>
  - Adenokarcinomi se teže otkrivaju postojećim skrining metodama u odnosu na skvamozne karcinome grlića materice<sup>1,2</sup>
- 



# Primarna prevencija: vakcinacija

- HPV vakcinacija koja štiti protiv dva najvažnija onkogena tipa (HPV 16 i 18) mogla bi da spreči do 70 % skvamocelularnih karcinoma i do 85% adenokarcinoma grlića materice.<sup>1,2</sup>
- Vakcinacija kao dodatak na postojeći skrining – može dodatno da smanji učestalost raka grlića materice.<sup>3,4</sup>
- Vakcina koja sadrži HPV tipove koji su u uzročnici bolesti – smanjila bi potrebu za kolposkopijom, biopsijom i lečenjem.<sup>5</sup>

1. Munoz *et al.* *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285; 2. Bosch FX *et al.* *J Nat Cancer Inst Monograph* 2003; 31: 3–13; 55: 244-265; 3. Goldie *et al.* *J Nat Cancer Inst* 2004; 111: 278–85; 4. Harper *et al.* *Lancet* 2004; 364: 1757-65. 5. Hughes JP *et al.* *Epidemiology* 2002; 13: 631-639.

# Skrining i vakcinacija

- Skrining je osnova prevencije raka grlića materice – ali ne detektuje sve prekancerozne promene i slučajeve raka grlića materice<sup>1</sup>
- U zemljama sa optimalnim skrining programima – dodatak vakcinacije na postojeći skrining bi mogao da dodatno smanji rizik od raka grlića materice i značajno umanji broj abnormalnih rezultata koji zahtevaju lečenje<sup>1,3</sup>

# Skrining i vakcinacija

- Svetska zdravstvena organizacija je u 2009. podržala uvođenje HPV vakcinacije kao dodatne metode prevencije raka grlića materice
- Vakcinacija adolescentkinja protiv HPV tipova 16 i 18 udružena sa skriningom jednom na 3 godine – mogla bi da smanji učestalost raka grlića materice za 94 %.<sup>2</sup>

1. WHO - Weekly epidemiological record, No. 15, 2009, 84, 117–132. Goldie *et al.* J Nat Cancer Inst 2004; 111: 278–85;

# Šta treba zapamtiti

- Skrining je do nedavno bio jedini način način prevencije raka grlića materice
- Iako efikasan – skrining ima svoja ograničenja – ali ipak predstavlja osnovu zaštite od prekanceroznih lezija i raka grlića materice
- Vakcinacija predstavlja noviju mogućnost primarne zaštite od virusa čija infekcija vodi ka citološkim abnormalnostima i nastanku raka grlića materice.

# Šta treba zapamtiti

- Vakcinom stvoren imunitet posebno protiv HPV tipa 18 kao glavnog izazivača adenokarcinoma (raka grlića materice koji se teže detektuje skriningom<sup>1,2</sup>) mogla bi da pruži najpotpuniju zaštitu postojećem skrining programu
- U slučaju vakcinacije - važno je da se nastavi sa redovnim skriningom kako bi se:
  - osigurala zaštita od posledica infekcije HPV tipovima protiv kojih vakcine ne pružaju zaštitu i
  - na adekvatan način merio uspeh primarne i sekundarne prevencije raka grlića materice

**HVALA NA PAŽNJI!**