

## GINEKOLOGIJA

## IV. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim sudjelovanjem

U povodu obilježavanja Europskog tjedna borbe protiv raka vrata maternice, u organizaciji Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Gradskog ureda za zdravstvo Grada Zagreba, Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a, Hrvatskog društva za ginekološku endoskopiju i Hrvatske lige protiv raka, u Zagrebu je 27. i 28. siječnja 2017. godine održan 4. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim sudjelovanjem. Simpozij su pokroviteljstvom podržali Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske i Europsko društvo ginekoloških onkologa (engl. *European Society of Gynaecological Oncology* – ESGO).

U Hrvatskoj se od 2012. godine provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice, a od prošle godine cjepivo protiv infekcije humanim papiloma virusom (HPV) uvršteno je u kalendar cijepljenja za djevojčice i dječake osmih razreda. Unatoč tome, odaziv žena u sklopu Nacionalnog programa, te u još većoj mjeri odaziv na cijepljenje protiv HPV-a nije zadovoljavajući. Zbog toga je jedna od glavnih tema simpozija bila posvećena načinima poboljšanja primarne i sekundarne onkološke zaštite žena u prevenciji raka vrata maternice.

Program simpozija bio je podijeljen na pet tematskih cjelina: a) epidemiologija, b) primarna i c) sekundarna prevencija, te načini liječenja bolesnica s d) preinvazivnim lezijama vrata maternice i e) bolesnica s početnim invazivnim promjenama vrata maternice.

### Epidemiologija

Prof. dr. sc. Damir Eljuga (Klinika za ginekologiju i porodništvo KBC-a

Veliki prošlogodišnji uspjeh hrvatskog zdravstva – uvrštenje cjepiva protiv infekcije humanim papiloma virusom (HPV) u kalendar cijepljenja za djevojčice i dječake osmih razreda, nažalost, nije postiglo očekivani rezultat. Odaziv na cijepljenje protiv dokazanog uzročnika raka vrata maternice i dalje je vrlo slab. Nešto je bolji, ali još uvijek ni približno zadovoljavajući, odaziv žena na citološki probir u sklopu sekundarne prevencije kroz Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice, koji se u Hrvatskoj provodi od 2012. godine. S ciljem poboljšanja primarne i sekundarne prevencije, u Zagrebu je 27. i 28. siječnja 2017. godine, u povodu obilježavanja Europskog tjedna borbe protiv raka vrata maternice, organiziran 4. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim sudjelovanjem, na kojem su, uz prikaz pojavnosti i prevencije bolesti u Hrvatskoj i zemljama regije, prikazani suvremeni postupci liječenja bolesnica s preinvazivnim lezijama vrata maternice i s početnim invazivnim promjenama vrata maternice.

„Sestre milosrdnice“, Zagreb) u predavanju „Je li na vidiku značajniji pad mortaliteta od raka vrata maternice u Hrvatskoj?“ istaknuo je da unatoč razmjerno jednostavnoj, jeftinoj i pouzdanoj dijagnostici ovoga raka te suvremenim spoznajama o načinu njegova nastanka i razmjerno sporom rastu i širenju, još uvijek ne možemo biti zadovoljni dosegnutom razinom znanja, posebice u mladih ljudi, o načinima prevencije i mogućnostima ranog otkrivanja.

Hrvatska liga protiv raka, koja ove godine obilježava 50 godina od svog osnutka, pokrenula je prije devet godina uoči Europskog tjedna borbe protiv raka vrata maternice (treća subota u siječnju) javnozdravstvenu kampanju *Dan mimoza* s ciljem edukacije pučanstva, ponajprije adolescenata o načinima zaštite od HPV-a, a time i raka vrata maternice, a 2011. godine Hrvatski sabor je taj dan proglasio Nacionalnim danom borbe protiv raka vrata maternice. Spomenuta javnozdravstvena kampanja značajan je doprinos u senzibiliziranju javnosti o potrebi odlaska žena na ginekološke preglede s Papatestom.

U predavanju „Epidemiologija raka vrata maternice“ dr. sc. Mario Šekerija (Hrvatski zavod za javno



Prof. dr. sc. Damir Eljuga, predsjednik simpozija, pročelnik Zavoda za ginekološku kirurgiju i onkologiju Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ i predsjednik Hrvatske lige protiv raka, ukazao je na značaj ranog otkrivanja raka vrata maternice

zdravstvo) naglasio je da je prema posljednjoj procjeni Međunarodne agencije za istraživanje raka u Europi 2012. godine zabilježeno više od 58 000 novih slučajeva raka vrata maternice, odnosno 3,6% od ukupnog broja novih slučajeva malignih bolesti kod žena. Od ukupno 40 europskih zemalja Hrvatska se nalazi na 21. mjestu po incidenciji raka vrata maternice, i na nešto višem, 19. mjestu po mortalitetu.

### Primarna prevencija

Prof. dr. sc. Mirna Šitum (Gradski ured za zdravstvo Grada Zagreba) govorila je o primjeru dobre prakse



Prof. dr. sc. Ante Čorušić, predsjednik Nacionalnog odbora Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za promicanje prevencije raka vrata maternice, zaželio je sudionicima simpozija uspješan rad



Prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, predstojnik Klinike za ženke bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, pozdravio je sudionike simpozija u ime Klinike i u ime ravnatelja KBC-a „Sestre milosrdnice“ doc. dr. sc. Maria Zovaka



Prim. dr. sc. Dražan Butorac, tajnik 4. simpozija o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice i predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a, pozdravio je sudionike u ime Organizacijskog odbora simpozija

u provedbi programa prevencije HPV infekcije u gradu Zagrebu. Spolno prenosive infekcije (SPI) jedan su od vodećih uzroka akutnih bolesti, kroničnog oštećenja zdravlja i smrtnosti, s mogućim teškim medicinskim i psihološkim posljedicama za milijune žena, muškaraca i dojenčadi. Oskudni simptomi ili njihov posvemašnji izostanak olakšavaju širenje u populaciji.

Zbog toga je u razdoblju od 2007. do danas pokrenuto niz javnozdravstvenih programa i projekata u suradnji sa zdravstvenim ustanovama i udrugama. Do uvođenja nacionalnog programa cijepljenja, Grad Zagreb je podržavao devet godina edukaciju i cijepljenje učenicima osmih razreda protiv HPV-a, osiguravajući financijska sredstva za cjepivo, te provedbu kroz Službu za školsku i adolescentnu medicinu. Nažalost, zbog negativnog medijskog utjecaja i netočnih informacija u javnosti, kao i zbog općeg nepovjerenja roditelja, odaziv je bio ispod očekivanja, tek 10 do 16%.

Više o postojećim cjepivima za HPV govorio je dr. sc. Bernard Kaić (Hrvatski zavod za javno zdravstvo). Naglasio je da su dvovalentno i četverovalentno cjepivo indicirani za sprečavanje trajne infekcije, premalignih i malignih displazija te raka vrata maternice, vulve, vagine i anusa, a četverovalentno i devetvalentno cjepivo uz indikaciju koja je priznata za dvovalentno cjepivo dodatno su indicirana za sprečavanje anogenitalnih bradavica.

Karcinom vrata maternice najčešći je karcinom kojega uzrokuje



Doc. dr. sc. Krunoslav Capak, ravnatelj HZJZ-a, uputio je pozdrave sudionicima simpozija

HPV i glavni razlog zašto je pokrenut razvoj cjepiva protiv HPV-a. Prema tome, cijepljenjem se rizik razvoja premalignih promjena, i posljedično raka vrata maternice, smanjuje u onoj mjeri u kojoj su genotipovi 16 i 18 zastupljeni u razvoju bolesti. Iako je stupanj zaštite od genotipova sadržanih u cjepivu visok (preko 90%), zaštita nije 100%tna i dodatno postoji određeni rizik od razvoja neoplazija uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu, a to znači da niti jedno cjepivo ne eliminira u potpunosti rizik od razvoja raka vrata maternice. Stoga je nužno prilikom cijepljenja djevojku/ženu informirati da iako joj je rizik razvoja bolesti značajno smanjen cijepljenjem, postoji i dalje potreba za *screening* pregledima.

Teoretski, kad bi se sve djevojke cijepile protiv HPV-a dvovalentnim ili četverovalentnim cjepivom, mogla bi se incidencija raka vrata maternice smanjiti za 70%, a kad bi se cijepile devetvalentnim cjepivom, incidencija bi se mogla smanjiti za 80-90%, zaključio je Kaić.



Prof. dr. sc. Mirna Šitum, pročelnica Gradskog ureda za zdravstvo Grada Zagreba naglasila je iskustva grada Zagreba u provođenju programa prevencije HPV infekcije

Ivana Pavić Šimetin, dr. med. (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) u predavanju „Organizacija cijepljenja protiv HPV-a na nacionalnoj razini“ ukazala je da je sloganom „Cijepljenjem protiv raka, cijepljenjem protiv HPV-a“ naglašena važnost raka u odnosu na potencijalno osjetljivu temu spolnosti. Pojedine aktivnosti potaknule su kratkotrajne antivakcacijske reakcije. Evaluacija predavanja za roditelje (anonimna anketa za roditelje neposredno nakon predavanja, proljeće 2016. godine) pokazala je da je 85% roditelja prije predavanja znalo da HPV može uzrokovati rak kod žene, a samo 44% da može uzrokovati rak kod muškarca, 83% je znalo da postoji cjepivo protiv HPV-a, 49% ih je smatralo da se njihovo dijete treba cijepiti protiv HPV-a, cijepljenje muškog djeteta drugim roditeljima preporučilo bi 48%, a ženskog djeteta 58% roditelja. Kako do zaraze može doći ne samo spolnim putem zna 61% osoba, da se zaraze samo osobe rizičnog spolnog ponašanja smatra 19% roditelja, 40% ne misli



## Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice

### OBAVIJEST

Poštovane kolegice i kolege,

U tijeku je reorganizacija Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Povjerenstvo za koordinaciju provedbe ovog programa trenutno radi na pripremi svih potrebnih logističkih elemenata prije pokretanja novog ciklusa provedbe.

U travnju 2016. započela je provedba Twinning projekta „Unaprjeđenje kvalitete provedbe Nacionalnih programa ranog otkrivanja raka - CRO SCREENING” koji je financiran kroz program prijelaznog instrumenta EU-IPA za Hrvatsku.

Preporuke stručnjaka iz Litve, Slovenije i Hrvatske koji su bili aktivno uključeni u provedbu projekta su:

1. Uspostaviti pravni okvir koji uključuje indikatore kvalitete i sustav osiguranja kvalitete / kontrole.
2. Akreditacija laboratorija i jedinica za programe probira na temelju utvrđenih kriterija kvalitete.
3. Uvođenje prijelaznog razdoblja i ciljano ulaganje (oprema, ljudski resursi, IT) za postizanje standarda kvalitete.
4. Izbor (mandat) direktora programa i institucije odgovorne za upravljanje, uključujući sve alate upravljanja:
  - ljudske resurse (za IT podršku, zdravstvenu analitiku, PR i promociju, kontrolu kvalitete, koordinaciju)
  - informacije (temeljene na IT sustavu, analitika)
  - financiranje (sudjelovanje u plaćanju računa i donošenju odluka)
  - ugovaranje jedinica za probir (na temelju rezultata akreditacije)
  - standardizaciju (izrada SOP-a i smjernica).
5. Prilagodba IT sustava i objekata u sustavu zdravstva.

Oportunistički probir se nastavlja te se pozivaju ginekolozi primarne zdravstvene zaštite da pozivaju svoje pacijentice da jednom u tri godine obave Papa test.

**Probir nudi sigurnu zaštitu, ako se žena svake tri godine odazove na Papa test.**

Više informacija na web stranici [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)





Uzvanici s desna na lijevo: prim. dr. sc. Dražan Butorac, prof. dr. sc. Miroslav Kopjar, dr. Ivana Pavić Šimetin, prof. dr. sc. Emina Iljazović, prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, prof. dr. sc. Iztok Takač, prof. dr. sc. Goran Grubišić, prof. dr. sc. Goran Dimitrov, doc. dr. sc. Aljoša Mandić, dr. Nikola Kraljik, dr. Ivana Portolan Pajić



Uzvanici i sudionici skupa na jutarnjoj sjednici – slijeva nadesno: dr. Ivana Portolan, dr. Nikola Kraljik, doc. dr. sc. Aljoša Mandić, prof. dr. sc. Goran Dimitrov, prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, prof. dr. sc. Goran Grubišić, prof. dr. sc. Iztok Takač

da je cjepivo sigurno. Čak se 10% predavača nije ugodno osjećalo na predavanju. U Sisačko-moslavačkoj, Međimurskoj i Krapinsko-zagorskoj županiji najviše roditelja je obuhvaćeno ovim predavanjima i u tim županijama je najviše učenika cijepljeno. Ivana Pavić Šimetin zaključuje da je pravo na dobrovoljno i besplatno cijepljenje protiv HPV-a osigurano u potpunosti samo onima koji su upoznati s tom mogućnosti. Informiranje roditelja i učenika je zahtjevno, moguće su negativne reakcije i otpor, a uspjeh u smislu odaziva na cijepljenje nije velik, no ipak je moguć u dobro usmjerenim i planiranim aktivnostima.

Prim. dr. Marina Kuzman (Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb) podsjetila je na činjenicu da je infekcija HPV-om najproširenija virusna spolno prenosiva infekcija i nije povezana samo s rizičnim spolnim ponašanjem. Dostupna cjepiva su visoko učinkovita protiv cijepnih tipova virusa, a prati se i evaluira sigurnost i učinkovitost te nema dokaza za bilo kakve ozbiljne posljedice i komplikacije cijepljenja.

O ulozi muškaraca u programu HPV vakcinacije u svom je predavanju govorio prof. dr. sc. Mihael Skerlev (Klinika za dermatovenerologiju KBC-a Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu). On je naglasio je da su HPV genitalne infekcije sve više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu najvišu učestalost unutar skupine virusnih spolno prenosivih infekcija (engl. *sexually transmitted infections*, STIs), sklo-

nost recidivima, dugotrajno liječenje i povezanost s pojavom širokog spektra zloćudnih bolesti. Izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta. No svakako treba istaći da još uvijek ne postoji specifično protivirusno liječenje HPV genitalnih infekcija, recidivi su česti (30-70%), a raznovrsni terapijski pristupi ponekad vrlo neugodni za bolesnika i zahtjevni za liječnika. Stoga je primarni cilj cijepljenja zaštititi djecu i adolescente oba spola prije prvog mogućeg kontakta s HPV-om. Nikako ne bi trebala postojati cjepiva usmjerena samo na jedan spol, stoga su i muškarci ravnopravni subjekti u programu HPV vakcinacije, ističe prof. Skerlev.

Koliko je cijepljenje bitno i za prevenciju karcinoma stidnice, istaknuo je doc. dr. sc. Joško Zekan (Klinika za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb). Osobitost intraepitelnih lezija stidnice je da imaju veći udio i kraće vrijeme progresije u odnosu na istovrsne promjene vrata maternice. Prevalencija genotipova 6/11/16/18 u intraepitelnim novotvorinama visokog stupnja je 77% u proporcijском modelu. Budući da se veći dio malignih promjena stidnice u mlađih žena povezuje s kroničnom HPV infekcijom, dosadašnje studije ukazuju da profilaktičko cjepivo može značajno reducirati prevalenciju genotipova HPV-a sadržanih u četverovalentnom cjepivu, značajno smanjiti citološke abnormalnosti visokog stupnja i stopu histološki potvrđenih novotvorina.

### Sekundarna prevencija

Jedan od vrlo uspješnih programa prevencije raka vrata maternice je onaj koji se od 2003. godine provodi u Sloveniji, a o detaljima programa govorila je dr. sc. Maja Primic Žakelj (Institut za onkologiju, Ljubljana). Usprkos ekstenzivnom oportunističkom probiru pojavnost RVM-a u Sloveniji je bila u porastu od 1990. godine s vrhom pojavnosti 1997. godine (23,1/100.000, 241 novih bolesnica).

Godine 2003. uveden je organizirani program probira, a sva izvješća o citološkim nalazima prikupljena u elektroničkoj formi unesena su u centralni informacijski sustav ZORA koji je smješten u Epidemiološkom registru za rak pri Institutu za onkologiju u Ljubljani. Registar je, također, povezan i s registrom popisa stanovništva. Prikuplja rezultate svih citoloških nalaza, zatim testova HPV probira i patohistoloških nalaza diljem Slovenije. Od uvođenja programa 2003. godine pa do kraja 2015. godine pojavnost je pala za 45% (od 211 na 116 novo otkrivenih bolesnica). Sljedeći korak će biti u povezivanju svih čimbenika uključenih u probir, dijagnoze i liječenja u jedinstvenu informatičku mrežu te postupno uvođenje primarnog probira na HPV.

Neophodan korak u provođenju sekundarne prevencije RVM-a su jasne i detaljne smjernice za liječenje premalignih promjena, a o slovenskima je u svom predavanju govorio prof. dr. sc. Iztok Takač (Klinika za ginekologiju i perinatologiju UKC-a Maribor).



Dr. Dinka Nakić u ime organizatora pozdravlja skup i naglašava kako unaprijediti i poboljšati provođenje postojećih nacionalnih programa ranog otkrivanja raka u skladu s EU smjericama. Supredsjedateljica je mr. sc. dr. Renata Obrad Sabljak



S lijeva na desno: dr. Ivana Pavić Šimetin, prof. dr. sc. Herman Haller, prof. dr. sc. Deni Karelović i prof. dr. sc. Damir Eljuga pozorno slušaju izlaganja s popodneve sjednice simpozija

Kako bi se poboljšali rezultati Nacionalnog programa u Hrvatskoj, pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo je 2016. godine započet projekt pod nazivom "Unapređenje kvalitete provedbe nacionalnih programa ranog otkrivanja raka", o kojem je govorila Dinka Nakić, dr. med. Cilj je projekta unaprijediti i poboljšati provođenje postojećih nacionalnih programa ranog otkrivanja raka u skladu s EU smjericama. Ključni problemi u provedbi programa su nedostatan informatički sustav bez kojeg je nemoguće pratiti provedbu programa i evaluirati program. Kontinuirano su prisutni problemi s bazama ciljne populacije jer nije riješeno pitanje točnosti adresa i podataka koji su važni prilikom pozivanja. Daljnji problemi uočeni u organizaciji i provedbi programa su nedostatni ljudski resursi, kao i pitanje opremljenosti pojedinih radilišta, nepostojeća zakonska regulativa te izostanak detaljnog postupnika provedbe i standarda operativnih postupaka.

Nikola Kraljik, dr. med., istaknuo je dobru umreženost i kvalitetnu komunikaciju ginekoloških timova i citologa u Osječko-baranjskoj županiji, no i nedostatke sadašnjeg informatičkog rješenja koje nije u mogućnosti povezati citološki nalaz s podacima pacijenta, što je osobito važno zbog praćenja i vrednovanja programa (kroz niz registara).

O praktičnim aspektima provođenja Nacionalnog programa govorila je mr. sc. Renata Obrad Sabljak, dr. med. (DZ Zagreb-Zapad). Istaknula je da u zdravstvenoj

zaštiti Republike Hrvatske danas postoji 278 ginekoloških timova (148 koncesionara, 81 domski ginekolog i 49 timova bez nositelja), što ukazuje da ih nedostaje otprilike jedna trećina. Oni brinu o zdravlju oko dva milijuna žena od 12. godine života. Minimalni broj žena po timu je 4000, standardni broj je 6000, a maksimalni 9000. Odaziv žena na probir raka vrata maternice u završenom trogodišnjem ciklusu bio je slab, a razlozi su nedovoljna informiranost o značaju prevencije, manjkav registar adresa, oportunistički dolazak i nedonošenje „kupovnica“, bojazan da neće moći obavljati Papa-test prema vlastitoj volji (jednom godišnje), nedostatak vremena. Rezultati programa izostali su prije svega zbog neadekvatne informatičke podrške.

Dr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetić (Zavod za kliničku citologiju KBC-a Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci) naglasila je da su u svrhu provođenja vanjske procjene kvalitete rada ginekoloških citoloških laboratorija u Hrvatskoj tijekom 2016. godine prikupljeni podaci za 30 laboratorija u sustavu javnog zdravstva. Uočen je neravnomjeran geografski raspored citoloških laboratorija, a time i stručnog kadra, znatne varijacije u opterećenju Papa-testovima prema broju zaposlenih, varijacije u kriterijima ocjene primjerenosti uzoraka te varijacije u interpretaciji nalaza. Također su, u dijelu laboratorija, uočeni i značajni tehnički nedostaci u pripremi i obradi uzoraka.

Uključivanje HPV testiranja i biomarkera poput dvojnog bojenja

p16/Ki-67 u citološki probir također može povećati osjetljivost Papa-testa. Papa-test i HPV test dvije su komplementarne metode probira. Poznato je da Papa-test ima nižu osjetljivost, ali višu specifičnost u otkrivanju lezija visokog stupnja i RVM-a u usporedbi s HPV testom. HPV test u nekim zemljama istiskuje Papa-test kao primarni test probira. Međutim, treba biti oprezan, jer je u nekolicini nezavisnih studija registrirano 10-15% HPV negativnih invazivnih karcinoma vrata maternice. Primjena biomarkera p16/Ki-67 omogućava u prvom redu bolje trijažiranje blažih citoloških nalaza, a u slučaju pozitivnog dvojnog bojenja znatno raste rizik za pojavu lezija visokog stupnja. Takve pacijentice kandidatkinje su za neodgodivu kolposkopsku i histološku obradu.

Prof. dr. sc. Jasminka Vraneš (Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“) naglasila je da je perzistentna HPV infekcija neophodni uzročnik karcinoma vrata maternice, što je dovelo do promjena u strategijama prevencije i rane detekcije ovog karcinoma. Primarna prevencija upotrebom cjepiva koje sprečava HPV16 i HPV18 infekciju provodi se u više od 60 zemalja svijeta, uključujući i Hrvatsku. Sekundarna prevencija karcinoma vrata maternice znatno je poboljšana uvođenjem HPV testa, bilo kao jedine metode primarnog probira ili u kombinaciji s Papa-testom.

Prof. dr. Sc. Emina Iljazović (Zavod za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli) upozorila je da i dalje postoji nedovoljno razjašnjena kontroverza o značenju zahvaćenosti rubova u konusima dobivenima zbog AIS-a (*adenocarcinoma in situ*).

Histološka potvrda adenokarcinoma jedini je znakoviti čimbenik koji utječe na ishode svih preživljavanja, ali dijagnoza, procjena i liječenje cervikalnih žljezdanih lezija predstavljaju izazov za citologa, patologa i kliničara zbog toga što je bolest rijetka, ne daje karakteristične kolposkopske slike i obično je endocervikalna lokacija nedostupna pri nekim bioptičkim pristupima. Razvitkom strategije brižljive citološke



analize nakupina hiperkromatskih stanica, održavanjem striktnih kriterija za dijagnozu lezije kao istinske žljezdane i spoznavajući dijagnostičke i morfološke značajke endocervikalnog karcinoma *in situ* i njemu sličnih može općenito poboljšati dijagnozu cervikalnog adenokarcinoma i žljezdanih lezija.

Prof. dr. sc. Marina Kos (Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Klinički zavod za patologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice“) govorila je o imunohistokemijskoj analitičkoj metodi u dijagnostici raka vrata maternice čiji se princip zasniva na činjenici da sve ljudske stanice (normalne ili mutirane) sadrže određene sastavnice – antigene, smještene na membrani stanica, u citoplazmi ili jezgri. Visokorizični HPV stvara vlastiti protein E7 koji funkcionalno inaktivira pRb pa dolazi do pretjerane ekspresije p16, što se može otkriti imunohistokemijski.

Pretjerana ekspresija p16 ne otkriva se u normalnim stanicama cervikalnog epitela, a stupanj ekspresije povezan je sa stupnjem skvamozne intraepitelne lezije (SIL). Zbog toga *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) preporučuje imunohistokemijsku analizu na p16 u slučajevima potrebe razlikovanja skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja HSIL (engl. *High-grade squamous intraepithelial lesion*) promjene od benignih stanja koja ih morfološki oponašaju (nezrela pločasta ili tranziciocelularna metaplazija, atrofija, reparatorne promjene, tangencijalni prerez malog uzorka), a smatra se surogatnim markerom za HSIL promjene povezane s visokorizičnim HPV-om.

Ki-67 je nuklearni protein potreban za staničnu proliferaciju, izražen u ranoj G1 fazi, a doseže vrhunac ekspresije u S i M fazi ciklusa. Njegov je najveći značaj u razlikovanju HSIL-a i benignih promjena koje ih morfološki oponašaju i pri tumačenju kauteriziranih resekcijskih rubova. Profesorica Kos zaključuje da prema preporukama Projekta o terminologiji donjeg genitalnog trakta (engl. *Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Project*), nasta-

log u suradnji s *College of American Pathologists* i ASCCP analizu na Ki-67 ne treba rutinski dodavati analizi na p16, ali može pomoći kad se na osnovi reakcije na p16 ne može zaključiti o stupnju promjene. Analiza na p16 i Ki-67 može pomoći i pri razlikovanju *adenokarcinoma in situ* i dobroćudnih promjena slične morfologije (tuboendometrioidna metaplazija, endometriozna).

Dr. sc. Marija Grdić Rajković (Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu), naglasila je da su u bolesnica s premalignim promjenama vrata maternice prisutne povećana lipidna peroksidacija te promjene u antioksidacijskom sustavu, što upućuje na važnost oksidacijskoga stresa već u ranoj fazi karcinogeneze.

Ivan Brlečić, dr. med. (Klinika za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, Zagreb), u svom je predavanju istaknuo da se veliki broj žena u postmenopauzi liječniku javlja zbog promijenjenih anatomskih odnosa spolnih organa koji rezultiraju problemima inkontinencije. Iako postupnik Međunarodne federacije ginekologa i opstetričara (franc. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO) jasno određuje načine liječenja malignih promjena, gdje god je to moguće ginekologurolog na strani je poštenijeg zahvata s ciljem očuvanja fibromuskularnog potpornog sustava i statike dna zdjelice.

Dr. sc. Damir Hodžić (Klinika za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur) upozorio je da kod pacijentica s multiorganskom transplantacijom svaku sumnju na premalignu ili malignu leziju treba riješiti prijeoperacijski.

Doc. dr. sc. Tomislav Župić (Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb), podsjetio je na kolposkopske slike koje govore u prilog mikroinvazivnom raku vrata maternice. To su atipične krvne žile – žarišna abnormalna kolposkopska slika krvnih žila nepravilnog izgleda uz potpuno ili višekратно prekidanje tijekom dodatni

znaci, koji ukazuju na invaziju (krhke krvne žile, neujednačena površina, egzofitične promjene, nekroza, ulceracija (nekrotična) te tumor/golim okom vidljiva neoplazma). Uzevši u obzir dob, paritet, rezultat citološkog i kolposkopskog nalaza, donijet će se odluka za daljnji dijagnostički postupak.

Prof. dr. sc. Deni Karelović (Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split) u izlaganju „Novosti u kolposkopskoj tehnologiji“ naglasio je kako niska osjetljivost kolposkopije uvjetuje veći broj biopsija, a značajan broj HSIL-a se ne prepoznaje. To je potvrđeno ALTS studijom gdje je samo polovina finalno detektiranih CIN 3 lezija prepoznata kolposkopom. Histologija predstavlja zlatni standard za detektiranje HSIL-a pa se kolposkopske impresije potvrđuju biopsijom. Ipak, biopsije najčešće predstavljaju bolan zahvat, a uz to rezultat treba čekati. Zbog sve većeg značaja i korištenja kolposkopije i njenih nedostataka, danas se pokušavaju uvesti pomoćne tehnologije u kolposkopiranje kako bi se povećala efikasnost te metode. Do sada je u tome jedino sa sigurnošću uspio DySIS (engl. *Dynamic Spectral Imaging system*), jer značajno podiže osjetljivost osobito kada se koristi u kombinaciji s kolposkopijom.

#### Liječenje preinvazivnih promjena vrata maternice

Prof. dr. sc. Goran Dimitrov (Sveučilišna klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta „Sv. Ćiril i Metod“, Skoplje), u izlaganju „Primjena CO<sub>2</sub> lasera u kirurškom liječenju cervikalne intraepitelne neoplazije – 15 godina iskustva“ govorio je o Cochrane sustavnom pregledu randomiziranih kontroliranih ispitivanja u žena s CIN-om (podatak za 2013.) koji ukazuje da ne postoji jasna i nadmoćna kirurška tehnika za liječenje cervikalnih intraepitelne lezija, uzimajući u obzir pogreške kod liječenja i operacijski morbiditet, no ističe ulogu CO<sub>2</sub> laserskog liječenja ne samo u liječenju CIN-a, nego i vulvarnih, te posebno vaginalnih displazija.

O dvadesetogodišnjem iskustvu u liječenju preinvazivnih promjena

raka vrata maternice primjenom LLETZ-a govorio je dr. sc. Neven Tučkar (Klinika za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“). Široka elektrokirurška resekcija transformacijske zone (engl. *large loop excision of transformation zone*, LLETZ) minimalno je invazivna metoda uklanjanja displastičnih promjena vrata maternice. U mnogim medicinskim centrima zbog prednosti koje ima LLETZ tehnika, (jednostavnosti primjene te pošteditosti zahvata) ona u primjeni sve više potiskuje konizaciju hladnim nožem. Za sam zahvat mogu se koristiti različiti oblici i veličine omči, ovisno o obliku i veličini lezije, što omogućuje minimalnu invazivnost, a opet zadovoljavajuću efikasnost u odstranjenju cijelog opsega promjene, s manjom učestalošću prekomjernog tretmana („*overtreatment*“). Kako je prosječno dobiveni volumen konusa LLETZ zahvatom manji u odnosu na onaj dobiven konizacijom hladnim nožem, utjecaj zahvata na fertilitet žene povoljniji je u odnosu na klasičnu konizaciju. Najčešće spominjani nedostatak ove tehnike u odnosu na konizaciju hladnim nožem je termičko oštećenje rubova preparata, koje ponekad može otežati adekvatnu patohistološku analizu dobivenog uzorka, a s većim iskustvom operatera može se izbjeći.

Predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Hrvatskog liječničkog zbora, prim. dr. sc. Dražan Butorac (Klinika za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, Zagreb), u izlaganju o kontroverzama LLETZ-a ukazao na prednosti i moguće komplikacije LLETZ zahvata. Prikazao je rezultate retrospektivne studije u liječenju premalignih i ranih malignih promjena vrata maternice od 1995. do 2016. godine korištenjem LLETZ tehnike u KBC-u „Sestre milosrdnice“, te prospektivne studije u trajanju od 2012. do 2016. s prikazom učestalosti komplikacija ovog zahvata. Od 1995. do 2016. u KBC-u „Sestre milosrdnice“ učinjene su 1407 LLETZ konizacije. U 281 bolesnice (20%) histološka dijagnoza bila je ili LSIL ili bez displastičnih promjena u histološkom preparatu.

U četverogodišnjem razdoblju od 2012. do 2016. godine učinjeno je 334 LLETZ zahvata u lokalnoj analgeziji. Četiri bolesnice su neposredno ili u toku samog zahvata zatražile, ili je prema odluci operatera, zahvat nastavljen u kratkotrajnoj intravenoznoj analgeziji. U tri bolesnice pojavilo se jako krvarenje tijekom dva sata od zahvata, a u 19 bolesnica krvarenje se javilo u razdoblju u sedam dana od operativnog zahvata. Pozitivnost rubova preparata odstranjenih dijatermijskom omčom potvrđena je kod 131 bolesnice, a od toga i 112 endocervikalnih rubova. Od 112 bolesnica s pozitivnim endocervikalnim rubom 102 su imale negativni endocervikalni kiretman. Kod dvije bolesnice koje su prethodno bile operirane LLETZ tehnikom nađen je uznapredovali RVM, pet odnosno osam godina od zahvata, uz redovite citološko-kolposkopske kontrole. Prim. dr. sc. Dražen Butorac zaključuje da se LLETZ konizacijom uspješno liječe premaligne i rane maligne promjene vrata maternice. Uspješnost ovog kirurškog zahvata ovisi o kvaliteti tehničke opremljenosti zdravstvene ustanove, uvježbanosti operatera te o medicinskim stavovima aktera prema izboru zahvata.

O specifičnostima premalignih lezija vrata maternice u trudnoći govorila je prof. dr. sc. Vesna Košec (Klinika za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“). S obzirom da najveći broj trudnoća nastupa od 18. do 35. godine, što se podudara s vremenom najveće učestalosti cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija (CIN), pokazalo se da će 0,08-5% žena u tom razdoblju iskusiti neku od ovih cervikalnih lezija. RVM je najčešće dijagnosticiran malignom tijekom trudnoće što ima nesagledivu i nedovoljno istraženu medicinsku, emocionalnu, socijalnu i psihološku dimenziju.

Istraživši učestalost CIN-a, prethodnih zahvata na vratu maternice zbog CIN-a i perinatalni ishod tih trudnica u razdoblju 2001. do 2016. u Zavodu za porodništvo Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, prof. Košec je ustanovila da je od 44

075 trudnica, koje su rodile u istraživanom razdoblju, njih 485 imalo različite stupnjeve CIN-a (267 CIN I, 166 CIN II i 52 CIN III).

Pokazalo se da u skupini trudnica koje su imale LETZ nije bilo veće učestalosti prijevremenog poroda u odnosu na opću populaciju. Trudnice s klasičnom konizacijom imale su 2,4 puta veći rizik od prijevremenog poroda u odnosu na one s LETZ-om. Kliničko iskustvo i individualni pristup neophodni su da bi se postigla ravnoteža između maksimalnog terapijskog učinka i minimalne destrukcije cerviksa u izboru operacijskih metoda, istaknula je prof. Košec.

Da je posebnu pažnju pri odabiru tehnike potrebno usmjeriti na moguće implikacije na kasniju trudnoću kao i na mogućnosti kasnijeg citološkog i kolposkopskog praćenja pacijentice, upozorila je i Sandra Radović-Radović, dr. med, iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“

Prof. dr. sc. Damir Babić (Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb), govoreći o medikolegalnim aspektima LETZ-a, dao je prikaz na ekscidiranim uzorcima ispravno i neispravno uzetog tkiva, naglašavajući posebno dubinu uzimanja ciljanog ekscizata i rizik da manja dubina ekscizije uzorka i koagulacijska nekroza na ostatnom cerviksu mogu utjecati na dobivanje ispravnog nalaza.

### Liječenje početne invazije

Prof. dr. sc. Herman Haller (Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci), u predavanju o suvremenim mogućnostima liječenja ranog oblika raka vrata maternice, u odnosu na malignome drugih ginekoloških sijela, bolest mlađih žena koja se može redovitim kontrolama i zdravstvenim odgojem prevenirati, a u slučaju pojave bolesti učinkovito liječiti.

Metode liječenja uključuju kirurgiju, radioterapiju i kemoterapiju, ovisno o stadiju bolesti i općem

stanju bolesnica. Dobna raspodjela bolesnih žena je specifična i za razliku od ostalih malignih oboljenja ženskih reproduktivnih organa znatan udio čine žene reproduktivne dobi (15 – 44 godina), a koje velikim dijelom nisu završile svoju reproduktivnu funkciju s obzirom na sve kasniji početak planiranja rađanja. U Hrvatskoj je tijekom 2013. godine registrirano 339 novih slučajeva raka vrata maternice, od čega je 25% žena reproduktivne dobi. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim. S obzirom na važnost ove bolesti, potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica.

U stadiju IA1, tj. u slučaju invazije strome vrata maternice do 3 mm i horizontalnog širenja bolesti ne većeg od 7 mm, a bez prisustva limfokapilarne invazije, rizik za prisustvo metastaza u parametrijama je izuzetno nizak i s kirurškog gledišta u terapijske svrhe dostatna je konizacija. Od važnih čimbenika prognoze važan je odnos kirurškog ruba prema invazivnom dijelu tumora, ali istovremeno od neobične je važnosti udaljenost/prisustvo intraepitelijske neoplazije na kirurškom rubu preparata (konusa) s negativnim predikcijskim značenjem.

Kao alternativa konizaciji može se učiniti LLETZ. Prognostičko značenje prisustva limfokapilarne invazije u raku vrata maternice stadija IA1 nije u potpunosti razjašnjeno, no ostaje i dalje valjano pravilo definiranja statusa regionalnih limfnih čvorova. Reproductivni rezultati nakon učinjene konizacije su izuzetno visoki i usporedivi sa ishodima neoperiranih žena. U slučajevima ranog stadija raka vrata maternice IB1, gdje tumor nije veći od 2 cm u najvećem promjeru, dolazi u obzir odstranjenje čitavog cerviksa – jednostavna trahelektomija ili radiklana trahelektomija – sa odstranjenjem čitavog cerviksa i početnog dijela

lateralnih parametrija i gornjeg ruba rodnice uz konkomitantnu laparoskopsku zdjeličnu limfadenektomiju. Svjetska iskustva donose sve više rezultata uspješnosti liječenja ovim metodama s pozitivnim reproduktivnim ishodima. U prosjeku se stopa recidiva kreće oko 5%, dok je stopa mortaliteta oko 2%, s pozitivnim reproduktivnim ishodom od 67%.

Dva su osnovna pristupa, vaginalni i abdominalni put, od čega potonji ima bolje onkološke rezultate, a vaginalni bolje reproduktivne ishode. Za bolesnice koje nisu kandidati za konzervativnu kirurgiju odnosno liječenje, ostaju otvorene mogućnosti zamrzavanja jajnih stanica odnosno prezervacije i transpozicije jajnika te konačno i eksperimentalna opcija transplantacije maternice. Prof. Haller zaključuje da svaka bolesnica s ranim oblikom raka vrata maternice treba biti za sebno sagledana i konačnu odluku o terapijskom modalitetu potrebno je donijeti u suglasju s važećim saznanjima (terapijske mogućnosti i čimbenici rizika) te izborom i željom same bolesnice.

O važnosti otkrivanja limfnog čvora stražara u liječenju raka vrata maternice govorio je prof. dr. sc. Omer Devaja (Onkološki centar u Kentu, Velika Britanija). Naime, sastavni dio kirurškog liječenja ranog karcinoma vrata maternice (Ia2-IIa) uključuje odstranjenje zdjeličnih/para-aortalnih limfnih žlijezda.

Iako veličina tumora korelira s postotkom metastaza u limfne čvorove, te je njihov status jedan od najboljih prognostičkih čimbenika, kao i važan faktor u planiranju adjuvantne radio i/ili kemoterapije, postoperativni morbiditet je dosta visok. U 20% slučajeva može nastati edem donjih ekstremiteta (limfedem) i/ili limfatične retencijske ciste.

U stadiju Ia2-Ib1 samo 5-20% bolesnica ima zahvaćene limfne žlijezde sto znači da je 80-95% bo-

lesnica podvrgnuto zdjeličnoj/para-aortalnoj limfadenektomiji sa svim potencijalnim negativnim efektima bez ikakve koristi od te procedure. Kod ranog cervikalnog karcinoma, do 2 cm u promjeru, zbog toga alternativa zdjeličnoj limfadenektomiji postaje detekcija sentinelne limfne žlijezde tj. limfnog čvora čuvara.

Najbolji rezultati postižu se kombiniranom metodom: upotrebom plavog kontrasta i Tc99 uz korištenje preoperativnog SPECT-CT-a i intraoperativne gama-sonde. Detekcija dostiže približno 100% uz minimalno lažno negativne rezultate. U praksi je veliki problem vezan za bilateralnu detekciju sentinelne limfne žlijezde, koja se u najvećem broju objavljenih istraživanja ostvaruje u oko 75% slučajeva.

S obzirom da se rak vrata maternice u velikom postotku dijagnosticira kod žena mlađih od 45 godina, pri odabiru liječenja treba razmišljati i o čuvanju fertiliteta, naglasio je doc. dr. sc. Aljoša Mandić (Instituta za onkologiju Vojvodine i Medicinskog fakulteta Novi Sad, Srbija).

Abdominalna i vaginalna radikalna trahelektomija imaju svoje prednosti i mane, nisku stopu povrata bolesti od 3%, odnosno 2,7-4,3%, i prihvatljivu stopu porođaja. Danas brojne studije prikazuju rezultate još manje radikalnih procedura kod ranog karcinoma vrata maternice koje uključuju jednostavnu trahelektomiju, cervikalnu konizaciju sa detekcijom sentinel limfnog čvora (SLN) ili bez nje ili zdjeličnu limfadenektomiju. Ove su tehnike danas metoda izbora u takozvanoj grupi ranog karcinoma vrata maternice niskog rizika. Ove kriterije definira planocelularni karcinom, adenokarcinom ili adenoskvamozni, tumor veličinom manjom od 2 cm, stromalna invazija manja od 10 mm, bez limfo-vaskularne invazije, istaknuo je doc. Mandić.