Značaj sekundarne prevencije raka vrata maternice

Šumanovac, Anita

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:650078

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij sestrinstva

Anita Šumanovac

ZNAČAJ SEKUNDARNE PREVENCIJE RAKA VRATA MATERNICE

Završni rad

Osijek, 2015.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij sestrinstva

Anita Šumanovac

ZNAČAJ SEKUNDARNE PREVENCIJE RAKA VRATA MATERNICE

Završni rad

Osijek, 2015.

Rad je ostvaren na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Zlatko Topolovec

Rad ima 37 listova i 11 tablica.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Zlatku Topolovcu na iskazanom strpljenju, velikoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog završnog rada.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima koji su bili uz mene.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji koja me uvijek podržavala i upućivala na pravi put.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem svojim roditeljima, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve ovo što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ

1. Uvod 1
1.1. Anatomija i histologija vrata maternice 1
1.2. Epidemiologija 1
1.3. Etiologija 2
1.4. Klasifikacija 3
1.5. Širenje bolesti 4
1.6. Klinička slika 5
1.7. Prevencija 6
1.7.1. Papa test 6
1.7.2. HPV DNA skrining test 9
1.7.3. Cijepljenje 9
1.8. Dijagnoza 10
1.8.1. Kolposkopija 11
1.8.2. Ciljana biopsija 12
1.9. Liječenje 12
1.10. Preživljavanje, prognoza i praćenje bolesnica 13
2. Cilj istraživanja 14
3. Ispitanici i metode 15
3.1. Ustroj studije 15
3.2. Ispitanici 15
3.3. Metode 15
3.4. Statističke metode 15
4. Rezultati 16
5. Rasprava 24
6. Zaključak 26
7. Sažetak 27
8. Summary 28
9. Literatura 29
10. Životopis 32

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA KORIŠTENIH U TEKSTU

AGC – Atypical glandular cells, atipične žljezdane stanice

AIS – Adenocarcinoma in situ

AKS – Abnormalna kolposkopska slika

ASC – Atypical squamous cells, atipične pločaste stanice

ASC - H – Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL, atipične pločaste stanice – ne može se isključiti HSIL

ASCUS – Atypical squamous cells of undetermined significance, atipične pločaste stanice neodređenog značenja

CIN – Cervical intraepithelial neoplasia

CIS – Carcinoma in situ

DNA – Deoxyribonucleic acid

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetric, Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara

G – Gradus

GIL – Glandular intraepithelial lesions, glandularna intraepitelna lezija

HER-2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HSIL – High grade cervical squamous intraepithelial lesion, skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

HPV – Human Papillomavirus

LSIL – Low grade squamous intraepithelial lesion, skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja

NKS – Normalna kolposkopska slika

PH – Patohistološki

SIL – Squamous intraepithelial lesion, skvamozna intraepitelna lezija

SKG – Skvamokolumnarna granica

VCE – Vagina-cerviks-endocerviks

1. UVOD

Rak vrata maternice je značajan zdravstveni, psihološki i socijalni teret diljem svijeta. Budući da se najčešće javlja u dobi u kojoj je žena radno aktivna, predstavlja ne samo veliko zdravstveno, nego i društveno opterećenje. Prevencija je raka vrata maternice (primarna i sekundarna) jednostavna, neagresivna, jeftina i učinkovita te na takvim programima treba ustrajati. Provođenjem probira može se smanjiti obolijevanje od raka vrata maternice, a samim time i smanjiti smrtnost od te bolesti (1).

1.1. Anatomija i histologija vrata maternice

Maternica *(uterus)* šuplji je mišićni organ veličinom i oblikom sličan spljoštenoj kruški, a smještena je između mokraćnoga mjehura i ravnoga crijeva. Razlikujemo trokutasto tijelo *(corpus)*, a prema dolje je usmjeren maternični vrat *(cervix)*. Cijela je maternica u zdjelici nagnuta prema naprijed, a tijelo je maternice naspram maternič nog vrata pregnuto prema naprijed (2).

Vrat maternice se sastoji od rodničkoga dijela (egzocerviks ili *portio vaginalis uteri*) koji prominira u rodnicu i supravaginalnoga dijela (endocerviks ili *portio supravaginalis cervicis uteri*) koji je preko istimusa spojen s tijelom maternice. Površina egzocerviksa je okrugla i blago izbočena, a u centru se nalazi vanjsko ušće cervikalnoga kanala. Prekriva ju neorožnjeli, višeslojni, pločasti epitel. Cervikalni kanal obložen je mukoznim, jednoslojnim cilindričnim epitelom koji stvara žljezdane kripte. Prijelaz pločastoga u cilindrični epitel naziva se skvamokolumnom granicom, a smještaj joj ovisi o hormonskoj stimulaciji (3).

1.2. Epidemiologija

Rak vrata maternice jedan je od najčešćih malignih oboljenja u žena diljem svijeta, ali je i onaj kod kojeg su javnozdravstvene inicijative za prevenciju bile najuspješnije u zapadnome industrijaliziranom svijetu (4).

Najčešće se javlja u dobi od 40 do 55 godina starosti (3). Od 2009. do 2013. godine u Republici Hrvatskoj 1 677 oboljelih je od raka vrata maternice. U 2013. godini u Hrvatskoj

otkriveno je 339 novooboljelih, odnosno 15, 3/100 000 žena. Sijelo raka vrata maternice u istoj godini najčešće se javlja u dobi od 30 do 49 godina. Za CIS vrata maternice stope incidencije su najviše u dobi 30 – 34 godine, a u 2013. u Hrvatskoj je otkriveno 343 novooboljelih, odnosno 15, 5/100 000 žena (5).

Diljem svijeta stopa smrtnosti od raka vrata maternice iznosi 52 %. Zbog prisutnosti screening programa za prekancerozne lezije i rak vrata maternice kao i raširenosti cijepljenja, koji su dostupniji u razvijenim zemljama, došlo je do smanjenja učestalosti i smrtnosti od raka vrata maternice za 75 % u proteklih 50 godina. U razvijenim zemljama u 2008. godini rak vrata maternice bio je deseti najčešći tip raka u žena (9, 0/100 000) i rangiran na 11. mjestu prema uzroku smrti od raka. Nasuprot tomu, u zemljama u razvoju drugi je najčešći tip karcinoma (17, 8/100 000) i nalazi se na drugom mjestu prema uzroku smrtnosti od raka (6).

1.3. Etiologija

Humani papiloma virus (HPV) glavni je etiološki čimbenik zloćudne preobrazbe vrata maternice. Potpuno je genotipizirano oko 150 tipova HPV. Klasificiraju se u grupu visokorizičnih (onkogenih) tipova (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82) i u grupu niskorizičnih (HPV 6, 11, 42, 44 itd.). Infekcija onkogenim HPV značajno je povezana s nastankom zloćudne preobrazbe vrata maternice. Niskorizični (neonkogeni) genotipovi HPV rijetko izazivaju rak vrata maternice (7).

Rizični su čimbenici za nastanak raka vrata maternice:

- niski socioekonomski status
- rani početak spolnog života
- promiskuitetne navike
- HPV infekcija (8)
- spolno prenosive bolesti
- rana dob prve trudnoće (3).

Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva povezana je s povećanim rizikom od nastanka raka vrata maternice. Povećanjem trajanja uporabe raste i rizik od invazivnog raka (9). Pušenje je jedini etiološki čimbenik koji ne ovisi o infekciji HPV-om (10). Bakterijske spolno

prenosive infekcije (akutne i kronične klamidijske infekcije, infekcije gonokokom i bakterijske vaginoze) sudjeluju u koinfekciji s humanim papiloma virusom u onkogenezi raka vrata maternice (11).

1.4. Klasifikacija

Najčešći su histološki tipovi raka vrata maternice karcinom pločastih stanica (*carcinoma planocellulare cervicis uteri*) koji čini 75 – 85 % svih karcinoma vrata maternice te karcinom žljezdanih stanica (*adenocarcinoma cervicis uteri*) koji čini 15 – 25 % karcinoma vrata maternice. Sarkom i druga zloćudna oboljenja vrata maternice izrazito su rijetki i čine 0,5 % svih zloćudnih tumora vrata maternice.

Karcinom pločastih stanica nastaje kao rezultat progresivne epitelne alteracije koja se najčešće javlja na skvamokolumnoj granici. Razvija se obično sporo, prolazeći kroz sve stupnjeve displazije. Smatra se da je potrebno sedam godina za promjenu početne CIN lezije u klinički vidljiv invazivni karcinom (12). Dva su temeljna makroskopska izgleda. Češći je egzofitično/papilarni kod kojeg su papilarne mase fragilne i sklone krvarenju i nekrozi. Nešto je rjeđi endofitični oblik, kod kojega novotvorina urasta u cervikalni kanal. Kada tumor uznapreduje kao i nekroza koja rezultira ulceracijom, tada je riječ samo o nekrotično ulceroznom obliku. Histološkom slikom invazivnog raka pločastog epitela dominiraju međusobno povezani tračci i nakupine različitog stupnja zrelosti zloćudnog pločastog epitela. Stroma je različito duboko zahvaćena i ispunjena je obilnim mononuklearnim upalnim stanicama (13).

Adenokarcinom nastaje iz žljezdanih stanica endocervikalnih žlijezda. Smatra se kako nastaje postupno iz žljezdane intraepitelne lezije – GIL (12). Najčešće započinje u zoni transformacije epitela, a novotvorina se najčešće očituje u obliku gljivastih, polipodnih i papilarnih masa. U ranoj fazi razvitka novotvorine ne moraju se uočiti nikakve makroskopske promjene (13). Svojim rastom širi vrat maternice koji postaje veći, zdepastiji i poprima karakterističan oblik poput bačve (12). Invazivnom adenokarcinomu može prethoditi adenocarcinoma in situ kod kojeg maligni epitel oblaže dio ili cijele žlijezde, ali nema invazije strome (13).

1.5. Širenje bolesti

Rak vrata maternice širi se urastanjem u okolno tkivo (*per continuitatem*), limfogenim i hematogenim putem. U uznapredovaloj fazi bolesti karcinom obično metastazira hematogenim putem (3). Izravno se širi u tijelo maternice, vaginu, peritonejsku šupljinu, mokraćni mjehur i rektum (6). Limfogeni put širenja uključuje u prvome redu regionalne limfne čvorove (parametrijski, opturatorni, presakralni i limfni čvorovi uz unutarnju ilijačnu arteriju). Druga zapreka su limfni čvorovi uz zajedničku ilijačnu arteriju, preponski i paraaortalni limfni čvorovi. Hematogene se metastaze uglavnom mogu naći u plućima i mozgu (3).

Klinički stadij bolesti određuje se pomoću revidirane FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) klasifikacije. Trenutno se koristi FIGO klasifikacija koja je objavljenja 2009. godine (14):

Stadij 0 KARCINOM IN SITU (CIS)

Stadij I KARCINOM OGRANIČEN NA VRAT MATERNICE

Ia lezija se može otkriti samo mikroskopom, dubina invazije ≤ 5 mm, širina ≤ 7 mm

Ia1 dubina invazije ≤ 3 mm, a širina lezije ≤ 7 mm

Ia2 dubina invazije > 3 < 5 mm, širina lezije ≤ 7 mm

Ib klinički vidljiva lezija ograničena na vrat maternice ili pretklinički stadij > Ia2

Ib1 klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm

Ib2 klinički vidljiva lezija > 4 cm

Stadij II KARCINOM SE PROŠIRIO U RODNICU, ALI NE U DISTALNU TREĆINU ILI JE INFILTRIRAO PARAMETRIJA, ALI NE DO ZIDA ZDJELICE

IIa zahvaća rodnicu, ali ne infiltrira parametrij

IIa1 klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm

IIa2 klinički vidljiva lezija > 4 cm

IIb parametrij infiltriran, ali ne do zida zdjelice

Stadij III ZAHVAĆENA DONJA TREĆINA RODNICE, PARAMETRIJ DO ZIDA, HIDRONEFROZA ILI AFUNKCIONALNI BUBREG

IIIa rak zahvaća donju trećinu rodnice

IIIb infiltrira parametrij do zida zdjelice, hidronefroza ili afunkcionalni bubreg

Stadij IV ZAHVAĆA SLUZNICU MOKRAĆNOG MJEHURA I/ILI REKTUMA ILI METASTAZE IZVAN ZDJELICE

IVa rak zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma

IVb metastaze izvan zdjelice

1.6. Klinička slika

Preinvazivni i rani invazivni tumori asimptomatski su, što naglašava važnost probira (15). Prvi je znak bolesti sukrvavi iscjedak iz rodnice, nevezan uz menstruacijski ciklus. Klasični simptom je povremeno, bezbolno krvarenje koje nastupa obično nakon spolnog odnosa ili kupanja. Ponekad se javlja bol i osjećaj nelagode prilikom spolnog odnosa. S napredovanjem bolesti krvarenja su češća, obilnija i dulje traju (3).

U uznapredovalim stadijima javlja se iscjedak neugodnog mirisa, vodenast ili gnojan, ružičast, smeđ ili krvav. To je nespecifičan nalaz i može se zamijeniti s vaginitisom ili cervicitisom. Također, može se javiti bol u maloj zdjelici, a menstruacijska krvarenja postaju teža i traju dulje nego inače (15).

Kao rezultat širenja bolesti u zdjelici javljaju se i bolovi u križima, kukovima i natkoljenicama. Ovi simptomi uzrokovani su pritiskom na opturatorni i ishijadični živac. Razvoj edema donjih udova rezultat je blokade limfatičke drenaže i kompresije zdjeličnih vena. U nekih se bolesnica javlja i dizurija. Karakterističan je simptom uznapredovale bolesti opstrukcijska uropatija sa znakovima hidronefroze uz povišene serumske vrijednosti ureje i kreatinina. Hematurija i krvarenje iz rektuma javljaju se u preterminalnoj fazi bolesti i obično su praćeni bljedilom, mršavljenjem i znakovima karcinomske kaheksije. Nerijetko se uz to javljaju i masivna krvarenja iz rodnice (3).

1.7. Prevencija

U borbi protiv raka vrata maternice i njegovih predstadija razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju. Primarna prevencija označava borbu protiv uzroka bolesti pravodobnim, kontinuiranim zdravstvenim prosvjećivanjem koje, s obzirom na današnje spoznaje, treba započeti prije početka spolnoga života. Sekundarnom prevencijom otkrivamo već prisutnu bolest i to što je moguće ranije, kako bi liječenje bilo što uspješnije (16). Kako su prekancerozne lezije, a najčešće i pretklinički karcinom asimptomatski, probirom treba obuhvatiti što veći broj žena u generativnoj dobi, poglavito mlađe od 30 godina i trudnice (17).

Papa test jedan je od najučinkovitijih do danas poznatih testova probira kojemu se pripisuje značajan pad incidencije i mortaliteta raka vrata maternice diljem svijeta. Temeljna je metoda sekundarne prevencije u Hrvatskoj već više od pola stoljeća. Glavni je cilj otkrivanje premalignih promjena cerviksa koje neliječene mogu prerasti u karcinom. U sklopu mjera sekundarne prevencije raka vrata maternice važno mjesto, uz uzimanje citološkog obriska, zauzima i kolposkopski pregled vrata maternice (18).

1.7.1. Papa test

Neprocjenjiva je ostavština i pedeset godina nakon smrti jednog od najznačajnih ličnosti u povijesti kliničke citologije i medicine 20. stoljeća – Georgea Nicholasa Papanicolaoua. Papa test je i dalje najznačajniji napredak u sprječavanju raka vrata maternice (19). On je prvi klasificirao citološke nalaze 1954. godine podijelivši ih u pet skupina označenih rimskim brojevima. Klasifikacija je bila numerička bez predviđanja vrste i težine lezije (16). *The Bethesda System 1988* umjesto CIN uvodi SIL koja se dijeli u dvije skupine: SIL niskog i SIL visokog stupnja. U SIL niskog stupnja, uz laku displaziju, uvrštene su i citološke promjene kod humanog papiloma virusa bez istodobne displazije inficiranih stanica. Kod SIL visokog stupnja teškoj displaziji i carcinomu in situ pridružena je i srednje teška displazija (20). Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice *Zagreb 1990* modifikacija je Bethesda sustava iz 1988. godine, *The Bethesda System 1988*, sukladna našem zdravstvenom zakonodavstvu i prihvaćena je kao jedinstvena klasifikacija za Hrvatsku 1990. godine. Danas se u Hrvatskoj koristi revidirana jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2002”

(21). U skladu s aktualnom klasifikacijom citološki nalaz može biti prikazan kao uredan, bez citološki vidljivih atipija uz upalne promjene i, možda, citološki vidljive uzročnike upale te kao abnormalan nalaz (3).

Papa test je test probira kojim se uzima obrisak rodničkoga dijela vrata maternice, rodnice i kanala vrata maternice. Koristi se za otkrivanje upale, uzročnika infekcije, abnormalnosti stanica i zloćudnih promjena. Naziva se i VCE obrisak (vagina – cerviks – endocerviks) (18). Preduvjet točne citološke dijagnoze je uzimanje kvalitetnog staničnog uzorka. Optimalni uzorak trebao bi sadržavati pločaste stanice, endocervikalne cilindrične stanice i/ili metaplastične stanice kao dokaz da je skvamokolumnarna obuhvaćena uzorkom. Citološki nalaz mora se uzeti prije palpatornoga pregleda, a cerviks i vagina moraju pri uzimanju razmaza biti potpuno vidljivi (22). Papa test radi se ženama koje nemaju simptoma karcinoma niti nalaze koje ukazuju na njegovo postojanje. Test se preporučuje ženama koje su seksualno aktivne ili imaju više od 18 godina. Provodi se kada žena nema menstruaciju, najbolje je 10 – 20 dana nakon prvog dana zadnje menstruacije. Osjetljivost Papa testa u otkrivanju HSIL – a je 75 – 80 %, a u kombinaciji s kolposkopijom točnost raste na 95 % (23).

1.7.1.1. Abnormalni rezultati obriska vrata maternice

Displazija je naziv za promjene koje nisu karcinomske, ali se mogu razviti u karcinom. Ona podrazumijeva promjenu stanica vrata maternice, prije svega jezgara u izgledu, obliku, veličini i intenzitetu obojenosti, kao i smetnje u „sazrijevanju“ epitela. Razlikujemo tri tipa displazije: blaga, umjerena i teška, ovisno o stupnju abnormalnosti. Displazije su prisutne u oko 2 – 5 % žena. Njihov maligni potencijal iznosi 10 – 15 %, a ako se radi o CIS, 30 – 50 % žena.

Displazija lakog stupnja (*dysplasia levis*, cervikalna intraepitelna neoplazija – CIN I, skvamozna intraepitelna lezija – SIL niskog stupnja) najblaži je oblik displazije. Promjene koje se vide u Papa testu slabo su izražene, citoplazma je uredna, a jezgre blago povećane, zauzimaju 1/3 površine stanice, nepravilnog su oblika i jače obojane. Kod lake displazije može se očekivati spontano povlačenje u oko 70 % slučajeva unutar jedne godine.

Displazija srednje teškog stupnja (*dysplasia media*, CIN II, SIL visokog stupnja) očituje se promjenama površnih i dubokih stanica do 2/3 debljine epitela, pri čemu je sloj bazalnih stanica jasno proširen s većim brojem mitoza, kao i većim brojem stanica s netipičnim jezgrama, odnosno netipičnog izgleda. Jezgra zauzima polovicu površine stanice.

Displazija teškog stupnja (*dysplasia gravis et carcinoma in situ*, CIN III, SIL visokog stupnja) očituje se promjenama stanica u više od 2/3 debljine epitela. U Papa testu promijenjena jezgra stanice nalazi se u svim slojevima. Za razliku od invazivnoga karcinoma očuvana je bazalna membrana (3).

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) novotvorina je površinskih stanica vrata maternice. Dijeli se na tri stupnja (I – III) kojima se označava debljina zahvaćenosti epitela. Skvamozna intraepitelna lezija (SIL) dijeli se u dvije kategorije: niski i visoki stupanj. Niski stupanj znači rane promjene veličine, oblika i broja stanice, dok visoki stupanj podrazumijeva prekancerozne stanice koje se uvelike razlikuju od normalnih. U engleskoj terminologiji te se dvije promjene nazivaju LSIL (low SIL) i HSIL (high SIL). LSIL odgovara patohistološkom nalazu CIN I, a HSIL odgovara CIN II i CIN III (6).

Atipične skvamozne stanice neodređenoga značenja (ASCUS – *atypical squamous cells of undetermined significance*) koriste se za opisivanje slučajeva u kojima nije moguće postaviti dijagnozu zbog loše tehničke pripreme, jake upalne ili degenerativne promjene na stanicama pa se nalaz opisuje kao netipične skvamozne stanice neodređenog značenja. Te abnormalnosti ne ispunjavaju kriterije za CIN, SIL ili displaziju. Kod prosječno 5 – 10 % pacijentica nakon daljnjih pretraga otkriva se SIL visokog stupnja ili, rijetko, invazivni karcinom.

Skvamozne lezije podijeljene su u tri skupine: atipične skvamozne stanice (ASC), skvamozna intraepitelna lezija (SIL) i carcinoma planocellulare. Kod atipičnih skvamoznih stanica (ASC) razlikujemo dvije podskupine: stanice neodređenog značenja (ASC – US) te stanice kod kojih se ne može isključiti HSIL (ASC – H).

Nalaz kod kojeg se ne može isključiti HSIL (ASC – H) odnosi se na promjene koje su suspektne na HSIL, ali se ne može postaviti citološka dijagnoza zbog lošije kvalitete uzorka pri nekvalitetnoj tehničkoj pripremi u ginekološkoj ambulanti i/ili citološkom laboratoriju, jakih upalnih i degenerativnih promjena na stanicama zbog malobrojnih stanica i slično.

Glandularne lezije podijeljene su isto u tri skupine: atipične glandularne stanice (AGC) s tri podskupine (vjerojatno reaktivne, vjerojatno intraepitelne i vjerojatno invazivne), adenocarcinoma in situ (AIS) te adenocarcinoma (21).

CIS podrazumijeva nalaz karcinomskih stanica u površinskome dijelu staničnoga sloja koje se nisu proširile dublje u tkivo. Karcinom vrata maternice (cervikalni karcinom, invazivni cervikalni karcinom) nastaje daljnjim širenjem karcinomskih stanica dublje u maternično tkivo ili u druga tkiva i organe.

Ukoliko Papa test pokazuje dvosmislene nalaze ili manje abnormalnosti, test se ponavlja i može se napraviti HPV test za utvrđivanje potrebitosti daljnje obrade. Ukoliko Papa test pokazuje viši stupanj abnormalnosti, indicirana je kolposkopija (3).

1.7.2. HPV DNA skrining test

HPV DNA test koristi se za provjeru visokog rizika HPV infekcije kod žena. Može biti učinjen tijekom Papa testa, a uzima se kako bi se utvrdilo je li osoba zaražena s jednim od visokorizičnih (onkogenih) tipova HPV – koji mogu uzrokovati rak vrata maternice (24). HPV testiranje ograničene je vrijednosti u dnevnoj rutini i ne bi trebalo bit u širokoj uporabi dok nije potpuno demonstrirano kao superiorno u odnosu na konvencionalne metode u poboljšavanju osjetljivosti, specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti za CIN III i otkrivanje invazivnih karcinoma (25).

1.7.3. Cijepljenje

Profilaktička cjepiva predstavljaju mogućnost primarne prevencije HPV infekcije te većine njezinih posljedica (26). U svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, registrirane su dvije vrste cjepiva protiv HPV-a: četverovalentno cjepivo protiv četiri najčešća HPV tipa (HPV 6, 11, 16 i 18) i dvovalentno protiv dva najčešća tipa visokog rizika (HPV 16 i 18).

Četverovalentno cjepivo usmjereno je na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelne neoplazije drugih dijelova vanjskoga genitalnog sustava žena i muškaraca

i na prevenciju anogenitalnih bradavica u oba spola. Prevencijom pojave navedenih invazivnih lezija spriječila bi se progresija bolesti prema karcinomu vrata maternice.

Dvovalentno je cjepivo usmjereno na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i prevenciju karcinoma vrata maternice. Stoga je cilj cijepljenja zaštititi djecu i adolescente obaju spolova prije prvoga mogućeg kontakta s HPV-om. U tu je svrhu važno procijepiti mladu populaciju već u dobi od 9, odnosno 12 godina (27).

Cijepljenje je kao primarna prevencija vrlo obećavajuće, ali svakako treba nastaviti programe citološkog probira kao sekundarne prevencije i ne zaboraviti da razumno spolno ponašanje smanjuje rizik od svih spolno prenosivih bolesti pa i HPV infekcije te svih njezinih posljedica (28).

1.8. Dijagnoza

Dijagnozu postavljamo na temelju ginekološkog pregleda u spekulima i rektovaginalnoga palpacijskog pregleda, kolposkopijom i biopsijom sumnjivih dijelova vrata maternice te biopsijom s vidljivog tumora vrata maternice. Kada karcinom nije vidljiv na površini vrata maternice, a u citološkome obrisku nalazimo zloćudne stanice, značajna je endocervikalna kiretaža (3).

Kod svake žene sa simptomima koji upućuju na rak vrata maternice, potrebno je obaviti fizikalni pregled. Vizualizacija vrata maternice u spekulima može otkriti normalan izgled ili vidljive cervikalne lezije, dok veliki tumori mogu izmijeniti vrat maternice u cijelosti (6).

Za dijagnostiku proširenosti bolesti koristimo se ultrazvučnim pregledom zdjelice i trbuha, cistoskopijom za određivanje prodora u mokraćni mjehur, infuzijskom urografijom, rektosigmoidoskopijom za određivanje prodora u debelo crijevo, kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom, kao i rendgenskom snimkom pluća te scintigrafijom skeleta (3).

Neki autori smatraju da je detekcija raka vrata maternice u trudnoći otežana i manje pouzdana nego izvan trudnoće zbog promjena koje trudnoća izaziva na cerviksu, dok drugi smatraju da nema razlike. Dijagnostička procedura raka vrata maternice u trudnoći uključuje klinički pregled, citološki probir, kolposkopiju, biopsiju i selektivnu konizaciju (28).

1.8.1. Kolposkopija

Temeljna je uloga kolposkopije lokalizirati izvor abnormalnih stanica nađenih u citološkome razmazu po Papanicolaouu, procijeniti opsežnost promjena zbog planiranja liječenja i odrediti mjesto za biopsiju kako bi se utvrdila histološka dijagnoza (3). Tim pregledom mogu se uočiti promjene poput leukoplakije, erozija, ektopije, šiljastih kondiloma i ranog invazivnog tumora vrata maternice. Pretraga se temelji na vizualizaciji vrata maternice pod povećanjem od 7 do 50 puta i pod jakim svjetlom.

Tehnika s octenom kiselinom izvodi se tako da se egzocerviks očisti od sluzi i premaže od 3 do 5 % otopinom octene kiseline pri čemu dolazi do promjene osmolalnosti unutar citoplazme s povećanjem koncentracije proteina u jezgrama i citoplazmi. Tada tkivo s mnogo atipičnih i nezrelih stanica poprima bijelu boju, a krvne žile u intraepitelnim promjenama stvaraju karakterističnu kolposkopsku sliku. Ovaj je učinak octene kiseline reverzibilan i traje oko 45 sekundi.

Schillerov test sastoji se u nanošenju 1 % jodne otopine (Lugolova otopina). Biokemijska osnova ovoga testa bazirana je na prisutnosti ili odsutnosti glikogena u stanicama. Nezrele stanice epitela, cilindrične stanice, atipično promijenjene stanice, a pogotovo karcinomske stanice ne sadrže glikogen, tako da nakon premazivanja daju sliku potpune jod negativnosti. Normalni zdravi i višeslojni pločasti epitel jodom oboji se smeđe zbog prisutnosti glikogena u stanicama. Efekt smeđeg bojenja kratkotrajan je i prolazi za 10 – 15 minuta. Premazivanje jodnom otopinom vrši se na kraju kolposkopskoga pregleda.

Kolposkopija se izvodi ambulantno i nije potrebna anestezija. Smatra se zadovoljavajućom ako je u cijelosti vidljiva skvamokolumna granica, a time i zona preobrazbe. Višeslojni pločasti epitel kolposkopski je bijeloružičast i gladak, dok je cilindrični crveniji, baršunast ili papilaran. Izgled metaplastičnog pločastog epitela ovisi o njegovoj zrelosti (6).

Nova kolposkopska klasifikacija usvojena je na XIV. Svjetskom kongresu iz kolposkopije i cervikalne patologije, održanome 4. – 7. srpnja 2011. u Rio de Janeiru (29).

1.8.2. Ciljana biopsija

Patohistološka je dijagnoza „zlatni standard" u dijagnostici preinvazivnih promjena vrata maternice. U slučaju kolposkopski vidljive promjene preporučuje se učiniti ciljana biopsija, kao i kod HSIL nalaza Papa testa. Zahvat se izvodi ambulantno, kao nastavak kolposkopije. Uzima se uzorak s najsumnjivijega mjesta i patohistološki ga se analizira. Obično se uzima s nekoliko mjesta. Uzorak treba biti veličine oko 5 mm s 3 – 4 mm podležeće strome, radi mogućnosti procjene dubine stromalne invazije. Uzorci tkiva mogu se uzeti bioptičkim kliještama ili se radi klinasta biopsija nožem ukoliko se sumnja na početno širenje u stromu. Kod manjih ograničenih promjena, uzorak se može uzeti niskovoltažnom dijatermijskom petljom i u potpunosti odstraniti promjena. Ekskohleacija endocerviksa potrebna je zbog ocjene stanja endocerviksa jer se endocervikalni kanal ne može u cijelosti kolposkopski pregledati. Konizacija je najširi oblik cervikalne biopsije. Dobiva se čitavo područje zahvaćenog egzocerviksa i dio cervikalnog kanala. Cilj konizacije kompletna je dijagnostika i u većini slučajeva terapija promjene na vratu maternice (6).

1.9. Liječenje

Izbor liječenja ovisi o stadiju bolesti, ali i o stavu institucije u kojoj se liječenje provodi. Odluku o izboru i vrsti liječenja u načelu se donosi timski. Liječenje može biti kirurško, zračenjem, kemoterapijom te kombinirano. Može se reći da je potrebno posvetiti dosta pažnje spolnom i psihološkom aspektu liječenja zbog toga što oni mogu značajno utjecati na rehabilitaciju i ishod bolesti (30).

U mlađih bolesnica s mikroinvazivnim karcinomom stadija Ia1 dovoljno je učiniti konizaciju. U kirurškom liječenju karcinoma stadija Ia2, Ib i IIa izvodi se se radikalna histerektomija po Wertheim-Meigsu, kojom se odstranjuje maternica, dio parametrija i dio rodnice, te se učini i pelvična i ponekad paraaortalna limfadenektomija. U mlađih žena koje još žele rađati metoda liječenja je trahelektomija. Takvim se kirurškim zahvatom odstrani vrat maternice, proksimalna četvrtina rodnice i medijalna polovica parametrija, te pelvična limfadenektomija.

Karcinom vrata maternice srednje je osjetljiv na zračenje. Zračenje se kao glavni oblik liječenja primjenjuje u stadijima u kojima rak vrata maternice zahvati okolne strukture (stadij IIb i viši). U tim je stadijima jedini prihvatljiv izbor liječenja. Liječenje kemoterapeuticima preporučuje se samo za uznapredovale stadije bolesti (stadij III i viši) ili za opetovano javljanje bolesti nakon liječenja zračenjem (3).

Liječenje raka vrata maternice u trudnoći može biti neuobičajeno i zavisi od stadija bolesti, dobi trudnoće te etičkih, religijskih i osobnih želja pacijentice u svezi s održavanjem trudnoće. Rak vrata maternice stadija Ia može se liječiti konzervativno uz održavanje trudnoće. Liječenje se nakon multidisciplinarnog pristupa odgađa u trudnica pri kraju drugog ili početkom trećeg tromjesečja trudnoće s malim primarnim tumorom (< 2 cm) i negativnim limfnim čvorovima. Dokazano je da trudnoća sama po sebi ne pogoršava prognozu raka vrata maternice, ali se prognoza izrazito pogoršava u puerperiju ako rak nije prepoznat u trudnoći (28).

1.10. Preživljavanje, prognoza i praćenje bolesnica

Unatoč razvoju i poboljšanju pristupačnosti metoda probira, dosad još nijedan sustav zdravstvene skrbi u svijetu nije uspio provesti dovoljno obuhvatan i kvalitetan program kojim bi se otkrili „izlječivi" stadiji u svih žena i time isključila smrtnost od raka vrata maternice. Razvoj prevencije i primjene metoda ranog otkrivanja raka vrata maternice su, osobito u rizičnim skupinama žena, najvažnije odrednice strategije njegova suzbijanja (17).

Stadij bolesti najvažniji je prognostički čimbenik u predviđanju preživljavanja pojedine bolesnice. Tako je za stadij bolesti Ia postotak preživljenja 95 – 99 %, a za stadij IV 7 – 14 %. No, u predviđanju tijeka i ishoda bolesti koristimo se i dodatnim kliničkim, patohistološkim i genetskim karakteristikama pojedinog tumora. Na temelju brojnih istraživanja vidljivo je kako lošiju prognozu imaju tumori: veći od 3 cm u promjeru, slabije diferencirani, u kojih su tumorske stanice nađene u limfokapilarnim prostorima, koji su većinom aneuploidni te u čijim je stanicama izraženija ekspresija HER-2/neu antigena. Bolesnice čiji tumor ima barem tri od pet navedenih obilježja imaju značajno lošiju prognozu (3).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ove studije je:

- utvrditi koja od pojedinih metoda sekundarne prevencije (PAPA test, kolposkopija, ciljana biopsija, ekskohleacija i HPV testiranje) ima najveću osjetljivost i specifičnost za otkrivanje preinvazivnih lezija i sprečavanje nastanka raka vrata maternice.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je retrospektivna stručno istraživačka studija (31).

3.2. Ispitanici

Ispitanice su bolesnice liječene u ambulanti za kolposkopiju Klinike za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek u proteklih pet godina, u razdoblju od 2010. do 2014. godine.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz kolposkopskih kartona ambulante. Prikupljeni su: dob, kontracepcija, paritet, Papa test, kolposkopski nalaz prilikom prvoga pregleda, tip zone transformacije, kolposkopske promijene tijekom praćenja, učinjena ciljana biopsija i/ili ekskohleacija, PH nalaz ciljane biopsije, učinjeno HPV testiranje. Podatci su prikupljeni tijekom srpnja 2015. godine na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.4. Statističke metode

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli su testirane χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Izračunata je valjanost dijagnostičkih testova: osjetljivost i specifičnost. Za statističku analizu koristilo se statističkim programom SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 60 ispitanica s dijagnozom preinvazivnih lezija raka vrata maternice koje su liječene u Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 2010. do 2014. godine.

Najmlađa ispitanica imala je 24, a najstarija 69 godina. Aritmetička sredina iznosi 39 godina, a standardna devijacija 11.

Tablica 1. Razdioba ispitanica s obzirom na kontracepciju

Kontracepcija	Broj (%) ispitanica
Ništa	37 (62)
HK (hormonska kontracepcija)	16 (27)
IUD (intrauterine device, intrauterina kontracepcija	7 (11)
Ukupno	60 (100)

Najveći broj ispitanica, njih 62 %, odgovorilo je da se nisu koristile kontracepcijom (Tablica 1).

Tablica 2. Razdioba ispitanica s obzirom na paritet

Broj djece	Broj (%) ispitanica
0	18 (30)
1	10 (17)
2	25 (42)
3	7 (11)
Ukupno	60 (100)

Najveći broj ispitanica (42 %) ima dvoje djece, a velik broj njih (30 %) nema niti jedno dijete (Tablica 2).

Tablica 3. Razdioba ispitanica s obzirom na PAPA test

PAPA test	Broj (%) ispitanica
ASC-US	4 (7)
ASC-H	3 (5)
AGC	2 (3)
CIN I	5 (9)
CIN II	18 (30)
CIN III	20 (33)
CIS	8 (13)
Ukupno	60 (100)

* ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance, atipične pločaste stanice neodređenog značenja)
* ASC-H (Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL, atipične pločaste stanice – ne može se isključiti HSIL
* AGC (Atypical glandular cells, atipične žljezdane stanice)
* CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)
* CIS (Carcinoma in situ)

Najmanji broj ispitanica (3 %) ima AGC, dok najveći broj njih (33 %) ima CIN III (Tablica 3).

Tablica 4. Razdioba ispitanica s obzirom na učinjenu ciljanu biopsiju i/ili ekskohleaciju

Učinjena ciljana biopsija i/ili ekskohleacija	Broj (%) ispitanica
Ciljana biopsija	21 (35)
Ekskohleacija	2 (3)
Oboje	37 (62)
Ukupno	60 (100)

Kod najvećeg broja ispitanica, njih 62 %, učinjeno je oboje (Tablica 4).

Tablica 5. Razdioba ispitanica s obzirom na učinjeno HPV testiranje

HPV testiranje	Broj (%) ispitanica
Ne	47 (78)
Da	13 (22)
Ukupo	60 (100)

* HPV (Human Papillomavirus)

HPV testiranje učinjeno je kod malog broja ispitanica, njih 22 % (Tablica 5).

Tablica 6. Razdioba kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda s obzirom na tip zone transformacije

			Kolposkopski nalaz		Ukupno
			NKS	AKS	
Zona transformacije	Vidljiva SKG (tip 1)	Broj	5	15	20
		% unutar zona transformacije	25 %	75 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	50 %	30 %	33 %
	Djelomično vidljiva SKG (tip 2)	Broj	3	21	24
		% unutar zona transformacije	12 %	88 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	30 %	42 %	40 %
	Nije vidljiva SKG (tip 3)	Broj	2	14	16
		% unutar zona transformacije	12 %	88 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	20 %	28 %	27 %
Ukupno		Broj	10	50	60
		% unutar zona tranformacije	17 %	83 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	100 %	100 %	100 %

* AKS (Abnormalna kolposkopska slika)

* NKS (Normalna kolposkopska slika)

* SKG (Skvamokolumnarna granica)

Prilikom prvog kolposkopskog pregleda nalaz kolposkopije je u 17 % ispitanica bio uredan (NKS), dok se kod 83 % ispitanica radilo o abnormalnom kolposkopskom nalazu (AKS). Utvrđeno je da je u 33 % ispitanica skvamokolumnarna granica bila vidljiva (tip 1

zone transformacije). SKG je češće bila vidljiva kod ispitanica s AKS (75 %) nego kod ispitanica s NKS (25 %) (Tablica 6). Nije uočena povezanost tipa zone transformacije i kolposkopskog nalaza (χ^2 test, $p = 0{,}472$).

Tablica 7. Razdioba kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda s obzirom na kolposkopske promijene tijekom praćenja

			Kolposkopski nalaz		Ukupno
			NKS	AKS	
Kolposkopske promijene	G1 minor	Broj	9	5	14
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	64 %	36 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	90 %	10 %	23 %
	G2 major	Broj	1	45	46
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	2 %	98 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	10 %	90 %	77 %
Ukupno		Broj	10	50	60
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	17 %	83 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	100 %	100 %	100 %

* AKS (Abnormalna kolposkopska slika)

* G (Gradus)

* NKS (Normalna kolposkopska slika)

Utvrđeno je da je 23 % ispitanica tijekom praćenja imalo blaže kolposkopske promjene (G1), a 77 % teže kolposkopske promjene (G2). Prilikom prvoga pregleda 64 % ispitanica imalo je NKS, a tijekom praćenja G1 minor promijene. Prilikom prvoga pregleda 98 % ispitanica imalo je AKS, a tijekom praćenja G2 major promijene (Tablica 7). Uočena je povezanost između kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda i kolposkopskih promjena tijekom praćenja (χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Tablica 8. Razdioba kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda s obzirom na PH nalaz ciljane biopsije

			Kolposkopski nalaz		Ukupno
			NKS	AKS	
PH nalaz	CIN I	Broj	9	4	13
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	69 %	31 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	90 %	8 %	22 %
	CIN II	Broj	1	17	18
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	6 %	94 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	10 %	34 %	30 %
	CIN III	Broj	0	24	24
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	0 %	100 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	0 %	48 %	40 %
	CIS	Broj	0	3	3
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	0 %	100 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	0 %	6 %	5 %
	Invazivni karcinom	Broj	0	2	2
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	0 %	100 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	0 %	4 %	3 %
Ukupno		Broj	10	50	60
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	17 %	83 %	100 %
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	100 %	100 %	100 %

* AKS (Abnormalna kolposkopska slika)

* CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)

* CIS (Carcinoma in situ)

* NKS (Normalna kolposkopska slika)

* PH (Patohistološki)

Po PH nalazu ciljane biopsije najveći broj ispitanica, njih 40 %, imalo je CIN III, dok je najmanji broj njih imalo invazivni karcinom – 3 %. S NKS najveći broj ispitanica imalo je po PH nalazu CIN I, njih 90 %. Od ispitanica s AKS najveći broj njih (48 %) imalo je

histološku dijagnozu CIN III (Tablica 8). Uočena je povezanost između kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda i PH nalaza ciljane biopsije (χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Tablica 9. Razdioba PH nalaza ciljane biopsije s obzirom na PAPA test

			PH nalaz		Ukupno
			CIN I	≥ CIN II	
PAPA test	LSIL	Broj	8	6	14
		% unutar PAPA test (prilikom prvog pregleda)	57 %	43 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	62 %	13 %	23 %
	HSIL	Broj	5	41	46
		% unutar PAPA test (prilikom prvog pregleda)	11 %	89 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	38 %	87 %	77 %
Ukupno		Broj	13	47	60
		% unutar PAPA test (prilikom prvog pregleda)	22 %	78 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	100 %	100 %	100 %

* CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)
* HSIL (High grade cervical squamous intraepithelial lesion, skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja)
* LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion, skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja
* PH (Patohistološki)

PH nalaz ciljane biopsije je u 22 % slučajeva bio CIN I, a u 78 % slučajeva je bio ≥ CIN II. PAPA test je u 23 % ispitanica bio LSIL, dok je u 77 % bio HSIL. Utvrđeno je da je najveći broj ispitanica, njih 89 %, imalo PAPA test HSIL, a PH nalaz ≥ CIN II (Tablica 9). Uočena je povezanost između PH nalaza ciljane biopsije i PAPA testa (χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Tablica 10. Razdioba PH nalaza ciljane biopsije s obzirom na kolposkopski nalaz prilikom prvoga pregleda

			PH nalaz		Ukupno
			CIN I	≥ CIN II	
Kolposkopski nalaz	NKS	Broj	9	1	10
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	90 %	10 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	69 %	2 %	17 %
	AKS	Broj	4	46	50
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	8 %	92 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	31 %	98 %	83 %
Ukupno		Broj	13	47	60
		% unutar kolposkopski nalaz prilikom prvog pregleda	22 %	78 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	100 %	100 %	100 %

* AKS (Abnormalna kolposkopska slika)

* CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)

* NKS (Normalna kolposkopska slika)

* PH (Patohistološki)

Utvrđeno je da je 90 % ispitanica s PH nalazom – CIN I imalo NKS prilikom prvog pregleda, a 92 % njih je s PH nalazom – ≥ CIN II imalo AKS (Tablica 10). Uočena je povezanost između PH nalaza ciljane biopsije i kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda (χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Tablica 11. Razdioba PH nalaza ciljane biopsije s obzirom na kolposkopske promjene tijekom praćenja

			PH nalaz		Ukupno
			CIN I	≥ CIN II	
Kolposkopske promijene	G1 minor	Broj	12	2	14
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	86 %	14 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	92 %	4 %	23 %
	G2 major	Broj	1	45	46
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	2 %	98 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	8 %	96 %	77 %
Ukupno		Broj	13	47	60
		% unutar kolposkopske promijene tijekom praćenja	22 %	78 %	100 %
		% unutar PH nalaz ciljane biopsije	100 %	100 %	100 %

* CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)

* G (Gradus)

* PH (Patohistološki)

Po PH nalazu ciljane biopsije – CIN I, 86 % ispitanica je imalo blaže kolposkopske promjene (G1). Najveći broj njih – 98 % je imalo po PH nalazu ≥ CIN II, a tijekom praćenja teže kolposkopske promjene (G2) (Tablica 11). Uočena je povezanost između PH nalaza ciljane biopsije i kolposkopskih promjena tijekom praćenja (χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Osjetljivost PAPA testa u otkrivanju preinvazivnih promjena vrata maternice je 61,54 %, a specifičnost 87,23 %. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 57,14 %, a negativna prediktivna vrijednost 89,13 %. Sveukupna točnost PAPA testa iznosi 81, 67 %.

Osjetljivost kolposkopije u otkrivanju preinvazivnih promjena vrata maternice je 69,23 %, a specifičnost 97,83 %. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 90 %, a negativna prediktivna vrijednost 92 %. Sveukupna točnost kolposkopije je 91,67 %.

5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja pokazuju da je najmlađa ispitanica imala 24, a najstarija 69 godina. Prosječna dob u kojoj se pojavljuju preinvazivne promjene vrata maternice je 39 godina, što je u skladu s podatcima iz literature (10).

Kontracepcijom se ne koristi najveći broj ispitanica. Kontracepcija kondomom u 70 % štiti od HPV infekcije i na taj način i od nastanka preinvazivnih promjena i raka vrata maternice. Peroralna hormonska kontracepcija nema zaštitni učinak, nego zbog slobodnijeg seksualnog ponašanaja i mogućeg utjecaja na replikaciju virusa pogoduje nastanku HPV infekcije i preinvazivnih promjena. Za intrauterinu kontracepciju za sada nisu utvrđeni ni kancerogeni ni teratogeni učinci (3).

Najveći broj ispitanica rodilo je dvoje djece. Literatura navodi kako rizik za razvoj raka vrata maternice raste s povećanjem broja poroda (32). Veliki postotak ispitanica nije rađalo, a najmanji broj ispitanica je rodilo troje djece, što odstupa od navoda iz literature. U usporedbi sa ženama koje nisu rađale, žene koje su rodile jedno ili dvoje djece imaju 1,8 puta veći rizik za razvoj karcinoma vrata maternice, a za žene koje su imale 3 – 6 poroda taj se rizik penje na 2,7 puta (33).

Podaci za PAPA test govore kako najveći broj ispitanica ima HSIL, odnosno na prvom mjestu su ispitanice s CIN III, zatim ispitanice s CIN II i na kraju ispitanice s CIS. Kod 97 % ispitanica učinjena je ciljana biopsija, koja se prema navodima iz literature i preporučuje uzimati kod HSIL nalaza PAPA testa (6).

Iako je HPV infekcija rizični čimbenik za nastanak raka vrata maternice (8), u istraživanju je HPV testiranje učinjeno samo kod 22 % ispitanica.

Istraživanjem nije uočena povezanost između tipa zone transformacije i kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda. Međutim, najveći broj ispitanica imalo je djelomično vidljivu SKG (tip 2 zone transformacije) i AKS. Ograničenja kolposkopije su nevidljivost zone transformacije u cijelosti i subjektivnosti u interpretaciji nalaza (34).

Uočena je povezanost kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda te kolposkopskih promjena tijekom praćenja. Najveći broj ispitanica imalo je AKS prilikom prvog pregleda i tijekom praćenja G2 major promjene. Tijekom praćenja kolposkopske

promjene su pretežno progredirale, tako da je od početne NKS tijekom praćenja u 90 % nastala blaža kolposkopska promjena (G1), a u 10 % teža kolposkopska promjena (G2). Početne su se AKS tijekom praćenja izdiferencirale u G1 promjene u 10 % ispitanica, a u G2 promjene u 90 % ispitanica. Literatura upućuje na to da je pouzdanost kolposkopije veća što je cervikalna lezija teža (34).

Istraživanjem je uočena povezanost kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda i PH nalaza ciljane biopsije. Ukoliko su ispitanice imale NKS prilikom prvog pregleda, nalaz biopsije je uglavnom pokazivao blažu displaziju (CIN I) u 90 % slučajeva, a ukoliko se radilo o AKS, nalazi ciljane biopsije i ekskohleacije su bili u 92 % slučajeva ≥ CIN II.

Između PH nalaza ciljane biopsije i PAPA testa uočena je povezanost. Najveći broj ispitanica imalo je PAPA test HSIL, a PH nalaz ≥ CIN II.

Uočena je povezanost PH nalaza ciljane biopsije i kolposkopskog nalaza prilikom prvoga pregleda. Visok postotak ispitanica imalo je PH nalaz CIN I i prilikom prvog pregleda NKS (njih 90 %), te PH nalaz ≥ CIN II i prilikom prvog pregleda AKS (92 %).

Istraživanjem je uočena povezanost PH nalaza ciljane biopsije i kolposkopskih promjena tijekom praćenja. Najveći broj ispitanica imalo je PH nalaz ≥ CIN II i tijekom praćenja teže kolposkopske promjene (G2).

Osjetljivost PAPA testa u otkrivanju preinvazivnih lezija u našem uzorku je 61,54 %, a dijagnostička točnost 81,67 %. Takav će nalaz dovesti pacijentice na kolposkopski pregled i zahtijevati histološku verifikaciju ciljanom biopsijom ili ekskohleacijom, a za očekivati je da će sve pacijentice biti ispravno dijagnosticirane.

U našem uzorku osjetljivost kolposkopije u otkrivanju preinvazivnih lezija je 69,23 %, a dijagnostička točnost visokih 91,67 %. Prema istraživanju kolposkopske klinike *Mymenshing Medical Collage Hospital* osjetljivost kolposkopije u dijagnosticiranju teških displazija vrata maternice kreće se u rasponu od 79 do 82 %. Ta je studija pokazala kako je kolposkopija valjana metoda u otkrivanju preivazivnih lezija (35).

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Osjetljivost PAPA testa u našem uzorku iznosi 61,54 %, specifičnost 87,23 %, a sveukupna točnost 81, 67 %.
- Osjetljivost kolposkopije u našem uzorku iznosi 69,23 %, specifičnost 97,83 %, a sveukupna točnost 91,67 %.

U otkrivanju preinvazivnih lezija raka vrata maternice ključnu ulogu imaju kolposkopija i PAPA test, koji se koriste kao metode sekundarne prevencije raka vrata maternice. Visoku osjetljivost i dijagnostičku točnost pokazuju obje vrste testa, te time vrlo dobro predviđaju nalaz histologije.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA. Utvrditi koja od pojedinih metoda sekundarne prevencije (PAPA test, kolposkopija, ciljana biopsija, ekskohleacija i HPV testiranje) ima najveću osjetljivost i specifičnost za otkrivanje preinvazivnih lezija i sprečavanje nastanka raka vrata maternice.

USTROJ STUDIJE. Retrospektivna stručno istraživačka studija.

ISPITANICI I METODE. Ispitanice su bolesnice u Klinici za ginekologiju i opstetriciju KBC Osijek u proteklih pet godina u razdoblju od 2010. do 2014. Podatci su prikupljeni iz kolposkopskih kartona ambulante. Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanica.

REZULTATI. Prosječna dob u kojoj se pojavljuju preinvazivne lezije vrata maternice je 39 godina. Kontracepciju ne koristi 62 % ispitanica. Najveći broj njih rodilo je dvoje djece (42 %). PAPA test rezultati pokazuju kako najveći broj ispitanica ima CIN III. HPV testiranje učinjeno je samo kod 22 % ispitanica. Statističkom analizom pokazalo se da postoji statistički značajna povezanost između kolposkopskog nalaza prilikom prvog pregleda i kolposkopskih promjena tijekom praćenja, te između PH nalaza ciljane biopsije i PAPA testa, kolposkopskog nalaza prilikom prvog pregleda i kolposkopskih promjena tijekom praćenja. Osjetljivost PAPA testa je 61,54 %, specifičnost 87,23 % te dijagnostička točnost 81,67 %, a osjetljivost kolposkopije 69,23 %, specifičnost 97,83 % te dijagnostička točnost 91,67 %.

ZAKLJUČAK. U otkrivanju preinvazivnih lezija raka vrata maternice ključnu ulogu imaju kolposkopija i PAPA test, koji se koriste kao metode sekundarne prevencije raka vrata maternice. Visoku osjetljivost i dijagnostičku točnost pokazuju obje vrste testa, te time vrlo dobro predviđaju nalaz histologije.

KLJUČNE RIJEČI. kolposkopija; PAPA test; preinvazivne lezije; rak vrata maternice

8. SUMMARY

TITLE. The importance of secondary prevention of cervical cancer.

OBJECTIVES. To determine which of the individual methods of secondary prevention (Pap test, colposcopy, target biopsy, excochleation and HPV testing) has the highest sensitivity and specificity for the detection of preinvasive lesions and prevention of cervical cancer.

STUDY DESIGN. Retrospective professional research study.

PARTICIPANTS AND METHODS. The subjects were patients at the Clinic of Gynecology and obstetrics, Clinical hospital center Osijek, who were treated in the past five years in the period from 2010 to 2014. Data was collected from the clinic's colposcopy records. The study included 60 women.

RESULTS. The average age at which preinvasive cervical lesions appear was 39. 62 % of subjects do not use contraception. Most of them gave birth to two children (42 %). Pap test results show that the greatest number of subjects had CIN III. HPV testing was done only in 22 % of the subjects. Statistical analysis showed that there is a statistically significant correlation between colposcopy results during the first examination and colposcopic changes during follow-up, and between the PH findings of targeted biopsies and the Pap test, and colposcopy results during the first examination and colposcopic changes during further monitoring. The Pap test has a sensitivity of 61,54 %, specificity of 87,23 %, and diagnostic accuracy of 81,67 %, and the colposcopy has a sensitivity of 69,23 %, specificity of 97,83 %, and diagnostic accuracy of 91,67 %.

CONCLUSION. Colposcopy and the Pap test, which are used as methods of secondary prevention of cervical cancer, have a crucial role in the detection of preinvasive lesions of cervical cancer. The high sensitivity and diagnostic accuracy of both tests show, and thus very well predict the histological findings.

KEY WORDS. colposcopy; Pap test; preinvasive lesion; cervical cancer

9. LITERATURA

1. Glibotić Kresina H, Janković S, Kresina S, Gašparović Babić S, Benčević Striehl H, Vlah N. Rano otkrivanje raka vrata maternice u žena Primorsko – goranske županije u 2009. godini – prikaz programa. Acta Med Croatica. 2010; 64: 469 – 75.
2. Keros P, Pećina M, Ivančić – Košuta M. Temelji anatomije čovjeka. Zagreb: IK „Naprijed“; 1999.
3. Šimunić V, i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
4. Franco EL, Schlecht NE, Saslow D. The epidemiology of Cervical Cancer. The Cancer J. 2003; 9 (5): 348 – 59.
5. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten br. 38. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.
6. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestation and diagnosis. UpToDate. Aug 2015; updated: lip 3, 2015.
7. Zekan J, Skerlev M, Vrčić H. Infekcije HPV i premaligne i maligne promjene vrata maternice. Medix. 2015; 11 (58): 95 – 7.
8. Lyon JL, Gardner JW, West DW, Stanish WM, Hebertson RM. Smoking and Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix. Am J Public Health. 1983; 73 (5): 558 – 62.
9. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, i sur. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case – control study. Lancet. 2002; 359: 1085 – 192.
10. Pajter M. Metode detekcije, rane dijagnoze i prevencije neoplastičnih promjena vrata maternice. Osijek: Madura; 2007.
11. Škerk V, Žigman T. Bakterijske spolno prenosive bolesti kao čimbenik u nastanku raka vrata maternice: suvremeni terapijski pristupi. Medicus. 2006; 15 (2): 309 – 16.
12. Vujić G, Čorušić A. Zloćudni tumori vrata maternice. Medix. 2004; 10 (52): 110 – 15.
13. Jukić S, i sur. Patologija ženskog spolnog sustava. Zagreb: Agm; 1995.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma oft he vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet. 2009; 105: 103 – 4.
15. Šamija M, Vrdoljak E, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.

16. Audy-Jurković S, Grgurević-Batinica A, Mahovlić V, Krivak I. Ginekološka citologija – vrat maternice. Gynaecol Perinatol. 2003; 12 (1): 1 – 9.
17. Eljuga D, Dražančić A, i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998.
18. Papanicolaou GN. Atlas of Exfolative Cytology. Cambridge, Mass: Harvard Univ. Press. 1954; 20 – 1.
19. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883 – 1962): Evolution of his scientific work. Acta med – hist Adriat. 2014; 12 (1): 181 – 88.
20. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: an overview. Int J Gynecol Pathol. 1991; 10 (4): 323 – 5.
21. Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G, i sur. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice Zagreb 2002. Gynaecol Perinatol. 2003; 12 (4): 148 – 53.
22. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, i sur. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Ann Oncol. 2010; 21 (3): 448 – 58.
23. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
24. ACOG Commitete. Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation and managment. Obstet Gynecol. 2010; 116: 409 – 72.
25. Pajtler M, Miličić-Juhas V, Milojković M, Topolovec Z, Čuržik D, Mihaljivić I. Assessment of HPV DNA Test Value in Managment Women with Cytological Findings of ASC – US, CIN 1 and CIN 2. Coll. Antropol. 34. 2010; 1: 81 – 6.
26. Matijević R. Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papiloma virusom. Gynaecol Perinatol. 2007; 16 (3): 109 – 14.
27. Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, muškarci i HPV – vakcina: novi obzori. Medicus. 2009; 18 (1): 49 – 53.
28. Milojković M, Rosso M, Pajtler M, Milojković D. Rak vrata maternice u trudnica. Gynaecol Perinatol. 2007; 16 (2): 83 – 6.
29. Grubišić G. Nova kolposkopska klasifikacija Rio de Janeiro 2011. Gynaecol Perinatol. 2012; 21 (1): 22 – 30.
30. Buković D, Strinić T, Habek M, Hojsak I, Silovski H, Krhen I, i sur. Sexual life after cervical carcinoma. Coll. Antropol. 27. 2003; 1: 173 – 80.

31. Petrak J. Narav i ustrojstvo sustava medicinskih informacija. U: Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
32. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, i sur. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case – control study. Lancet. 2002; 359 (9312): 1093 – 101.
33. Skegg DCG. Oral contraceptives, parity and cervical cancer. Lancet. 2002; 359 (9312): 1080 – 1.
34. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination oft he cervix uteri: an overview of literature. Obstet Gynecol Surv. 1998; 53 (2): 97 – 106.
35. Shahida SM, Mirza TT, Saleh AF, Islam MA. Colposcopic Evaluation of Preinvasive and Early Cervical Carcinoma with Histologic Correlation. Mymensingh Med J. 2012; 21 (2): 200 – 6.

10. ŽIVOTOPIS

Anita Šumanovac, studentica 3. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Preddiplomski studij sestrinstva

Cara Hadrijana 10E

Datum i mjesto rođenja:

19.05.1994. Darda

Kućna adresa:

Ivana Meštrovića 8, 31 326 Darda

E-mail: anita.sumanovac@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000.- 2008. Osnovna škola Darda

2008.- 2012. Medicinska škola Osijek

2012.- 2015. Medicinski fakultet Osijek, Studij sestrinstva