

GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA

I. međunarodni kongres i II. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materičnoga vrata

Drugi hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materičnoga vrata ove je godine prvi put održan i na međunarodnoj razini, s obzirom da je pojavnost i smrtnost od raka materičnoga vrata na vrlo visokome mjestu ljestvice zloćudnih oboljenja žena u Hrvatskoj, ali i u jugoistočnim zemljama susjedstva. Interes za problematiku pokazali su liječnici različitih specijalnosti (ginekolozi, dermatolozi, infektolozi, epidemiolozi, citolozi, patolozi, liječnici obiteljske i školske medicine i dr.), koji su se odazvali u velikom broju i time pokazali da shvaćaju važnost multidisciplinarnog pristupa prevenciji i liječenju bolesti. S obzirom da je poznat glavni čimbenik u nastanku raka vrata maternice – humani papiloma virus (HPV) – koji se prenosi spolnim putem, razumljivo je da se prevencija infekcije i njegove najčešće posljedice, a to je rak materičnoga vrata, ne može sustavno rješavati izolirano u jednoj zemlji zbog sve češćih migracija i načina života. Potrebna je bolja međunarodna, a posebice regionalna suradnja u još učinkovitijoj prevenciji te bolesti.

Pojavnost raka materičnoga vrata u Hrvatskoj

Prof. dr. sc. Ariana Znaor je u predavanju istaknula kako je s 323 novooboljele žene u Hrvatskoj u 2010. godini rak materičnoga vrata na osmome mjestu prema incidenciji raka u žena (3% novooboljelih u 2010.). Oportunistički probir s dugom tradicijom kvalitetne citologije u Hrvatskoj rezultirao je padom incidencije raka materičnoga vrata sve do 1990-ih godina, nakon čega se incidencija stabilizira unatoč sve većem godišnjem broju Papa-testova u populaciji. U proteklom desetljeću u Hrvatskoj nije zabilježen značajan pad incidencije raka materičnoga vrata (statistički neznačajan pad od 0,9% u razdoblju od 2000. do 2008. godine), a istovremeno nije bilo

U Zagrebu je od 24. do 26. siječnja 2013. godine, u sklopu Europskog tjedna borbe protiv raka materničnog vrata, održan 1. međunarodni kongres i 2. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materičnoga vrata. Skup je održan u Kongresnoj dvorani hotela International, pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike Hrvatske prof. dr. sc. Ive Josipovića, a stručni pokrovitelji su bili ESGO (*European Society of Gynecologic Oncology*) i Hrvatski liječnički zbor. Skup je otvorio predsjednik kongresa prof. dr. sc. Damir Eljuga, a pozdrave uputili prof. dr. sc. Izet Aganović, izaslanik predsjednika Republike Hrvatske, prof. dr. sc. Vesna Šerić, ravnateljica KBC-a „Sestre milosrdnice“, prof. dr. sc. Vesna Kesić, predsjednica ESGO-a, te akademik Zvonko Kusić, predsjednik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.



Prof. dr. sc. Vesna Kesić, izaslanica ESGO-a i članovi Predsjedništva 1. međunarodnog kongresa i 2. hrvatskog simpozija o prevenciji i liječenju početnog raka materičnog vrata: dr. sc. Dubravko Lepušić, prof. dr. sc. Vesna Košec, prof. dr. sc. Damir Eljuga i prof. dr. sc. Krunoslav Kuna



Slijeva: izaslanica gradonačelnika Zagreba Milana Bandića, dr. Lidija Hraštić Novak, predsjednik HAZU akademik Zvonko Kusić, ravnateljica KBC-a „Sestre milosrdnice“ prof. dr. sc. Vesna Šerić, prof. dr. sc. Asim Kurjak te prof. dr. sc. Izet Aganović, izaslanik pokrovitelja kongresa prof. dr. sc. Ive Josipovića, predsjednika Republike Hrvatske

niti značajnog porasta otkrivenih preinvasivnih lezija koje podliježu obaveznom prijavljivanju (*in situ* karcinom i CIN III koji se prijavljuju pod dijagnozom D06).

Strategija prevencije

Prof. dr. sc. Vesna Kesić, novoizabrana predsjednica ESGO-a i predsjednica Udruženja za kolposkopiju i cervikalnu patologiju Srbije, naglasila je kako se rak materičnoga vrata smatra bolešću koja se može izliječiti jer ima dugo preinvasivna razdoblje, moguće je organizirati učinkoviti probir i zato što je tretman preinvasivnih lezija uspješan. Usprkos tome, rak materičnoga vrata i dalje se nalazi na vrhu liste najučestalijih malignih tumora u žena. Svake godine u Europi kod više od 55.000 žena otkrije se

rak materičnog vrata, a u oko 25.000 slučajeva bolest ima smrtni ishod.

Značajan pomak u pristupu HPV genitalnim infekcijama svakako je postignut registracijom dvaju cjepiva, o čemu je u predavanju „HPV genitalne infekcije, muškarci i cjepivo iz globalne perspektive“ govorio prof. dr. sc. Mihael Skerlev iz Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Naglasio je kako, u načelu, ne bi trebala postojati cjepiva usmjerena samo na jedan spol te bi i muškarci trebali biti ravnopravni subjekti u programu HPV vakcinacije. Pritom se ne smiju zanemariti niti ostali aspekti prevencije poput edukacije, odgovornoga spolnog ponašanja i primjene kondoma.



Prof. dr. sc. Izet Aganović, izaslanik pokrovitelja kongresa prof. dr. sc. Ive Josipovića pozdravio je sudionike Kongresa i zaželio uspješan rad u svrhu unapređenja rane dijagnoze i liječenja neoplastičkih bolesti vrata maternice



Prof. dr. sc. Vesna Šerić, ravnateljica KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu istaknula je u pozdravnoj riječi značenje rane detekcije i prevencije neoplastičkih procesa na vratu maternice i zaželjela predavačima i slušateljima uspješan rad



Prof. dr. sc. Mihael Skerlev iz Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb naglasio je kako ne bi trebala postojati cjepiva usmjerena samo na jedan spol te bi i muškarci trebali biti ravnopravni subjekti u programu HPV vakcinacije

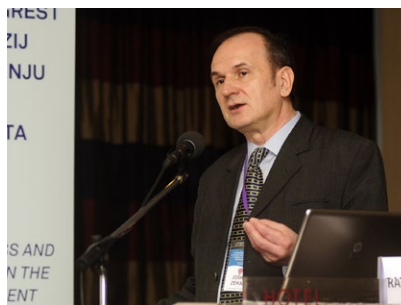
Važnost primarne prevencije

O važnosti primarne prevencije i podizanju javne svijesti o problematici na kongresu je govorio prof. dr. sc. Damir Eljuga iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“. Uzevši u obzir činjenicu da je u Hrvatskoj invazivni rak materničnog vrata i dalje na visokome osmom mjestu po učestalosti među malignomima u žena, već šest godina zaredom udruga „Zdravka“, osnovana u krilu Hrvatske lige protiv raka za pomoć ženama u prevenciji i liječenju raka vrata maternice, priređuje javnozdravstvene akcije „Budi Zdravka“, a u siječnju obilježava i Dan mimoza, nastojeći podići svijest o važnosti čuvanja zdravlja usvajanjem zdravih stilova života i odgovornoga spolnog ponašanja cijepljenjem protiv HPV-a, ali i redovitim ginekološkim pregledima.

Dr. sc. Dubravko Lepušić iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ istaknuo je kako u današnje vrijeme postoji niz razloga koji adolescentnu populaciju čine posebno rizičnom za razvoj preinvazivnih lezija i raka materničnog vrata. Neki od njih su potreba za seksualnim eksperimentiranjem, slabo znanje o spolno prenosivim bolestima, hedonizam kao vrijednosna orijentacija, snažan utjecaj vršnjačke skupine, iluzija neranjivosti, skromne komunikacijske vještine i nerealistično prihvaćanje koncepcije romantične ljubavi.

Edukacija mladih

Jedan od načina na koji se može unaprijediti zaštita reproduktivnog



Prim. dr. sc. Joško Zekan, predsjednik Povjerenstva Ministarstva zdravlja RH za provedbu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, istaknuo je kako karcinom materničnoga vrata ima brojna obilježja spolno prenosive bolesti, uz humani papiloma virus (HPV) kao glavni etiološki čimbenik zloćudne preobrazbe vrata maternice i u značajnom udjelu rodnice i stdnice

zdravlja upravo u toj populaciji je i uvođenje zdravstvenog odgoja, čiji sadržaji osiguravaju cjelovit pristup kompleksnom području sazrijevanja i spolnosti, naglasila je prim. dr. sc. Marina Kuzman iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu. Osim edukacije u sustavu školovanja, preporučuje se osnivanje savjetovališta za reproduktivno zdravlje adolescenta kao nužna nadopuna postojećim službama zdravstvene zaštite. Savjetovališta bi trebala biti otvorena, dostupna, s maksimalno prilagođenim radnim vremenom, dobro obučanim osobljem i multidisciplinarnim pristupom te zajamčenim čuvanjem osobne povjerljivosti.

O važnosti jasnih stavova i preporuka zdravstvene struke i relevantnih ministarstava koji uvelike utječu na odaziv na cijepljenje, čemu mogu pridonijeti i medijske kampanje i okrugli stolovi, govorila je



Predsjednik HPV društva Makedonije, prof. Goran Dimitrov, istaknuo je kako je pojavnost raka materničnoga vrata u Makedoniji 24,3/100.000 žena, čime zauzima drugo mjesto u europskim zemljama. S obzirom da je oportunistički zobl godinama obuhvaćao samo 15% ženske populacije, HPV cjepivo nužno je implementirati u nacionalni program cijepjenja

prim. mr. sc. Jagoda Dabo, dr. med., iz Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u Rijeci. Primjerena zdravstvena edukacija usmjerena mijenjaju stavova i usvajanju odgovornoga spolnog ponašanja, uz cijepljenje, ginekološke preventivne preglede i savjetovanja, glavne su mjere prevencije HPV-infekcije.

Dr. sc. Marija Posavec iz Zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Odjel za školsku i sveučilišnu medicinu, Zagreb, ukazala je u izlaganju „Mjesto i uloga savjetovališta za reproduktivno zdravlje“ kako zbog osjetljivosti populacije kojoj je namijenjeno savjetovalište treba biti prepoznatljivo, lako dostupno, povjerljivo, multidisciplinarno i po mogućnosti besplatno za korisnike. Okruženje u koje mladi dolaze na savjetovanje mora biti njima prihvatljivo, destigmatizirano, vremenski



Akademik Zvonko Kusić, predsjednik HAZU istaknuo je da HAZU u cijelosti podržava ovakav način analize problematike i isticanja jasnih i sveobuhvatnih programa ranog otkrivanja i uspješnijeg liječenja bolesti

neopterećeno, a pristup holistički, bez predrasuda, s poštovanjem prema mladenačkim stavovima, uvažavajući važnost koju problem ima za pacijenta, a ne isključivo kliničku važnost. Kada se govori o zaštiti spolnog zdravlja adolescenata i mladih, jedna od posebnosti savjetovišta za mlade je rad s parovima.

Onkogeneza infekcije HPV-om

Prim. dr. sc. Joško Zekan iz Zavoda za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u predavanju „Onkogeneza infekcije HPV-om“ ponovio je kako karcinom materničnoga vrata ima brojna obilježja spolno prenosive bolesti, uz humani papiloma virus (HPV) kao glavni etiološki čimbenik zloćudne preobrazbe vrata maternice i u značajnom udjelu rodnice i stidnice. Nobelovac Harald zur Hausen je dokazao HPV DNK u stanicama karcinoma vrata maternice i uspio izolirati tip 16 i 18 iz malignih i 6 i 11 iz benignih promjena.

Na to se nadovezao ugledni nasljednik Harald zur Hausena, prof. dr. Lutz Gissman iz Heidelberga, koji je u predavanju „*Vaccines against HPV to prevent cervical cancer: current and future developments*“ naglasio kako se istražuju mogućnosti proizvodnje stabilne podjedinice u VLP-u (engl. *virus like particles*), koja bi se mogla proizvoditi na jeftiniji način i time smanjiti cijenu cjepiva. Tako bi njegova primjena bila omogućena i u siromašnijim zemljama.

O povezanosti pozitivnih nalaza HPV testa s nalazom citologije



Prof. dr. Lutz Gissman, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, naglasio je kako se istražuju mogućnosti proizvodnje stabilne podjedinice u VLP-u (engl. *virus like particles*), koja bi se mogla proizvoditi na jeftiniji način i time smanjiti cijenu cjepiva



Prof. dr. sc. Goran Grubišić, predsjednik Znanstvenog odbora kongresa i Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a, naglasio je važnost primjene nove kolposkopske klasifikacije u ranoj dijagnozi i prevenciji preinvazivnih promjena materničnog vrata

i kolposkopije te histološkim nalazima biopsije govorio je doc. dr. sc. Zlatko Topolovec iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Osijek, u čijem je istraživanju na 191 ispitanici HPV test pokazao osjetljivost od 51,5%, što je, sukladno stavovima autora, nedovoljno za metodu primarnog probira jer ostavlja prevelik broj prvenstveno lažno negativnih nalaza i ne može ravnopravno konkurirati citologiji s osjetljivošću od 78,8%.

U liječenju šiljastih kondiloma vanjskog spolovila u žene na raspolaganju su ablacijski zahvati, imunomodulatori, sredstva koja djeluju fizički ili kemijski i antimikrobni lijekovi, istaknuo je prof. dr. sc. Deni Karelović iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split.

Iskustva s HPV-cjepivom u Sloveniji i Makedoniji

Vrlo zanimljivo predavanje o najnovijim iskustvima s cijepjenjem odr-



Doc. dr. sc. Zlatko Topolovec iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Osijek predstavio je rezultate istraživanja o povezanosti pozitivnih nalaza HPV testa s nalazom citologije i kolposkopije te histološkim nalazima biopsije



Dr. sc. Dubravko Lepušić iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ istaknuo je kako u današnje vrijeme postoji niz razloga koji adolescentnu populaciju čine posebno rizičnom za razvoj preinvazivnih lezija i raka materničnog vrata

žao je prof. dr. sc. Mario Poljak iz Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani. Naglasio je kako su istraživanja pokazala znakovit pad u pojavnosti genitalnih bradavica i umjeren, ali ne i značajan pad u pojavnosti histološki potvrđenih SIL visokog stupnja od početka primjene HPV cijepjenja četverovalentnim cjepivom u 2007. godini. Također, uočen je pad od 39% u pojavnosti genitalnih bradavica u heteroseksualnih muškaraca istih dobnih skupina u necijepljenoj populaciji.

Predsjednik HPV društva Makedonije, prof. Goran Dimitrov, istaknuo je kako je pojavnost raka materničnoga vrata u Makedoniji 24,3/100.000 žena, čime zauzima drugo mjesto u europskim zemljama. S obzirom da je oportunistički probir godinama obuhvaćao samo 15% ženske populacije, HPV cjepivo nužno je implementirati u nacionalni program cijepjenja.

Sekundarna prevencija cervikalnih displazija

Papa test je nedvojbeno najisplativiji test za rani probir na rak materničnog vrata u povijesti, naglasila je u predavanju dr. sc. Vesna Ramljak iz Kliničke jedinice za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice“. Protokoli probira su osmišljeni kako bi optimizirali prevenciju sporije rastućih karcinoma u žena srednje dobi. Time se 85% cervikalnih karcinoma može prevenirati probirom svake tri godine. Takav uspjeh se dijelom može zahvaliti i duljem pretkliničkom razdoblju cervikalne karcinogeneze kada potencijalno veće prekancerozne intraepitelne lezije mogu biti detektirane citološkim probirom i uklonjene prije nego što se invazivni karcinom ikada razvije.

Nešto je složenija citološka analiza glandularnih lezija u vaginalno-cervikalno-endocervikalnim (VCE) razmazima i pritom treba biti vrlo oprezan, naglasila je Ana Barišić, dr. med., iz Kliničke jedinice za ginekološku citologiju Kliničkog odjela za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb.

Smjernice za premaligne lezije vrata maternice

Prof. dr. sc. Goran Grubišić, predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a, naglasio je važnost primjene nove kolposkopske klasifikacije (Rio de Janeiro/Zagreb 2011.) u ranoj dijagnozi i prevenciji preinvazivnih promjena materičnog vrata, te njenu ulogu u Stručnim S3 smjernicama HDGO-a za premaligne lezije vrata maternice.

O promjenama koje su donijele nove Stručne S3 smjernice govorio je prim. dr. sc. Ljubomir Jakanović, naglasivši kako se, osim većeg značenja kolposkopije u dijagnostičko-terapijskim postupnicima prema preporuci međunarodnih smjernica za kolposkopiju, značajna promjena odnosi na liberalizaciju ponavljanja citoloških promjena za šest mjeseci, a ne za dva kako je ranije preporučeno. Također je preporučena HPV HR detekcija kao metoda izbora u detekciji HPV infekcije umjesto dosadašnjeg



Jedan od načina na koji se može unaprijediti zaštita reproduktivnog zdravlja mladih je i uvođenje zdravstvenog odgoja, čiji sadržaji osiguravaju cjelovit pristup kompleksnom području sazrijevanja i spolnosti, naglasila je prim. dr. sc. Marina Kuzman iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu

HPV testiranja. To se posebno odnosi i preporučuje kod citološkog nalaza ASC-US, osim kod adolescentica.

Moguće dvojbe kod patohistološke analize biopsije materničnoga vrata

Prof. dr. sc. Marina Kos iz Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice“ i Zavoda za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upozorila je kako se dvojbe patologa pri patohistološkoj analizi biopsija materničnoga vrata i interpretaciji nalaza razlikuju ovisno o tome je li učinjena mala, probatorna biopsija ili konizacija. Uzorak probatorne biopsije često je malen, i sastoji se od tračaka epitela bez podležće strome. Ponekad uzorak/uzorci probatorne biopsije ne sadrže zonu transformacije epitela, što može biti slučaj i kod vrlo poštodne i plitke konizacije. Kad uzorak sadrži zonu transformacije epitela, uz patološki nalaz citološke pretrage, moguće je da je citološka dijagnoza „predijagnosticirana“ upalna ili reaktivna promjena ili da kliničar nije uzeo biopsiju s odgovarajućega mjesta.

Dijagnostika i liječenje početnog raka materničnog vrata

O kirurškom pristupu u liječenju mikroinvazivnog raka materničnog vrata (IA) govorio je prof. dr. sc. Miroslav Kopjar iz KBC-a „Sestre milosrdnice“. Odabir konizacije kod mikroinvazivnog karcinoma, pod



O važnosti jasnih stavova i preporuka zdravstvene struke i relevantnih ministarstava koji uvelike utječu na odziv na cijepljenje, čemu mogu pridonijeti i medijske kampanje i okrugli stolovi, govorila je prim. mr. sc. Jagoda Dabo, dr. med., iz Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u Rijeci

uvjetom da nije dao metastaze u limfokapilarni prostor, metoda je izbora koju su prihvatili brojni centri ginekološke onkologije u svijetu (ESGO Educational Committee, Milano, 2011). Ako je zahvaćen limfokapilarni prostor sa stanicama tumora, pogotovo u multipare, lakša je odluka o radikalnijem pristupu.

Prof. dr. sc. Herman Haller iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u predavanju „Liječenje raka vrata maternice FIGO Stadija IB1“ istaknuo je kako analizom vlastitih rezultata, a posebno pregledom recentne literature, nedvojbeno proizlazi prvenstveni izbor kirurških tehnika u liječenju raka materničnoga vrata FIGO stadija IB1.

Postoje zasebne studije koje ukazuju na potrebu smanjenja radikalnosti na parametrija kao i smanjenja radikalnosti odstranjenja dijela rodnice. Kirurški pristup, osim klasične laparotomije i kombiniranog laparovaginalnog pristupa, uključuje isključivo laparoskopski pristup, odnosno robotsku kirurgiju. Očuvanje živčanih spletova – *nerve sparing* – radikalne histerektomije sve se češće primjenjuje u rutinskoj praksi. Sačuvanje fertilitnosti uključuje potrebu za odstranjenjem materničnoga vrata radikalnom trahalektomijom (uključuje resekciju dijela lateralnih parametrija) ili običnom, simpleks trahalektomijom (ne uključuje takvu resekciju, uz očuvanje parametrija). Uspješnost liječenja tom metodom u smislu kontrole bolesti je povoljna, a za potrebe reprodukcije rezultati su



Interes za problematiku pokazali su liječnici različitih specijalnosti (ginekolozi, dermatolozi, infektolozi, epidemiolozi, citolozi, patolozi, liječnici obiteljske i školske medicine i dr.), koji su se odazvali u velikom broju i time pokazali da shvaćaju važnost multidisciplinarnog pristupa prevenciji i liječenju bolesti. U prvom redu od lijeva na desno sjede: prof. dr. Goran Dimitrov, predsjednik makedonskog kolposkopskog društva, prof. dr. Damir Eljuga, predsjednik Kongresa, prof. dr. Vesna Kesić izaslanica ESGO-a, prof. dr. Deni Karelović iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Split, prof. dr. Lutz, Gissmen Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, dr. sc. Magdalena Grce i dr. sc. Ivan Sabol iz Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković i prim. dr. sc. Joško Zekan, predsjednik Povjerenstva Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za provedbu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice

prihvatljivi. Rak materničnoga vrata manjeg volumena zahtijeva i jednostavniji kirurški zahvat s očekivanim istim rezultatom u kontroli bolesti kao i petogodišnjem preživljenju.

O optimiziranju kirurške tehnike i pripremi zahvata u svrhu očuvanja fertiliteta u žena s karcinomom materničnoga vrata, uz istodobno postizanje dobrih onkološko-kirurških rezultata, u pozvanom je predavanju govorio prof. dr. sc. Lukas Rob s Karlovog univerziteta u Pragu, Pritom je naglasio kako je kirurgija očuvanja fertiliteta značajna za žene koje žele sačuvati isti, uz uvjet da je promjer tumora cerviksa kod njih manji od dva cm. Doc. dr. sc. Boris Vraneš je o dijagnostičkom pristupu kod vrlo ranog raka vrata maternice (IA1 i IA2 stupnjevi) istaknuo da se bolesnice mogu tretirati tako da im bude sačuvana sposobnost generiranja. Posljednjih nekoliko desetljeća traju rasprave o modalitetima liječenja kod stadija IB1. Na temelju suvremenih spoznaja moguće je tumore manje od 20 mm promjera tretirati konzervativno radikalnom trahelektomijom i zdjeličnom limfadenektomijom.

U slučaju otkrivanja karcinoma materničnoga vrata u trudnoći, rezultati proučavanja raka materničnoga vrata u drugom tromjesečju trudnoće ne potvrđuju da je odgađanje zahvata do fetalne zrelosti loše za prognozu ishoda kod tog tipa

raka, istaknuo je doc. dr. sc. Aljoša Mandić iz Onkološkog instituta Vojvodina u Sremskoj Kamenici.

Dvadeseta obljetnica LETZ-a KBC-a „Sestre milosrdnice“

O pravilnim indikacijama i iskustvu s primjenom dijatermijske konizacije (engl. *Loop Excision of the Transformation Zone – LETZ*) održan je simpozij na kojem je govorio niz stručnjaka iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“. Prof. dr. sc. Goran Grubišić je u predavanju o poticajima i razlozima uvođenja LETZ-a u kliničku praksu podsjetio da se dijatermijska konizacija primjenjuje u kliničkoj praksi više od 25 godina kao rezultat nastojanja generacija prethodnika da nađu što pošteniji, a u isto vrijeme i učinkovitiji način liječenja bolesnica s preinvazivnim lezijama materničnoga vrata.

Rezultate liječenja preinvazivnih lezija raka materničnoga vrata LETZ-om na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a „Sestre milosrdnice“ je, nakon rekapitulacije vrijednosti metode kao takve, iznio Dražen Butorac, dr. med. U toj je ustanovi od 1748 pacijentica s cervikalnom displazijom u razdoblju od 1995. do 2012. godine LETZ konizacijom operirano njih 1018, a klasičnom konizacijom skalpelom 730 pacijentica. U osvrtnu na dobivene rezultate dr. Butorac je istaknuo kako LETZ konizacija

ravnopravno uspješno liječi premligne promjene materničnoga vrata, kao i konizacija nožem. Uspješnost kirurškog zahvata konizacije ovisi o kvaliteti tehničke opremljenosti zdravstvene ustanove, uvježbanosti operatera te medicinskim stavovima sudionika. Ne treba zaboraviti da postoje i dijagnostičke konizacije radi određivanja stupnja bolesti, tj. veličine tumora i načina daljnjeg liječenja. U retrospektivnoj studiji obje su kategorije bile u skladu s rezultatima dostupnim u literaturi.

Što se tiče medikolegalnih aspekata primjene LETZ-a, najčešće spominjana „nepouzdanost“ tog načina konizacije je termičko oštećenje ruba konusa. Ta činjenica patohistološku dijagnozu može dovesti u pitanje, a time i uspjeh liječenja. Zbog toga je vrlo važna suradnja i razumijevanje ginekologa primarne zdravstvene zaštite, ginekologa onkologa, citologa, patologa, sudskog medicinskog vještaka i naposljetku komplementarnog dijela tima (anestezijolog, instrumentarka) koji sudjeluje u navedenim postupcima, naglasio je dr. Butorac.

Pri odabiru metode (konizacija hladnim nožem ili LETZ) potrebno je voditi računa o ginekološkoj anamnezi, nalazu prethodne probatorne biopsije, kolposkopskoj slici, dobi pacijentice, paritetu, mogućim ranim i kasnim postoperativnim komplikacijama, duljini bolničkog liječenja, mogućnostima patohistološke procjene težine lezije i stanja rubova, kao i mogućnostima daljnjega citološkog praćenja bolesnice, nadovezao se Ante Vuković, dr. med.

Premaligne lezije vrata maternice u trudnoći

Prof. dr. sc. Vesna Košec je održala predavanje „Premaligne lezije vrata maternice u trudnoći“ u kojem je istaknula da najveći broj trudnoća nastupa od 18. do 35. godine, što se podudara s vremenom najveće učestalosti cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija (CIN). Učestalost preinvazivnih lezija materničnoga vrata u hrvatskoj populaciji trudnica usporediv je s drugim objavljenim rezultatima. Postotak dijagnosticiranih CIN-a prije trudnoće (78%) u hrvatskoj je

populaciji zamjetno veći u odnosu na neke literaturne podatke (oko 50%). To govori o dobroj obuhvaćenosti i ranom početku pristupanja probiru na raka materničnoga vrata hrvatskih žena te na dobre učinke primarne prevencije, tj. edukacije koja se već godinama sustavno provodi.

Očitovanje o iskustvima primjene LETZ-a i klasične konizacije

Nakon korpusa izlaganja o iskustvima s LETZ-om uslijedila je ra-

sprava, čiji je moderator bio prof. dr. sc. Krunoslav Kuna. U raspravi su sudjelovali prof. dr. sc. Iztok Takač iz Ginekološke klinike KBC-a Maribor, koji je istaknuo da se u njegovoj klinici od 1996. godine ne vrši endocervikalna kiretaža kod LETZ-a, te doc. dr. sc. Berivoj Mišković iz Klinike za ženske bolesti i porode KB-a „Sveti Duh“, koji je predložio da se i u Zagrebu počne primjenjivati trahelektomija. Prihvaćen je prijedlog prof. Karelovića da se šefovi ginekoloških klinika službeno oči-

tuju o iskustvima primjene LETZ-a i klasične konizacije te ishodima vezanima za reprodukciju.

Zaključeno je kako je kongres bio mjesto novih susreta, što će rezultirati boljom suradnjom stručnjaka koji se bave različitim oblicima prevencije raka materničnoga vrata.

*prof. dr. sc. Goran Grubišić, dr. med.,
predsjednik Hrvatskog društva za
kolposkopiju i bolesti vrata maternice
HLZ-a*

Razgovor

1. međunarodni kongres i 2. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata

GINEKOLOGIJA

Važnost međunarodne suradnje u prevenciji početnog raka materničnoga vrata

U povodu Europskog tjedna borbe protiv raka materničnoga vrata, Klinika za ginekologiju i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ iz Zagreba, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a i Hrvatska liga protiv raka s udrugama „Zdravka“ i „Aktiva“ od 24. do 26. siječnja 2013. godine organizirali su u Zagrebu 1. međunarodni kongres i 2. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata. Više o temama o kojima se raspravljalo na kongresu rekao je predsjednik skupa prof. dr. sc. Damir Eljuga.

S prof. dr. sc. Damirom Eljugom razgovarala Lea Rukavina Kralj, dr. med.

Ove je godine 2. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata postao i međunarodni kongres, pod pokroviteljstvom ESGO-a (*European Society of Gynaecological Oncology*). Na kongresu je raspravljano o suvremenim pogledima o prevenciji HPV-a, odgovornom spolnom ponašanju, edukaciji mladih i potrebi uvođenja sustavnoga zdravstvenog odgoja u škole, cijepljenju protiv HPV-a, dijagnostici i liječenju početnog raka materničnoga vrata i nužnosti odlaska na redovite ginekološke preglede Papa testom.

MEDIX: Prof. Eljuga, što je bio poticaj za organizaciju kongresa?

PROF. ELJUGA: Za temu kongresa odabrali smo rak materničnoga



Prof. Eljuga ističe kako se zbog načina širenja HPV infekcije uz česte migracije mladih rak materničnoga vrata ne može sustavno rješavati izolirano, u jednoj zemlji, te je potrebna bolja međunarodna, a posebice regionalna suradnja za učinkovitu prevenciju

vrata, čija je pojavnost i smrtnost na vrlo visokome mjestu ljestvice oboljelih žena od zloćudnih bolesti u Hrvatskoj, a posebice u jugoistočnim zemljama susjedstva. Rak materničnoga vrata je među deset najčešćih sjela malignih bolesti kod žena, dok je u svijetu po incidenciji na drugome mjestu.

Posebno zabrinjava što je incidencija početnog raka materničnoga vrata, odnosno karcinom *in situ* i mikroinvazivnog karcinoma, također u sve većem porastu, kao i premaligne lezije materničnoga vrata. Znamo da je glavni čimbenik u njegovu nastanku HPV koji se prenosi spolnim putem, pa je razumljivo da se prevencija te infekcije i njegove najčešće posljedice, a to je rak materničnoga vrata, ne mogu sustavno rješavati izolirano u jednoj zemlji zbog sve češćih migracija i načina života. Stoga je potrebna bolja međunarodna, a posebice regionalna suradnja u učinkovitoj prevenciji.

Drugi je problem što se premaligne i početne maligne lezije događaju u sve mlađim dobnim skupinama, kada bi žene trebale planirati trudnoće. Trudnoća se, naravno, u tom slučaju zbog dijagnostičke obrade i razmjerno poštednih operacijskih zahvata odgađa, ali zbog traume u prekonceptijskom razdoblju i starije životne dobi žene, trudnoća je i češće podložna komplikacijama.

MEDIX: Potkraj prošle godine pokrenut je Nacionalni program probira za rak vrata maternice. Što podrazumijeva?

PROF. ELJUGA: Kao predsjednik Lige za borbu protiv raka zahvalan sam Ministarstvu zdravstva što je pokrenulo Nacionalni program za rano otkrivanje raka vrata maternice. Bit programa je da sve žene u dobi 25-64 godine života budu jednom u tri godine obuhvaćene besplatnim ginekološkim pregledom i Papa testom.

U programu je vrlo važna i javnozdravstvena kampanja poput „Dana mimoza“ kako bi se žene svih dobnih skupina senzibilizirale i upoznale s načinima zaštite od raka materničnoga vrata i njegova glavnog uzročnika HPV-a, te mogućnostima cijepljenja protiv određenih tipova HPV-a, od kojih se dva onkogeni tipa, 16 i 18, smatraju najodgovornijima za nastanak raka materničnoga vrata. Nadamo se da će vremenom i to cjepivo biti uključeno u redoviti kalendar cijepljenja kako bi djevojke u cijeloj Hrvatskoj imale mogućnost besplatnog cijepljenja.

Trenutačno je odziv djevojaka na cijepljenje veći problem od cijene. Iako su u Zagrebu sve tri doze cjepiva besplatne, zbog nedostatka koordinirane i sinhronizirane akcije svih sastavnica društva, odaziv je vrlo mali.

MEDIX: Koji je vaš stav o tome kada i koga cijepiti?



Preporuka proizašla iz svjetskih iskustava jest da je cjepivo najbolje primijeniti prije stupanja u spolni odnos, odnosno prije infekcije HPV-om, stoga je procijenjeno da je s obzirom na prosjek stupanja u spolni odnos cjepivo u Hrvatskoj dovoljno rano primijeniti u sedmom ili osmom razredu osnovne škole, ističe prof. Eljuga

PROF. ELJUGA: Preporuka proizašla iz svjetskih iskustava jest da je cjepivo najbolje primijeniti prije stupanja u spolni odnos, odnosno prije infekcije HPV-om. S obzirom da mladi u spolni odnos stupaju razmjerno rano, razdoblje za primjenu cjepiva najčešće varira od devete do 26. godine. Stručnjaci Zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj procijenili su da je s obzirom na prosjek stupanja u spolni odnos cjepivo u Hrvatskoj dovoljno rano primijeniti u sedmom ili osmom razredu osnovne škole.

MEDIX: Kako će se koordinirati i pratiti odziv na pokrenuti program ranog otkrivanja raka materničnoga vrata?

PROF. ELJUGA: Glavni koordinator Nacionalnog programa je Hrvatski zavod za javno zdravstvo, koji ujedno ima i glavnu ulogu u njegovoj provedbi. Samo u prosincu prošle godine poslano je više od 100.000 pisana ženama koje dulje od tri godine nisu obavile ginekološki pregled i Papa test. U pismima se od žena traži povratna informacija nakon obavljenoga ginekološkog pregleda.

Važno je obuhvatiti što veću populaciju, da odaziv bude po mogućnosti 80%, te je poželjno voditi evidenciju o abnormalnostima Papa testa, na koje treba reagirati daljnjom dijagnostikom i terapijom. Loš Papa test nije naime egzaktan dokaz da žena ima karcinom materničnoga vrata, to se može potvrditi jedino biopsijom i patohistološkim nalazom dobivenog preparata.

MEDIX: Kada govorimo o premalignim lezijama materničnoga vrata, koje su najučinkovitije lokalno-destruktivne terapijske metode te koliko dugo možemo pratiti pojedinu leziju prije početka liječenja?

PROF. ELJUGA: Kada se radi o mladim pacijenticama, odnosno djevojkama mlađim od 25 godina koje još nisu rodile, njih treba pratiti koliko je god dugo moguće bez primjene destruktivnih metoda. Idealno je da žena u tom razdoblju zatrudni jer je dokazano da trudnoća ne utječe na progresiju premalignih ili početnih malignih lezija. Daljnjim dijagnostičkim metodama pristupa se šest tjedana nakon poroda.

Druga važna stvar je da adolescentice u slučaju nalaza citoloških promjena karakterističnih za HPV u Papa testu ne treba plašiti i odmah slati na genotipizaciju jer će većina tih infekcija u adolescentskoj dobi spontano proći reagiranjem imunološkog sustava u otprilike 90% pacijentica. Virus će se, s druge strane, upisati u genom i onkogeno djelovati u manje od 10% inficiranih žena.

GINEKOLOGIJA

Ginekološka onkologija danas i sutra

U Zagrebu je od 24. do 26. siječnja 2013. godine održan 1. međunarodni kongres i 2. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata. S obzirom na značaj problematike raka materničnoga vrata, kongres je održan pod pokroviteljstvom Europskog društva za ginekološku onkologiju (*European Society of Gynaecological Oncology – ESGO*). Više o načinu njegovog djelovanja, kao i svojem gledanju na probleme ginekološke onkologije rekla je prof. dr. sc. Vesna Kesić iz Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkog centra Srbije, koja do 2015. predsjedava tom krovnom europskom udrugom za ginekološku onkologiju.

S prof. dr. sc. Vesnom Kesić razgovarala Lea Rukavina Kralj, dr. med.

Zanimljivo i važno predavanje na ovogodišnjem kongresu o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata održala je predsjednica Europske udruge za ginekološku onkologiju (engl. *European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*) i predsjednica Udruženja za kolposkopiju i cervikalnu patologiju Srbije, prof. dr. sc. Vesna Kesić, koja se tim područjem bavi već skoro 30 godina. Posljednjih deset godina aktivnostima u ESGO-u intenzivno djeluje i na uvažavanje i uključivanje kolega iz središnje i istočne Europe u znanstveni i stručni rad te organizacije.

MEDIX: Prof. Kesić, cijelu ste profesionalnu karijeru posvetili ginekološkoj onkologiji. Jeste li zadovoljni njenim razvojem?

PROF. KESIĆ: Ginekološki tumori čine četvrtinu malignih tumora u žena. Drugim riječima, svaka četvrta žena s malignom bolešću imat će neki od ginekoloških tumora. Sreća je da ginekološki tumori u slučaju pravovremenog otkrivanja uglavnom imaju dobru prognozu. Naša je dužnost spriječiti sve što se može spriječiti, kao što je slučaj s rakom materničnoga vrata, ali i izliječiti sve što je otkriveno u izlječivoj fazi.

Ginekološka onkologija je važno i veliko područje ginekologije koje, za razliku od humane reprodukcije i perinatologije, još uvijek nije dobilo odgovarajući značaj. Na kongresima poput ovog je jasno da kolege koji se bave ovim područjem prate literaturu i napredak struke, ali je



Cilj ESGO-a je poboljšanje kvalitete života žena liječenih od ginekoloških malignih bolesti i raka dojke, ali i unapređenje prevencije i metoda liječenja, ističe prof. Kesić

važno da se želja i mogućnosti usklade i dobrom organizacijom usmjere ostvarivanju najbolje dostupne skrbi za pacijentice.

MEDIX: Kako je počeo vaš rad u ESGO-u?

PROF. KESIĆ: U Srbiji smo 2003. godine osnovali Udruženje za ginekološku onkologiju, kojem sam bila prvi predsjednik, a kao član vijeća sam i niz godina bila aktivno uključena u rad Europske udruge za ginekološku onkologiju, u kojoj je tada sudjelovalo tek desetak ginekologa iz istočne Europe.

Jedan od mojih ciljeva je postao upoznavanje zapadne Europe s činjenicom da i istočnije u Europi postoje

dobri liječnici i da bolesnice i ovdje dobivaju najbolje moguće liječenje unutar postojećih financijskih mogućnosti.

Pokrenuli smo program edukacije, odnosno nacionalnih i međunarodnih simpozija i kongresa podržanih od ESGO-a, koji su tijekom posljednjih sedam godina održani u skoro svim zemljama Europe. Osim edukacije, cilj događanja je stvaranje povezanosti svih nas kako bismo suradnjom i razmjenom iskustava bolje liječili bolesnike. Sretna sam što je danas trećina članova ESGO-a upravo iz središnje i istočne Europe.

MEDIX: Na koji je način ustrojen ESGO i koji su mu glavni ciljevi?

PROF. KESIĆ: Cilj ESGO-a je poboljšanje kvalitete života žena liječenih od ginekoloških malignih bolesti i raka dojke, ali i unapređenje prevencije i metoda liječenja. ESGO kroz različite mreže kao što je *Translational research* podržava i različna istraživanja čiji rezultati mogu unaprijediti kliničku praksu iz tog područja. Za rješavanje specifičnih problema postoje i radne grupe kao što je ona za rak i trudnoću, važno područje o kojem se još uvijek ne zna dovoljno.

Posebna se radna grupa bavi mogućnostima očuvanja fertiliteta u liječenih pacijentica, a jedno od često zanemarenih područja je i pitanje psihološke potpore pacijenticama, čime se bavi grupa za psihoonkologiju. Jedna od najnovijih pokrenutih mreža zove se *Engage*, a namijenjena je pacijentima, kako bi jedni drugima iskustvima i preporukama olakšali situaciju u kojoj se nalaze. Edukaciju ESGO provodi i izdavanjem stručnih knjiga, DVD-a, filmova i drugih

edukacijskih materijala. Svake dvije godine organizira se i kongres, koji će u listopadu ove godine biti održan u Liverpoolu.

MEDIX: Što je najveći izazov na području ginekološke onkologije?

PROF. KESIĆ: U posljednje se vrijeme veliki trud ulaže u očuvanje fertiliteta kod mlađih žena s rakom materničnoga vrata i jajnika. Upravo je želja žena za rađanjem i očuvanje fertiliteta uz liječenje malignoma sve veći problem u ginekološkoj onkologiji. Žene sve kasnije rađaju prvo dijete pa se prosjek godina za početak reprodukcije u posljednjem desetljeću pomaknuo za više od nekoliko godina. U zapadnim je zemljama, poput Engleske, prosječna dob rađanja prvog djeteta 30 godina, dok je u zemljama središnje i istočne Europe prosjek podignut na 26-27 godina.

MEDIX: S obzirom na temu kongresa, postoje li konkretne radionice i tečajevi, primjerice iz kolposkopije, organizirane i certificirane od ESGO-a?

PROF. KESIĆ: Naravno, ali ESGO nije taj koji predlaže teme radionica, već je program prepušten nacionalnim udruženjima i lokalnoj organizaciji. Posljednji kolposkopski tečaj održan je u Minsku u Bjelorusiji jer su kolege smatrali da im nedostaje edukacija iz tog područja.

MEDIX: Postoje li i stipendije za mlade liječnike?

PROF. KESIĆ: Postoje dvije vrste stipendija. Jedne su kratkoročne i uključuju boravak od jednog do tri mjeseca u centru koji mladi liječnik odabere, a druge, kojih ima manje, uključuju boravak na edukaciji do 12 mjeseci. O kvaliteti ustanova za željenu edukaciju govori i akreditacija koju provodi ESGO, a koju u Europi ima 30-ak centara. Kriteriji uključuju određen broj novih pacijenata godišnje, mogućnost provođenja edukacija mladih ginekologa na subspecializaciji i sl.

MEDIX: Mijenja li se u posljednje vrijeme incidencija i prevalencija ginekoloških karcinoma i kako to tumačite?



Ginekološka onkologija je važno i veliko područje ginekologije koje, za razliku od humane reprodukcije i perinatologije, još uvijek nije dobilo odgovarajući značaj. Na kongresima poput ovog je jasno je da kolege koji se bave ovim područjem prate literaturu i napredak struke, ali je važno da se želja i mogućnosti usklade i dobrom organizacijom usmjere ostvarivanju najbolje dostupne skrbi za pacijentice, naglašava prof. Kesić

PROF. KESIĆ: Globalno gledajući, rak dojke i dalje drži prvo mjesto u učestalosti. Na drugom je mjestu uglavnom karcinom materničnoga vrata. U ekonomski razvijenijim zemljama karcinoma endometrija ima više nego karcinoma materničnoga vrata, ali za to valja zahvaliti razvijanju programa probira koji su smanjili incidenciju raka materničnoga vrata.

Posljednjih se godina bilježi i blagi porast incidencije raka jajnika, ali porast u incidenciji pojedinih ginekoloških karcinoma nije toliko velik koliko je izmijenjena njihova distribucija po dobnim skupinama. Učestalost se naime povećala u mlađim dobnim skupinama žena. To je posebno vidljivo kod karcinoma vulve, kod kojih se jedan, češći tip karcinoma javlja u mlađih žena i povezan je s HPV virusom, dok se sasvim drugačiji drugi tip karcinoma javlja u starijih žena.

Posebno zabrinjava sve veći broj karcinoma endometrija u mlađoj dobi, dok je to prije bila bolest koja se uglavnom javljala u postmenopauzi. Danas se četvrtina karcinoma endometrija pojavljuje u premenopauzi, a otprilike 10% čak i prije 40. godine života. Za razliku od liječenja karcinoma materničnoga vrata i jajnika, kod liječenja karcinoma endometrija jedini način za očuvanje

fertiliteta predstavlja terapija visokim dozama progesterona, koja se može primijeniti isključivo ako je bolest na početku, što nije uvijek lako sa sigurnošću odrediti.

MEDIX: Kako se najčešće dijagnosticira karcinom endometrija u mlađih žena?

PROF. KESIĆ: Papa test je najčešće lažno negativan i na taj ćemo način moći posumnjati na karcinom endometrija u samo 10% slučajeva. Za sada se sumnja najčešće postavlja na temelju kliničke slike, odnosno iregularnih krvarenja i ultrazvučno vizualiziranih polipoidnih struktura te naknadne histeroskopije.

MEDIX: Kada govorimo o mlađim ženama, kada kod njih posumnjati na karcinom vulve?

PROF. KESIĆ: Da bismo posumnjali na karcinom vulve, valja prvenstveno dobro pogledati vulvu. To zvuči jednostavno, ali velik broj ginekologa u praksi počinje insercijom spekulum i naprosto se preskoči jednostavna metoda inspekcije. Druga stvar je saslušati ženu; ona obično navodi neki od simptoma poput svrbeža, peckanja ili nelagode na određenom području vulve. S obzirom da se radi o zreom epitelu s orožavanjem, Papa test nikada ne

može biti toliko pouzdan kao kada se radi o materničnome vratu. Collinsonov test je pak solidan, ali nije specifičan. Vulvoskopija također neće biti tako specifična a promjene impresivne kao na kolposkopiji vagine i materničnome vratu, ali ponekad se na sluznici introitusa zna prikazati blijedo, bijelo područje s mozaikom ili punktacijama. No niti taj nalaz nije dovoljno pouzdan. Sve bijele, crvene i pigmentirane promjene na vulvi treba dobro ispitati. Poseban su problem u dijagnostici promjena vulve brojne dermatološke bolesti koje se mogu manifestirati na tom području. Zbog toga je jako važna bliska suradnja s dermatolozima. Konačna se dijagnoza mora postaviti biopsijom i patohistološkom analizom dobivenog preparata. Kod mladih žena ne smijemo zaboraviti da u podlozi karcinoma najčešće postoji HPV infekcija, pa kod liječenja kondiloma treba biti oprezan i isključiti postojanje karcinoma u podlozi tih promjena.

MEDIX: Spomenuli ste aktualnost poštenoga pristupa u liječenju ranog karcinoma materničnoga vrata. O čemu se točno radi?

PROF. KESIĆ: Jedan od primjera uspješnoga poštenog pristupa u liječenju ranog karcinoma materničnoga vrata sa svrhom očuvanja fertiliteta mladih bolesnica provodi prof. Rob u Pragu, koji je drugi predavač ESGO-a na ovom izuzetnom simpoziju. On primjenjuje vaginalnu trahelektomiju, a rezultati pokazuju da više od 50% tih pacijentica uspije ostati u drugom stanju. Istraživanja na globalnoj razini pokazala su da čak 25% bolesnica nakon takvog pristupa uspije roditi. Naravno da je pritom nužno odstraniti i zdjelične limfne čvorove jer je poznato da dubina invazije karcinoma veća od pet mm nosi sa sobom 10%-tni rizik metastaziranja u limfne čvorove.

Spomenuti operativni postupak prvi je put obavljen na prostoru bivše Jugoslavije 1950. godine, i to je učinio čuveni slovenski ginekolog Franc Novak, koji je u to vrijeme živio u Beogradu. Operaciju je izveo abdominalnim putem, a nazvao ju je



Kongres o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata, održan pod pokroviteljstvom ESGO-a, okupio je u Zagrebu brojne renomirane stručnjake iz Hrvatske i Europe. Na slici s lijeva: prof. dr. Lukas Rob, Karlovo sveučilište, Prag, prof. dr. Vesna Kesić, izaslanica ESGO-a, prof. dr. sc. Damir Eljuga, predsjednik Organizacijskog odbora kongresa, i prof. dr. Lutz Gissman iz Heidelberga

donji Wertheim. Wertheim je prezime čuvenoga bečkog ginekologa koji je 1898. godine prvi izveo radikalnu operaciju uklanjanja maternice zbog karcinoma cerviksa. Svoj preporod trahelektomija je doživjela zahvaljujući uvođenju laparoskopije i prof. dr. Danielu Dargentu, koji je obavio prvu radikalnu trahelektomiju vaginalnim putem, a limfne čvorove odstranio laparoskopskim putem.

MEDIX: Ako govorimo o što manjem utjecaju na kasniju trudnoću, uz primjerenu terapijsku učinkovitost, za koju se metodu odlučiti u slučaju potrebe liječenja preinvasivnih promjena materničnoga vrata?

PROF. KESIĆ: Velika Cochranova analiza kaže da svih sedam metoda koje se koriste u liječenju preinvasivnih lezija materničnoga vrata, odnosno krioterapija, hladna koagulacija, kauterizacija i laserska vaporizacija kao lokalno destruktivne, te ekscizijske metode nožem, laserom i električnom omčicom imaju isti učinak, tj. istu stopu recidiva. No kod destruktivnih metoda nikada ne postoji definitivna histologija zbog uništenih rubova tkiva i ne možemo biti sigurni jesmo li otišli dovoljno duboko u odstranjenju neoplastičnog tkiva. Iako različite ustanove imaju različita iskustva u primjeni tih metoda, važno je biti samokritičan čak

i kada se radi o ekscizijskim metodama jer je za uspjeh tog liječenja važniji operater nego metoda.

Za očuvanje fertiliteta važno je pokušati što više sačuvati anatomiju i funkciju materničnoga vrata. Druška Cochranova analiza iznosi da je iza svake od navedenih metoda veći postotak prijevremenih poroda, ali je on, kada govorimo o ekscizijskim metodama, ipak najmanji kod ekscizije električnom omčicom jer nakon zahvata dolazi do odlične regeneracije strome. Nedavno objavljeno istraživanje grčkih autora pokazuje da je nakon šest mjeseci volumen cerviksa mjeren 3D ultrazvukom u tih pacijentica isti kao prije zahvata.

MEDIX: Što je važno za razvoj struke?

PROF. KESIĆ: Svi radimo isti posao i imamo iste problema s kojima se suočavamo. Razmjena znanja i iskustava može najviše pridonijeti unapređenju prevencije i poboljšanju kvaliteta liječenja raka materničnoga vrata, ali i ostalih ginekoloških karcinoma, koji predstavljaju velik problem u svim našim zemljama. Profesionalna nam je i ljudska obaveza učiniti najbolje što možemo, a tome pridonose upravo kongresi poput ovog, na kojima se uz visoku stručnu i znanstvenu razinu radi u srdačnoj, prijateljskoj atmosferi.

GINEKOLOGIJA

Očuvanje fertiliteta nakon liječenja raka materničnoga vrata

Jedan od velikih izazova moderne ginekološke onkologije, osim uspjeha liječenja u smislu što boljeg preživljenja, sve više predstavlja i kvaliteta života nakon liječenja, što s obzirom na sve mlađu dob bolesnica uključuje i očuvanje fertiliteta. Iako je ranije histerektomija bila nužna kod svih bolesnica s rakom materničnoga vrata kod kojeg je bila prisutna invazija veća od tri mm, danas se kod odabranih bolesnica s velikim uspjehom primjenjuje metoda poštedne kirurgije, tzv. *fertility sparing surgery*. Više o tome nam je rekao prof. Lukas Rob, jedan od prvih koji su se počeli baviti tim kirurškim pristupom u liječenju ranog stadija raka materničnoga vrata.

S prof. dr. sc. Lukasom Robom razgovarala
Lea Rukavina Kralj, dr. med.

Pozvano predavanje o metodama poštedne kirurgije u liječenju ranog stadija raka materničnoga vrata na 1. međunarodnom kongresu i 2. hrvatskom simpoziju o prevenciji i liječenju početno raka materničnoga vrata održao je predstojnik Klinike za ginekologiju i opstetriciju Karlovog sveučilišta u Pragu, prof. dr. sc. Lukas Rob. Centar za ginekološku onkologiju najveći je takav centar u Češkoj, s 500 novih slučajeva ginekoloških karcinoma godišnje. Tim prof. Roba je nakon dugogodišnjeg iskustva u primjeni metoda poštedne kirurgije drugi na svijetu počeo primjenjivati neoadjuvantno liječenje kod tumora većih od dva cm.

MEDIX: Što točno podrazumijeva *fertility sparing surgery* i kod kojih se bolesnica primjenjuje ta kirurška metoda?

PROF. ROB: Iako je posljednjih godina u razvijenijim zemljama uvođenje programa probira za rano otkrivanje raka materničnoga vrata značajno smanjilo incidenciju i mortalitet te bolesti, u nerazvijenim zemljama još uvijek je na drugome mjestu malignih bolesti u žena, dok je primjerice 2004. godine u 25 zemalja Europske unije otkriveno 30.570 novih slučajeva.

Radikalna kirurgija i rjeđe radioterapija bile su jedine terapijske opcije za žene s karcinomom cerviksa koji je invadirao dublje od tri mm, dok 1986. godine prof. Daniel



Fertility-sparing surgery je vrlo korisna kod žena koje žele sačuvati svoj reproduktivni kapacitet, uz tumor materničnoga vrata u I. stadiju bolesti koji nije veći od dva cm, ističe prof. Rob

Dargent nije počeo primjenjivati radikalnu vaginalnu trahelektomiju uz laparoskopsku zdjeličnu limfadenektomiju. Koncept takve poštedne kirurgije temeljio se na očuvanju fertiliteta kod tih bolesnica s istim rizikom povrata bolesti kao kod primjene radikalne kirurgije. Postoji nekoliko poštednih kirurških metoda u liječenju ranih stadija raka materničnoga vrata naziva *fertility sparing surgery*, čiji je cilj očuvanje fertiliteta liječenih bolesnica s obzirom da se u 25% slučajeva ta bolest pojavljuje u žena mlađih od 40 godina.

MEDIX: Koja je glavna razlika između postojećih metoda?

PROF. ROB: Glavna razlika među postojećim metodama poštedne ki-

rurgije raka materničnoga vrata s ciljem očuvanja fertiliteta bolesnica je u opsežnosti resekcije parametrija i poremećaja zdjelične autonomne inervacije (djelovanje na donji hipogastrični pleksus). Veća resekcija paracervikalnog tkiva više utječe na inervaciju maternice i jajovoda.

Standard u poštednoj kirurgiji raka materničnoga vrata s ciljem očuvanja fertiliteta (engl. *fertility sparing surgery*) predstavlja radikalna vaginalna trahelektomija s laparoskopskom zdjeličnom limfadenektomijom. Pacijentice koje se mogu podvrgnuti poštednijim zahvatima su one u stadiju bolesti IA1 s invazijom limfovaskularnih prostora, te stadiju IA2 i IB1. Ukoliko se radi o tumorima stadija IB1 manjima od dva cm, onkološki rezultati su slični kod abdominalne i vaginalne radikalne trahelektomije, koje se u tom slučaju smatraju sigurnim kirurškim metodama. Ukoliko je tumor veći od dva cm, značajno raste i rizik izvanmaterničnog širenja pa je veći i rizik povrata bolesti.

Onkološka sigurnost još poštednijih metoda kao što su duboka konizacija i jednostavna trahelektomija mora biti potvrđena u prospektivnim multicentričnim istraživanjima. Preliminarni rezultati naše klinike u Pragu kod bolesnica s negativnim sentinel limfnim čvorovima i drugim negativnim zdjeličnim limfnim čvorovima su usporedivi s radikalnom vaginalnom i abdominalnom trahelektomijom.

MEDIX: Kakav je uspjeh u ostvarivanju i iznošenju trudnoća nakon zahvata?

PROF. ROB: Od svih navedenih metoda radikalna abdominalna trahelektomija ima najlošije rezultate po pitanju broja ostvarenih trudnoća i rođene djece, a najboljima su se pokazale maksimalno poštredne metode. Na ishod i komplikacije trudnoće svakako utječe količina odstranjenog tkiva materničnoga vrata te tehnika reanastomoze i stvaranja neocerviksa, uključujući trajnu serklažu. Vrlo kratak cerviks je vrlo rizičan čimbenik za ascendentnu infekciju koja povećava broj kasnih pobačaja nakon tih zahvata. Kod svih zahvata poštredne kirurgije u liječenju raka materničnoga vrata nastoji se očuvati barem jedan centimetar cervikalne strome jer to povećava vjerojatnost iznošenja kasnije trudnoće.

MEDIX: Na koji način u Pragu izvodite spomenute operacije?

PROF. ROB: Operaciju provodimo u dva koraka. Prvi uključuje laparoskopiju s identifikacijom sentinel limfnih čvorova i zdjeličnom limfadenektomijom. U drugom se koraku u slučaju negativnih sentinel limfnih čvorova provodi konizacija (u slučaju stadija bolesti IA1 s invazijom limfovaskularnih prostora) ili jednostavna trahelektomija (stadij IB1, tumor manji od dva cm), koja uključuje amputaciju cerviksa incizijom 7-10 mm iznad tumora.

MEDIX: Vaš je tim drugi u svijetu počeo u sklopu poštrednog liječenja primjenjivati i neoadjuvantnu kemoterapiju. Koje lijekove koristite u liječenju?

PROF. ROB: Neoadjuvantna kemoterapija u kombinaciji s metodom poštredne kirurgije je u slučaju raka materničnoga vrata još u eksperimentalnoj fazi. Pokazalo se međutim da ne utječe na kasniji fertilitet u liječenih pacijentica.

Ukoliko se radi o planocelularnom karcinomu, primjenjuje se režim koji uključuje cisplatinu i ifosfa-



Prof. Rob naglašava da je rak materničnoga vrata u Češkoj još uvijek veliki problem, o čemu govori 1000 novootkrivenih slučajeva godišnje

mid kroz tri ciklusa tijekom 10 dana, dok se u slučaju adenokarcinoma primjenjuju cisplatinu i adriamicin. Tu metodu neoadjuvantne kemoterapije u kombinaciji s poštrednom kirurgijom primjenjujemo u bolesnica s tumorima većim od dva cm koji nisu infiltrirali više od dvije trećine strome. Trenutačno na tom protokolu imamo 26 bolesnica, a rezultati su vrlo obećavajući.

U prvoj seriji bolesnica od 2006. do 2008. godine učinjeno je 10 zahvata, a sedam žena je nakon liječenja iznijelo trudnoću i rodilo zdravu djecu, neke čak i dvaput. Naravno da se u određenom postotku bolesnica javlja i povrat bolesti. Što se tiče uspjeha liječenja, mislim da se ne razlikuje znatno od uspjeha radikalne kirurgije; u slučaju da je tumor manji od dva cm mortalitet iznosi 3%, a u slučaju da je tumor veći, očekivano petogodišnje preživljenje iznosi oko 83%.

MEDIX: Postoji li i u Češkoj nacionalni program za prevenciju raka materničnoga vrata?

PROF. ROB: Da, ali nije dobro organiziran. Za uspješan program prevencije potrebna je dobra organizacija i pozivanje žena na ginekološki pregled i Papa test u intervalu od tri godine, kao i uvid u citološki nalaz, ali i HPV testiranje u žena starijih od 30 godina. Još jedan parametar koji mislim da je ključan za dobar odaziv i sudjelovanje u programu probira je naplata dijagnostike i liječenja kod žena koje se nisu odazvale na poslani poziv. Nužno je da ljudi shvate kako su uz svu pruženu pomoć i zdravstvenu zaštitu u konačnici sami odgovorni za svoje zdravlje. Na taj će način program prevencije biti učinkovit i uspješan, žene zdrave, a zdravstveni sustav financijski održiv.

Druga važna stavka za uspjeh programa prevencije raka materničnoga vrata su kvalitetni laboratoriji s dobro educiranim citolozima. U Češkoj se probir provodi na godišnjoj razini, ali bez poziva žena pismenih putem, što rezultira vrlo lošim odzivom i visokom incidencijom raka materničnoga vrata.

MEDIX: Kolika je uloga kolposkopije u otkrivanju preinvazivnih lezija raka materničnoga vrata?

PROF. ROB: Mnogi ginekolozi u Češkoj ne vole primjenjivati kolposkopiju iako mislim da je dobra metoda kada se primjenjuje komplementarno s citološkom analizom i HPV tipizacijom. Kolposkopiju bi trebali provoditi ginekolozi u specijaliziranim centrima, jer 7-10 cervikalnih intraepitelijalnih lezija visokog stupnja, koliko ih primarni ginekolog s tri do četiri tisuće žena u zdravstvenoj skrbi može godišnje vidjeti, nije dovoljno za stjecanje iskustva u toj tehnici. Drugim riječima, kolposkopija je dobra dijagnostička metoda kada je provode stručnjaci s većim iskustvom na tom području, ali ne može biti korištena kao metoda probira.

GINEKOLOGIJA

Primjena i budućnost cjepiva protiv HPV-a

Vrlo zanimljivo pozvano predavanje o sadašnjosti i budućnosti cjepiva protiv humanih papiloma virusa (HPV) u prevenciji raka materničnoga vrata na 1. međunarodnom kongresu i 2. hrvatskom simpoziju o prevenciji i liječenju početnog raka materničnoga vrata održao je prof. dr. Lutz Gissmann, voditelj odjela za genomske modifikacije i karcinogenezu Njemačkog centra za istraživanje raka u Heidelbergu.

S prof. dr. Lutzom Gissmannom razgovarala Lea Rukavina Kralj, dr. med.

Prof. Lutz Gissmann je, počevši još 70-ih godina prošloga stoljeća s dobitnikom Nobelove nagrade za fiziologiju prof. Haroldom zur Hausenom, cijeli svoj stručni rad posvetio istraživanju humanih papiloma virusa (HPV) i njihove povezanosti s nastankom raka materničnog vrata te aktivno sudjelovao stvaranju cjepiva za pojedine tipove HPV-a. Ovom je prilikom iznio najnovije spoznaje iz tog područja, kao i njihovu kliničku primjenu, te budućnost istraživanja koja uključuju i primjenu terapijskog cjepiva kod već zaraženih osoba.

MEDIX: Prof. Gissmann, je li u potpunosti otkrivena struktura humanih papiloma virusa i funkcija svih njihovih regija?

PROF. GISSMANN: Ne, ali posljednjih godina dolazimo do sve više novih spoznaja. Shvatili smo, primjerice, mehanizam transformacije virusa. Svi su na početku željeli dokučiti zbog čega virus uzrokuje rak materničnoga vrata, ali nisu shvaćali način normalne replikacije virusa. Razvili smo sustav koji omogućuje mnogo bolju analizu ponašanja virusa u prirodnom okruženju. Stvaranje malignoma i inhibicija tumor supresorskih gena nije cilj života virusa jer tada prestaje i njegova replikacija.

MEDIX: Imaju li nove spoznaje o HPV-u i kliničku primjenu?

PROF. GISSMANN: Naravno. Vrlo je važno shvatiti da više od 90% infekcija HPV-om prolazi spontano. Samo će mali broj infekcija rezultirati nastankom malignoma. Bilo bi dobro da možemo točno odrediti kod kojih će 10 od 100 zaraženih žena doći do



Prof. dr. sc. Lutz Gissmann iz Njemačkog centra za istraživanje raka u Heidelbergu trenutačno u svom laboratoriju radi na stvaranju tzv. terapijskog cjepiva za HPV koje bi djelovalo kod već zaraženih djevojaka

takve progresije, ali to nažalost još uvijek ne znamo.

MEDIX: Koji čimbenici mogu utjecati na transformaciju virusa?

PROF. GISSMANN: Jedan od dokazanih rizičnih čimbenika je pušenje, koje uz prisustvo HPV infekcije dvostruko povećava rizik razvoja raka materničnoga vrata. Sama infekcija HPV-om je međutim mnogo značajniji, dosad najznačajniji poznati rizični čimbenik za nastanak raka materničnoga vrata.

MEDIX: Koliko u prosjeku traje infekcija HPV-om u slučaju da ne dođe do upisivanja u genom stanice?

PROF. GISSMANN: Nekoliko mjeseci. Mlade žene u dobi 20-25 godina često imaju višekratne epizode infekcije virusom, koje obično ne traju dulje od šest mjeseci. Za razliku od načina na koji djeluje cjepivo, imunološki sustav

žene nije toliko aktivan i učinkovit u eliminaciji virusa, pa može doći do reinfekcije istim tipom virusa.

Papiloma virusi su prilagođeni na mukoza epitela i djeluju lokalno imunosupresivno jer je kronična infekcija način njihovog preživljavanja. U slučaju cijepljenja, dolazi do sistemske imunizacije na koju virus nije evolucijski prilagođen te posljedne eliminacije virusa.

MEDIX: Koliko je prošlo od primjene prvog cjepiva protiv HPV-a?

PROF. GISSMANN: Cjepivo se pojavilo 2006. godine, a već je 2007. u Australiji započeto sistematizirano procjepljivanje djevojaka. U ovih šest-sedam godina praćenja iznimno smo zadovoljni učinkovitošću cjepiva, a jedan od nedavno objavljenih radova australskih autora govori o drastičnom smanjenju incidencije kondiloma. U djevojaka koje su cijepjene incidencija kondiloma s 90 smanjila se na svega 10%.

MEDIX: Kako se provođenje cijepljenja odrazilo na incidenciju premalignih lezija materničnoga vrata?

PROF. GISSMANN: Počinju se pojavljivati i ti rezultati, koji također ukazuju na značajan pad u incidenciji, iako je po prirodi bolesti za nastanak tih lezija potrebno dulje nego za razvoj kondiloma. Za nastanak cervikalne intraepitelijalne neoplazije obično je potrebna godina do dvije.

MEDIX: Koja je ključna razlika u metodama detekcije HPV virusa?

PROF. GISSMANN: Postoje različiti dostupni testovi, ali najčešće standardizirani i jedini licencirani je *Hybrid capture II*, koji je donekle staromodan jer ne može diferencirati tipove virusa. Smatram da je važno u dijagnostici odrediti i tip HPV virusa jer u cijeloj skupini HPV virusa visokog rizika

kao što su 16, 18, 31, 45 i drugi najveći rizik za razvoj raka materničnoga vrata nakon deset godina od infekcije nose upravo prva dva tipa virusa. Ako se u *cross-sectional* studijama analiziraju pacijentice s rakom materničnoga vrata, one s HPV tipovima 16 i 18 kao uzročnicima karcinoma su u prosjeku pet do šest godina mlađe nego u slučaju drugih virusa iz skupine visokog rizika, što samo ukazuje na agresivnost ta dva tipa virusa.

Uskoro će, međutim, biti odobren i moderniji test kojim će se moći točno diferencirati ne samo skupina, već i nekoliko najznačajnijih tipova virusa iz skupine visokog rizika.

MEDIX: Postoje li studije o prevalenciji pojedinih tipova virusa iz skupine visokog rizika u pojedinim zemljopisnim područjima?

PROF. GISSMANN: Postoje. Važno je međutim da se distribucija pojedinih genotipova virusa može razlikovati, ali pratimo li pojavnost CIN-a III i raka materničnoga vrata, jasno je da se u tih žena najčešće radi o infekciji HPV-om tipa 16.

MEDIX: U kojoj bi dobi trebalo cijepiti djevojčice ili dječake i postoji li prema sadašnjim spoznajama potreba za revakvacijom?

PROF. GISSMANN: Cjepivo bi trebalo primijeniti prije početka seksualne aktivnosti, što je u većini zemalja između 12. i 15. godine. Prijenos virusa na neki drugi način (osim spolnim putem) zanemariv je. Dosta se raspravljalo o početku cijepjenja u još mlađoj dobi te se ispostavilo da se, s obzirom na jači imunološki sustav, u mlađoj dobi stvara više antitijela, dok je istovremeno profil perzistiranja protutijela vrlo sličan, pa bi i cijepljenjem u dobi od devet godina djevojke bile više nego primjereno zaštićene u dobi stupanja u spolne odnose. Smatram da bi to bi vrlo učinkovito jer bi se cijepljenjem djevojčica u pedijatrijskoj skrbi sigurno povećala procijepljenost i time smanjio rezervoar infekcije u populaciji. Za sada nema podataka koji bi ukazivali na potrebu revakvacije, ali vrijeme će pokazati.

MEDIX: Koje su dosad poznate nuspojave cjepiva?



Prof. Gissmann smatra da bi se cijepljenjem djevojčica u mlađoj dobi (8–9 godina) postigla veća procijepljenost populacije, uz jednako sigurnu i učinkovitu zaštitu od infekcije tipovima HPV-a pokrivenim cjepivom

PROF. GISSMANN: Moguće nuspojave su slične kao kod svakog drugog cjepiva; najčešće uključuju otok i bol na mjestu uboda, glavobolju i slične blaže nuspojave.

MEDIX: Bi li cijepljene djevojke trebale biti uključene u standardni probir citološkog probira raka materničnoga vrata?

PROF. GISSMANN: Djevojke svakako moraju ići na redovite ginekološke preglede i obavljati citološke kontrole, ali o njihovoj se učestalosti još raspravlja. U Njemačkoj još uvijek postoji preporuka godišnje kontrole Papa testa, što je zapravo prečesto i vjerujem da će se uskoro promijeniti. U Nizozemskoj se citološki probir provodi svakih pet do šest godina, a incidencija raka materničnoga vrata je primjerice niža nego u Njemačkoj. Naravno, da bi cijepljenje utjecalo na promjenu preporuka za probir, procijepljenost bi trebala biti barem 80–90%, kao u Australiji. I onda će postojati rizik infekcije ostalim tipovima HPV-a koji nisu pokriveni cjepivom, ali oni su znatno manje agresivni od tipova 16 i 18.

MEDIX: Koji su daljnji ciljevi u istraživanju HPV-a?

PROF. GISSMANN: Daljnja istraživanja trebaju odgovoriti na pitanje učinkovitosti primjene cjepiva kod muškaraca i idealnoj dobi primjene cjepiva kod djevojčica s obzirom na učinkovitost zaštite u kasnijoj dobi.

Još jedno važno pitanje je broj

dovoljnih doza cjepiva s obzirom da se u posljednje vrijeme javila pretpostavka da bi i dvije doze cjepiva mogle pružiti odgovarajuću zaštitu. Problem je što i uz današnje spoznaje o tri potrebne doze većina djevojaka primi samo dvije, pa bi takav omjer vjerojatno proporcionalno pratio i spoznaju o dvije doze cjepiva.

MEDIX: Jedan od projekata vašeg laboratorija je i stvaranje tzv. terapijskog cjepiva. Na koji bi način ono trebalo djelovati?

PROF. GISSMANN: Jedan od važnih projekata na kojem radimo uključuje pronalazak cjepiva s terapijskim učinkom, koje bi djelovalo kod već zaraženih osoba. Ciljni antigeni na koje bi cjepivo trebalo djelovati su virusni onkoproteini E6 i E7, izraženi u svakoj tumorskoj stanici. Eksperimenti na laboratorijskim životinjama pokazali su da indukcija citotoksičnih T-stanica usmjerenih protiv tih virusnih proteina iskazuje inhibitorni učinak na rast HPV pozitivnih tumorskih stanica. Naš je cilj razviti optimalnu metodu za indukciju imunološkog odgovora protiv ranih proteina (engl. *early-E* proteins) HPV-a 16, koji je prototip za papiloma viruse s visokim onkogenim potencijalom.

Da korištenje onkogenog HPV 16 E7 kao DNA cjepiva ne bi samo po sebi potaknulo nastanak tumora, promijenili smo raspored sekvenci E7 gena kako bismo poništili njegovu transformirajuću aktivnost, ali istovremeno zadržali svojstvo poticanja imunološkog odgovora T-stanica na E7 protein. Nadamo se da će druga generacija cjepiva s izmijenjenim sekvencama E6 u E7 gena u skoroj budućnosti ući u klinička istraživanja.

MEDIX: Želite li još nešto napomenuti?

PROF. GISSMANN: U posljednje vrijeme uočeno da su neki karcinomi usne šupljine te glave i vrata također u određenom broju slučajeva (30–40%) uzrokovani HPV virusima. Kada govorimo o cijepljenju muškaraca protiv HPV-a, vjerujemo da bi se i na tom području mogla postići primjerena zaštita, ali to je trenutno teško dokazati jer je prosječna dob nastanka tih karcinoma 40–50 godina.