

Prevenција raka grlića materice

TEME:

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

Grlić materice

1. Anatomija
2. Zona transformacije
3. Sazrevanje grlića



Cilj

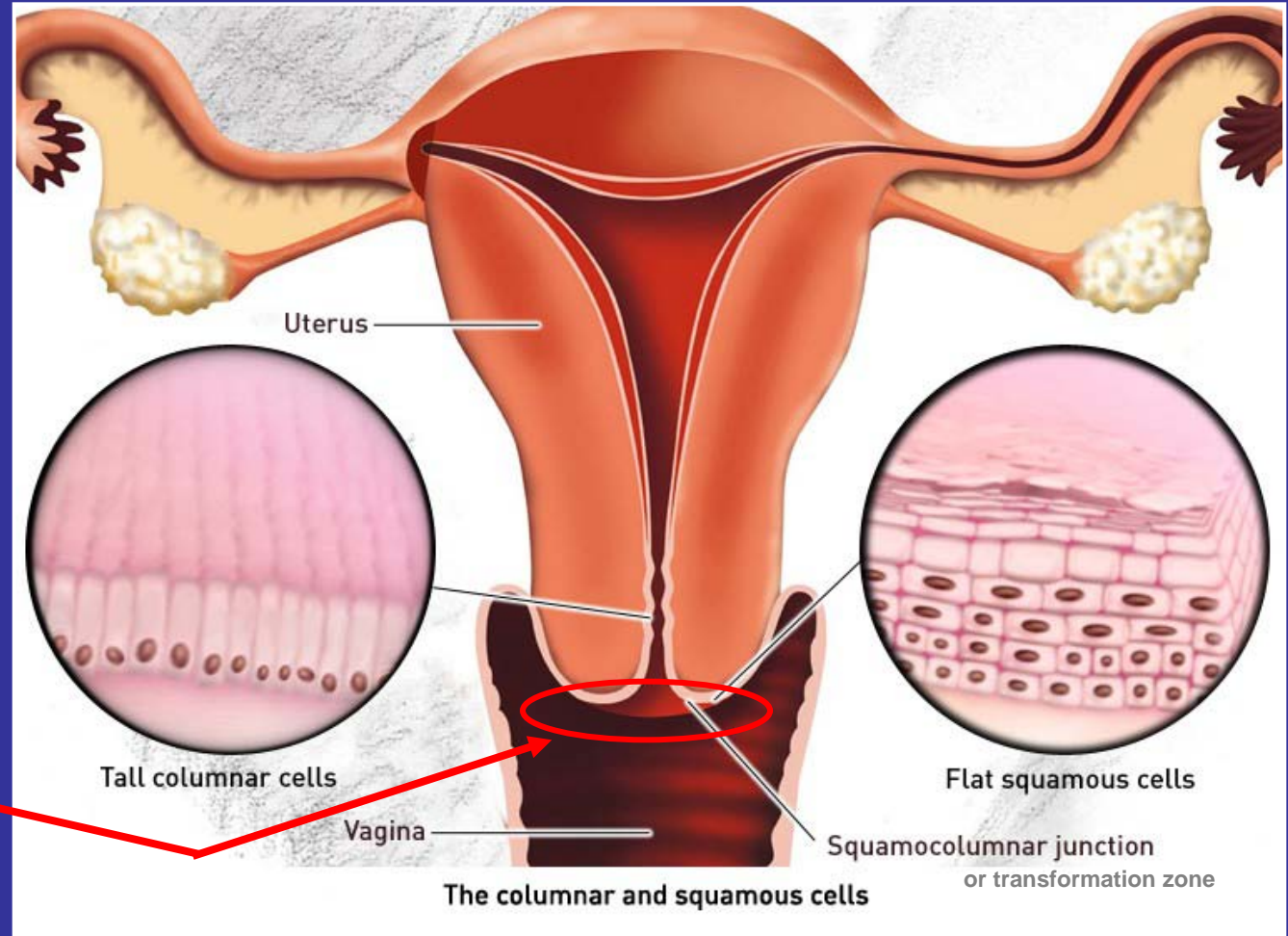
Kako bismo razumeli:

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

Anatomija grlića materice

Grlić materice
sadrži 2 tipa
epitela:

- pločasti i
- cilindrični

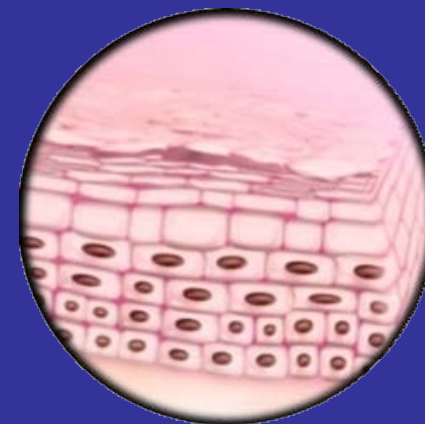


GRLIĆ MATERICE

Pločasti i cilindrični epitel

▪ Pločasti epitel:

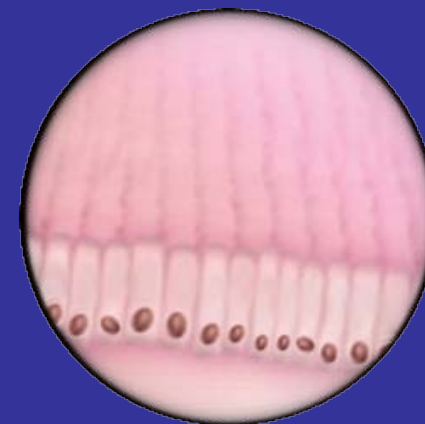
- Nalazi se na spoljašnjim površinama grlića izloženim vaginalnom prostoru sve do transformacione zone:
- U post-menopauzi, pločasti epitel pokriva ceo ektocerviks
- Sastoji se iz više slojeva ćelija
- Poznat je i kao slojeviti epitel



Flat squamous cells

▪ Cilindrični epitel:

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

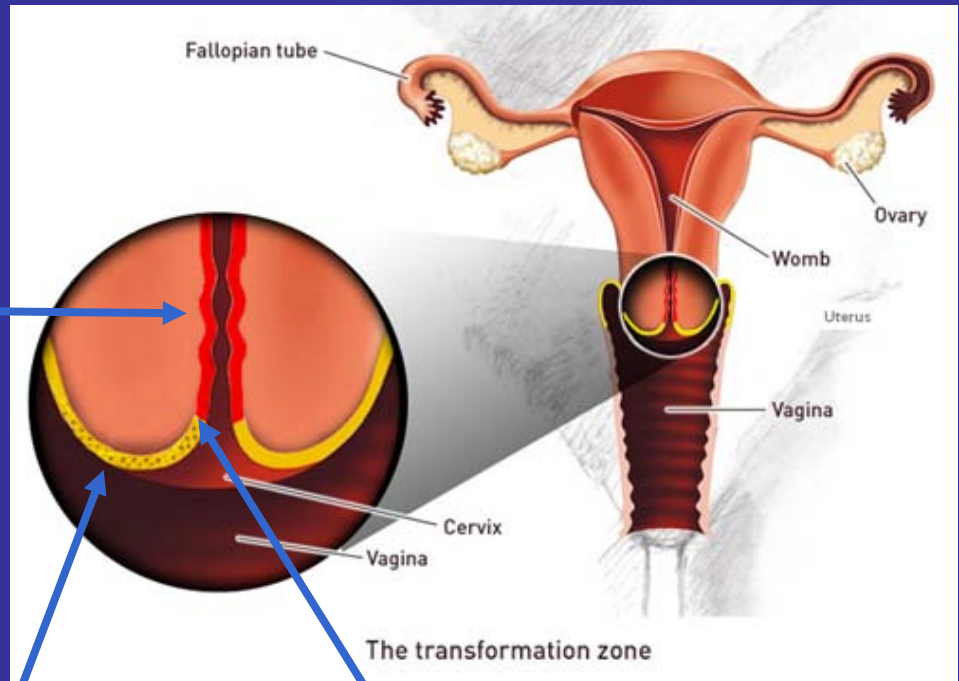


Tall columnar cells

Pločasto-cilindrična veza

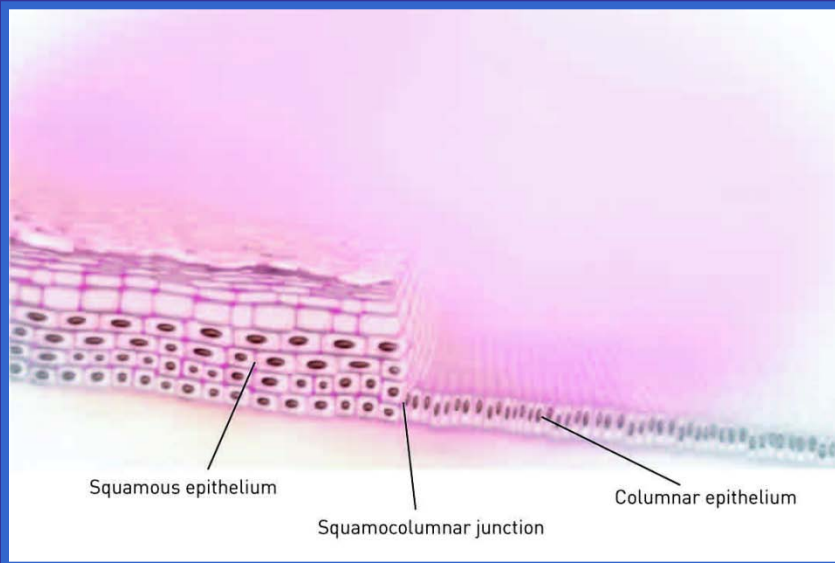
Mesto spajanja
pločastog i cilindričnog
epitela

Endocerviks



Ektocerviks

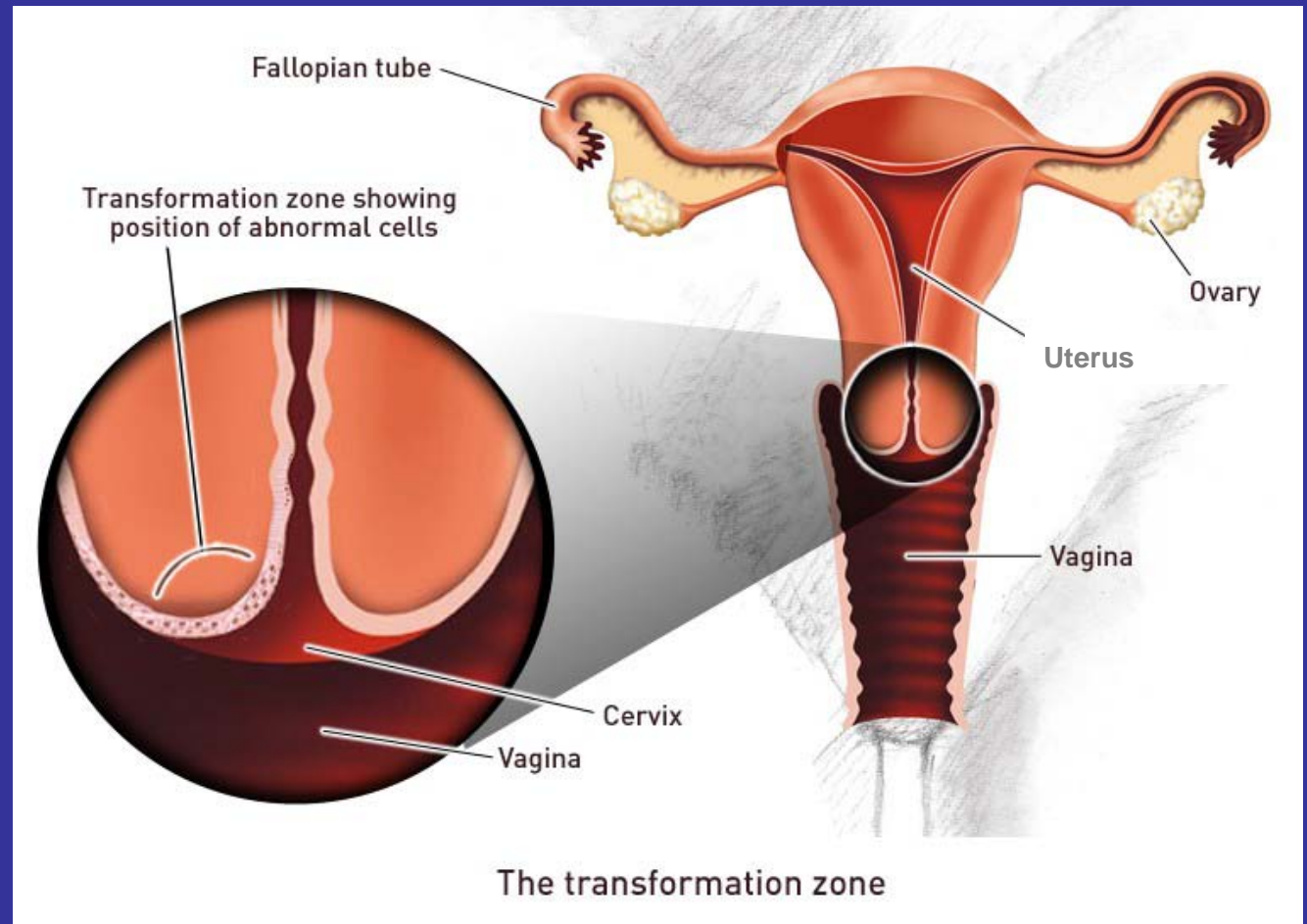
Pločasto-cilindrična
veza



Zona transformacije

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

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

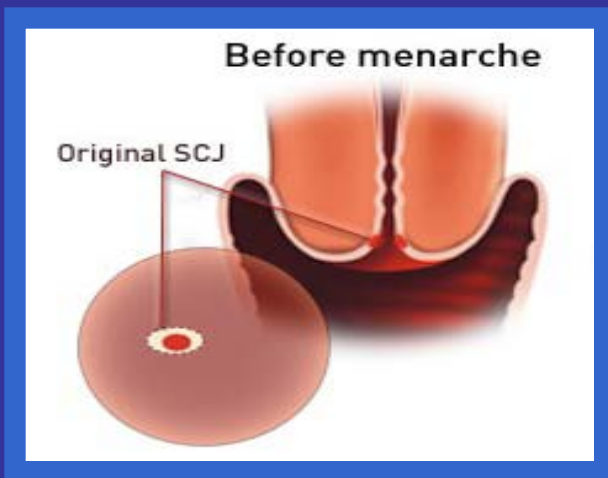


Zona transformacije

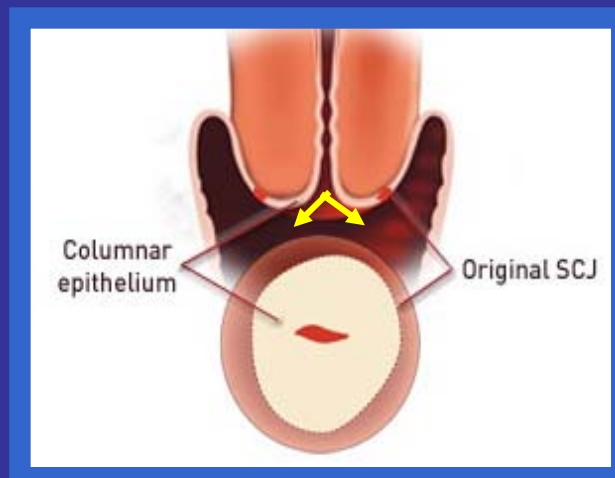


Sazrevanje grlića materice

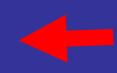
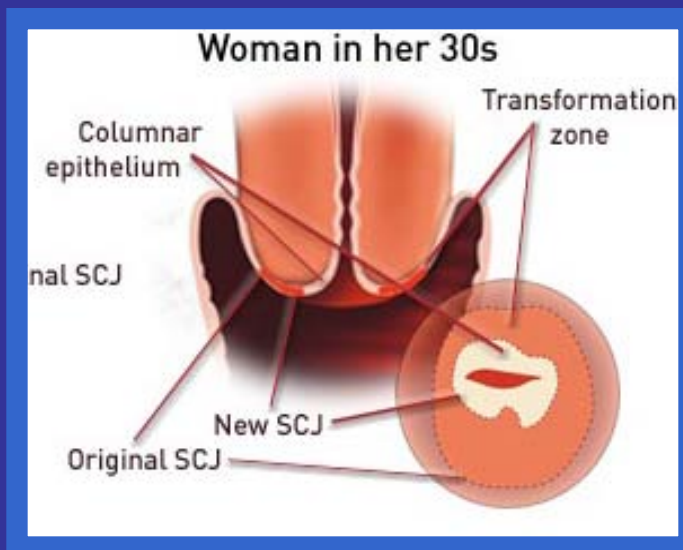
A



B

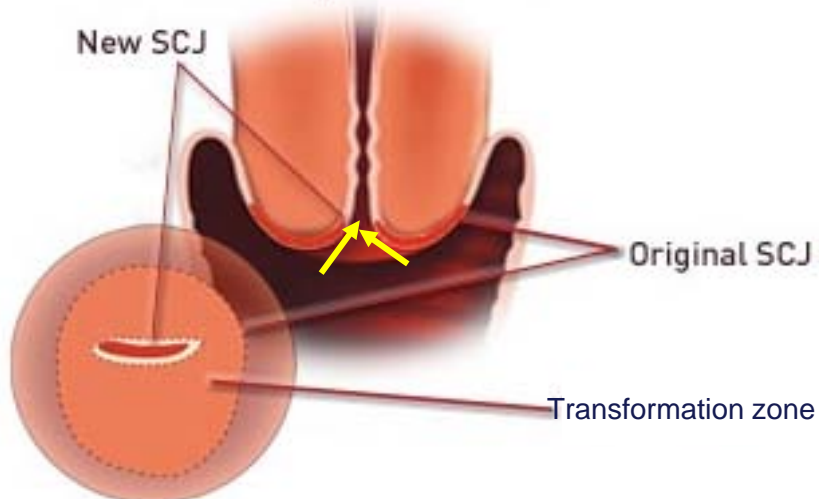


C

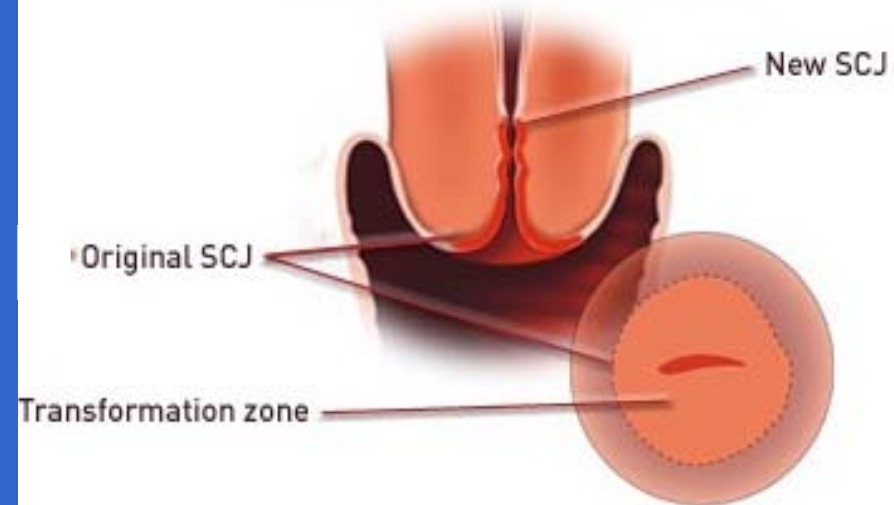


Sazrevanje grlića materice (2)

Perimenopausal woman



Postmenopausal woman



Šta treba zapamtiti

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

Humani papiloma virus (HPV)

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



Ciljevi

Kako bismo razumeli:

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

Humani papiloma virus

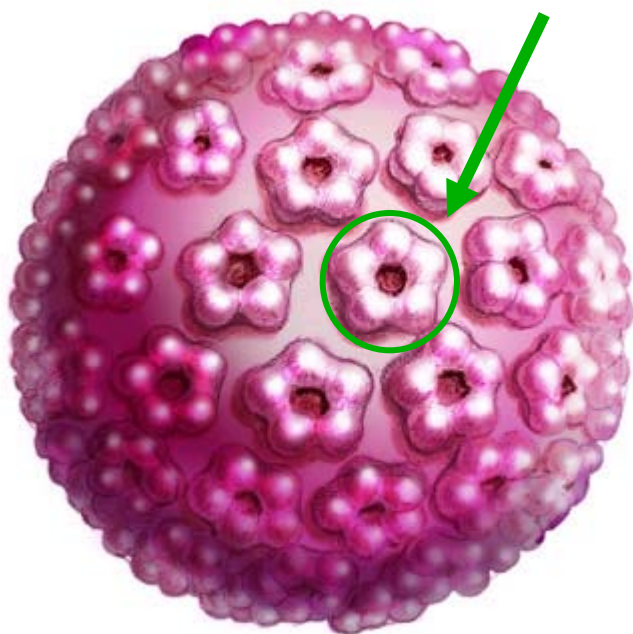


HPV kapsidi,
približne veličine 55 nm

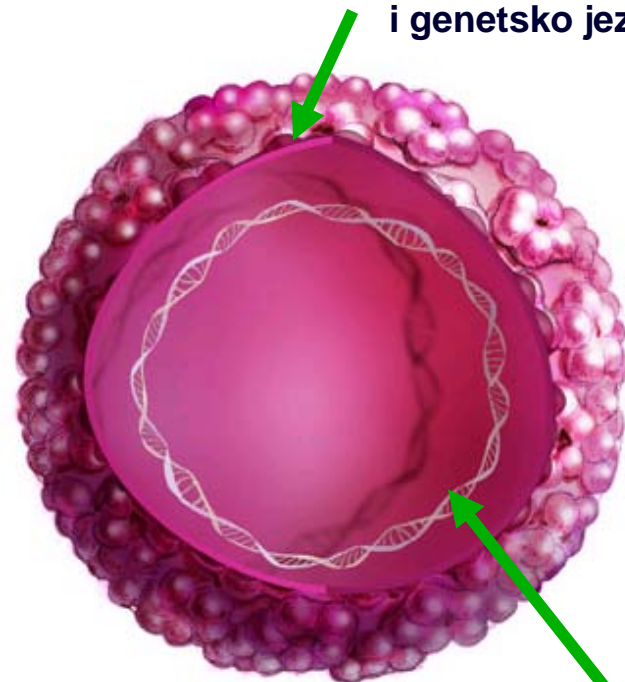
- HPV pripada Papiloma virusima¹
- HPV je relativno mali virus sa dvostruko lančanom DNK unutar sferične kapsule (kapsida)¹
- Opisano je 100 tipova koji inficiraju ljudsku populaciju¹
- Od tog broja - 15 su onkogeni i mogu dovesti do raka grlića materice²

HPV struktura

Pentameri L1 proteina

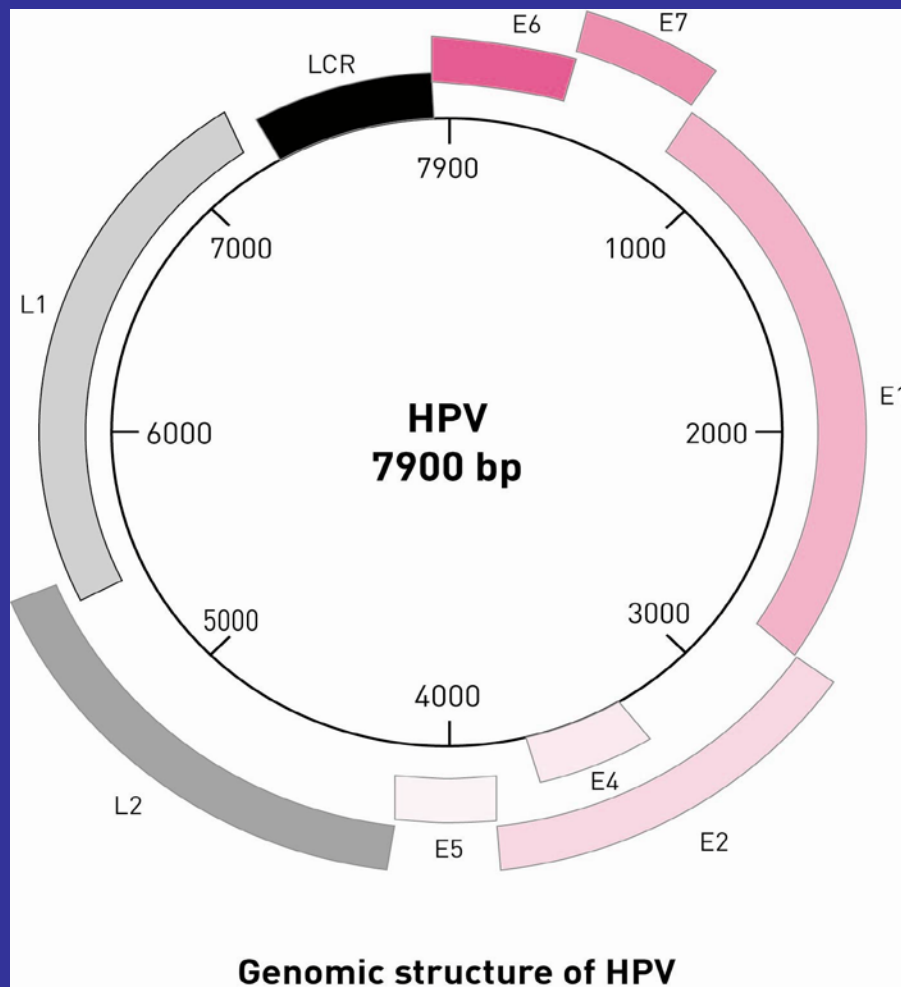


L2 potporni protein
i genetsko jezgro



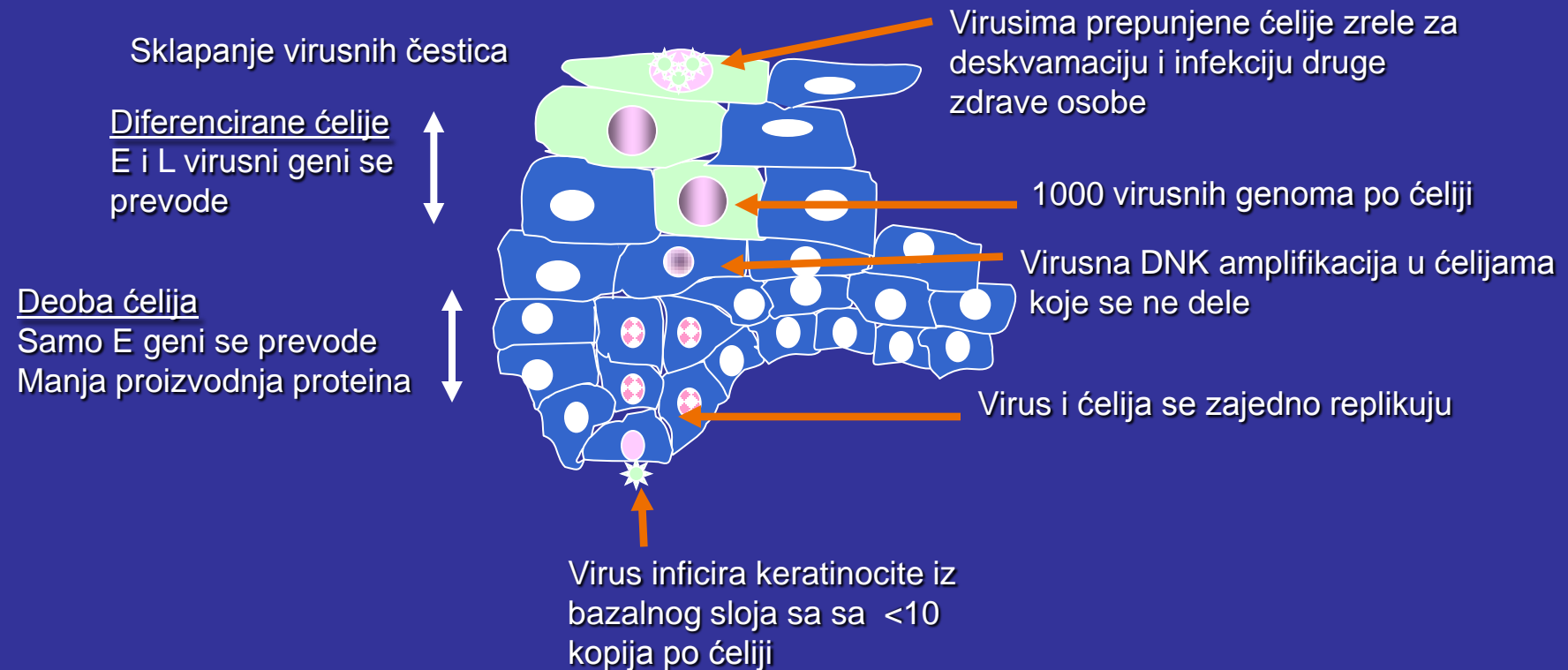
Kružna DNK

HPV genetska struktura



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

Životni ciklus HPV

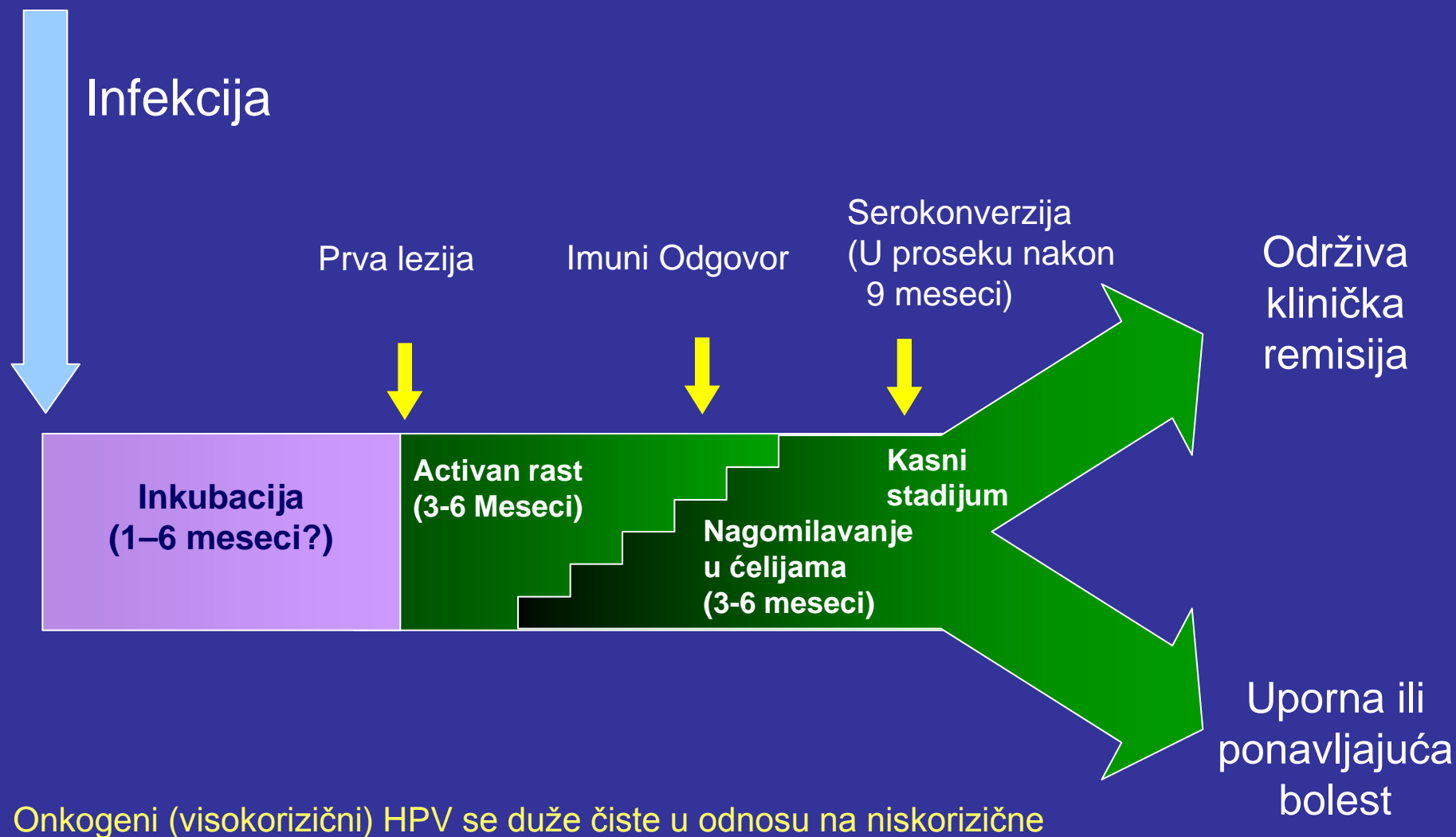


Nema viremije, razaranja i smrti ćelije, dugačak infektivni ciklus

HPV patogeneza

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

Prirodna istorija onkogene HPV infekcije



Značaj HPV

- Procenjuje se da će 50–80% žena dobiti infekciju tokom svog života^{1,2,3}
 - Od tih infekcija – do 50% će biti sa onkogenim HPV tipom^{3,4}
 - Ove infekcije su obično bez simptoma
- Trajna (uporna) infekcija sa onkogenim HPV tipom je neophodan uzrok raka grlića materice⁵
- Onkogeni HPV je neophodan ali ne i dovoljan razlog nastanka raka grlića materice^{6,7}
 - Dokazi ukazuju na to da je onkogeni DNK prisutna u 99,7 % uzoraka raka grlića materice^{8,9}

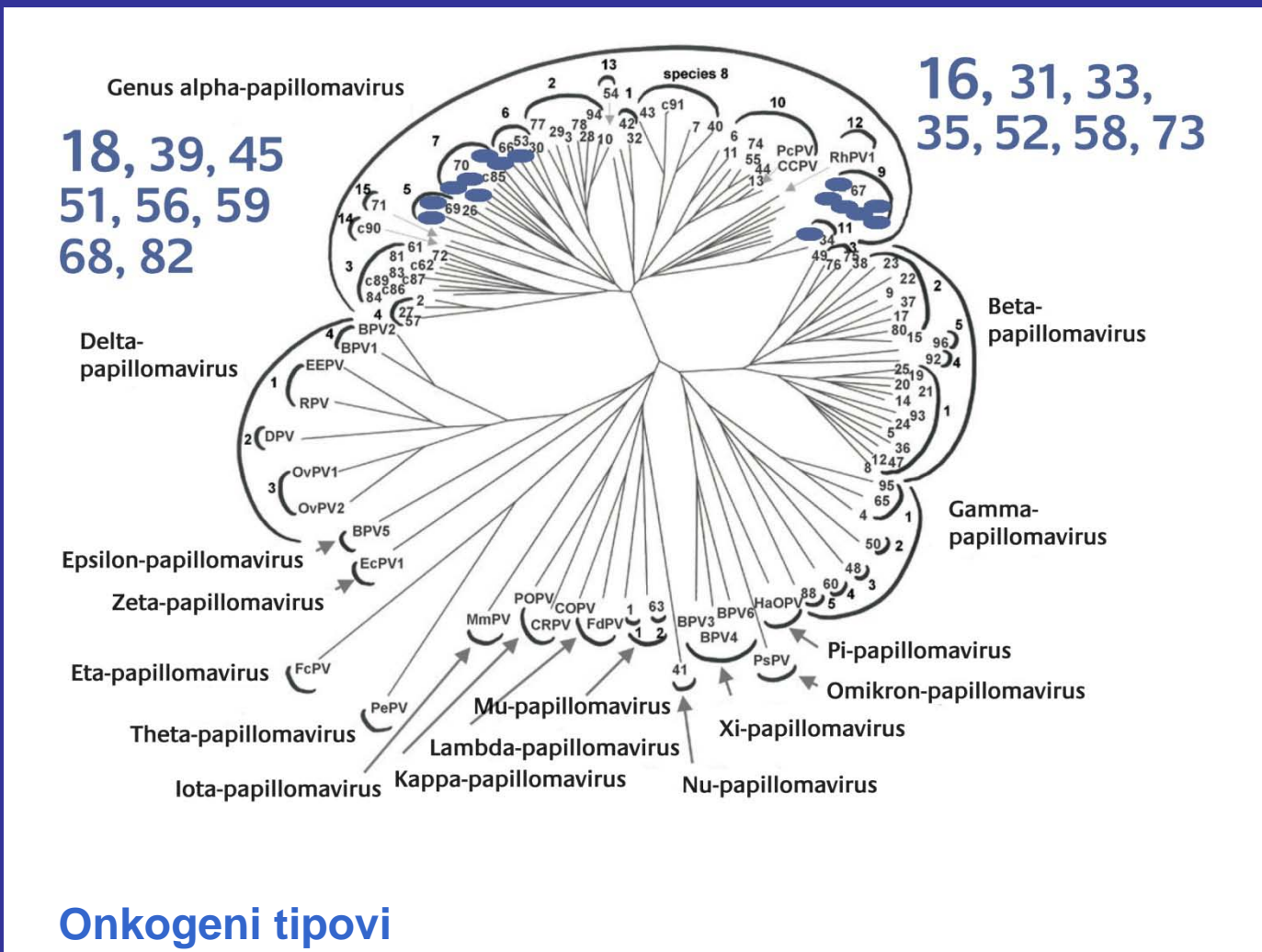
Onkogeni i niskorizični HPV tipovi

- Barem 30 HPV tipova inficiraju sluzokožu genitalne regije¹
- Među njima - barem 15 tipova su klasifikovani kao onkogeni¹
 - Globalno - tipovi 16 i 18 zajedno su odgovorni za preko 70% slučajeva raka grlića materice^{1,2}
 - Ostali onkogeni tipovi (u opadajućem redu prema globalnoj zastupljenosti) uključuju 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73 i 82^{1,2}
- Nisko-rizični tipovi izazivaju benigne genitalne bradavice/lezije
 - 90% genitalnih bradavica su izazvane tipovima HPV 6 i 11³
 - Drugi nisko-rizični tipovi uključuju 42, 43 i 44¹

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

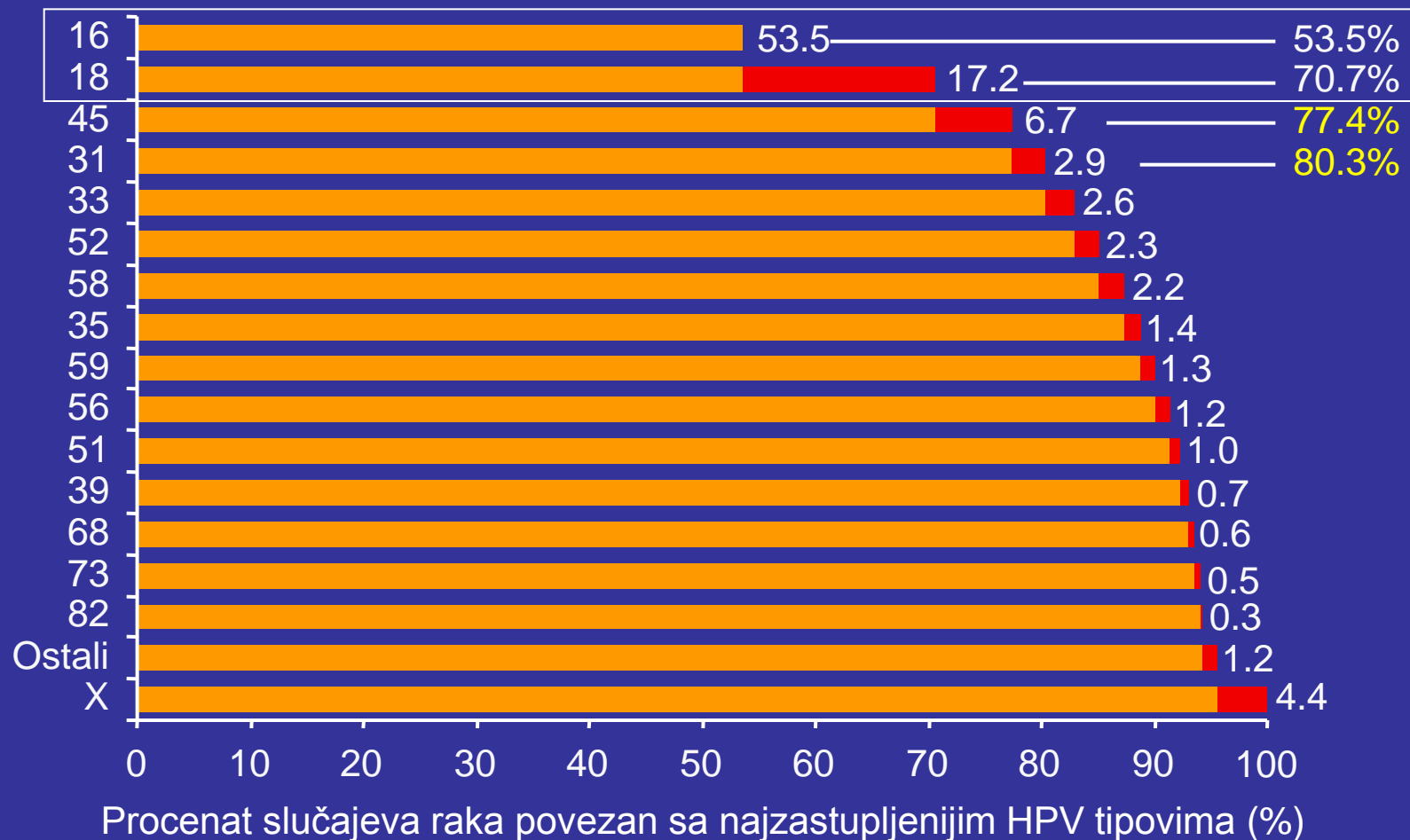
3. Baseman JG *et al.* *J Clin Virol* 2005; 32: S16–24.

Papiloma virusi – genetsko stablo



Globalna zastupljenost HPV tipova u raku grlića materice

HPV genotip



Zastupljenost 10 najčešćih onkogenih tipova u svetu

Na osnovu 2.855 HPV pozitivnih slučajeva raka grlića materice

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

Karcinomi udruženi sa infekcijom onkogenim HPV

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

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

Šta treba zapamtiti

- HPV je relativno mali virus koji sadrži dvolančanu DNK u sferičnoj kapsuli (kapsidu)¹
- Postoji više od 100 tipova HPV¹
 - Među njima - barem 15 tipova su poznati kao onkogeni tipovi HPV i stoga mogu dovesti do raka grlića materice^{2,3}
 - Globalno, onkogeni HPV tipovi 16 i 18 zajedno izazivaju preko 70% slučajeva raka grlića materice²
- Pokazano je da perzistentna infekcija sa onkogenim HPV tipovima predstavlja neophodan uzrok raka grlića materice^{3,4}

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

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

HPV i rak grlića materice

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



Ciljevi

Kako bismo razumeli

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

Uvod

- Većina HPV infekcija su asimptomatske i spontano se povlače bez lečenja¹
- Dugotrajna infekcija sa onkogenim HPV tipovima je udružena sa gotovo svim slučajevima raka grlića materice i mnogim slučajevima raka vulve, vagine i analne regije¹
- Infekcija sa onkogenim HPV jeste neophodna za razvoj raka grlića materice – ali veliki broj infekcija ne dovede raka¹
- Žene sa onkogenom HPV infekcijom kod kojih se ta infekcija spontano očisti i potom ostanu negativne na prisustvo virusa – izgleda imaju manje šanse za naknadni razvoj raka grlića materice¹

HPV inficiranje

- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od onkogene HPV infekcije raka grlića materice¹ koja može dovesti do raka grlića materice²
- Rizik počinje sa početkom seksualne aktivnosti i nastavlja se tokom života³
- Procenjuje se da će 50–80% žena dobiti HPV infekciju tokom svog života^{4,5,6}
- Do 50% ovih infekcija će biti onkogene HPV infekcije^{6,7}

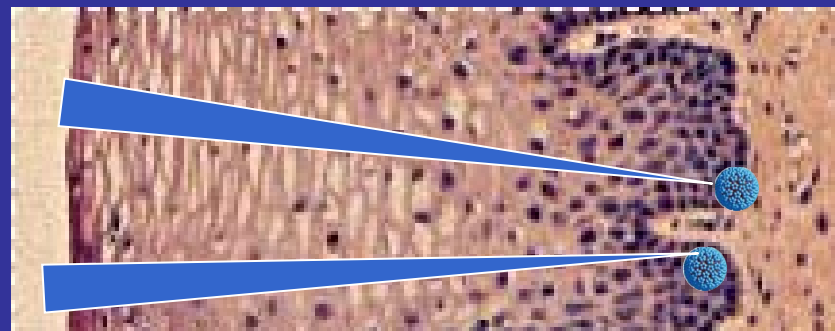
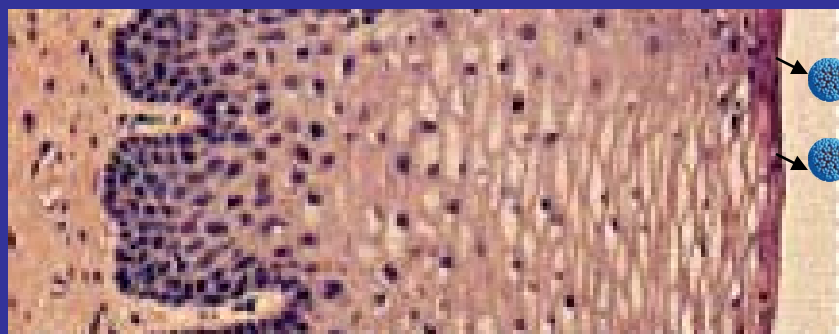
HPV infekcija

- Nove HPV infekcije se mogu dobiti tokom u bilo kom uzrastu^{1,2}
- Zastupljenost infekcija je najviša (u proseku 20%) kod žena mlađih od 25 godina^{3,4,5}
- Učestalost onkogenih HPV infekcija iznosi oko 5% kod žena starosti 25-55 godina života^{5,6,7}
- Iako broj novih infekcija opada sa godinama – rizik od dugotrajne infekcije se povećava⁸

HPV prenošenje

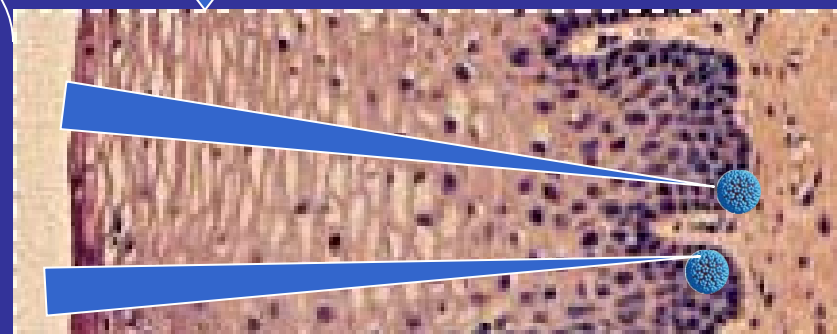
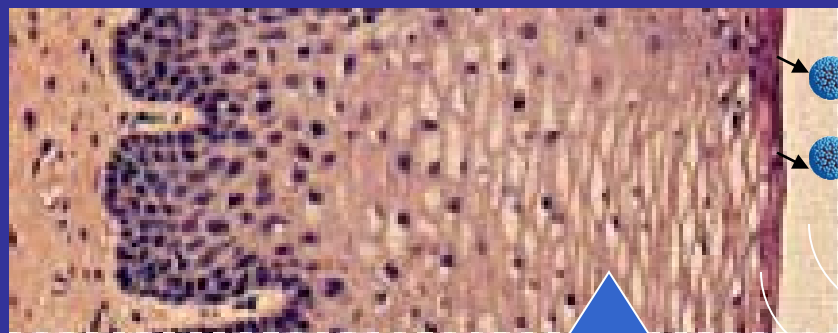
- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od dobijanja onkogene HPV infekcije¹
- HPV se može preneti kontaktom putem kože u genitalnoj regiji²
- Penetracija tokom seksualnog odnosa nije neophodna za prenošenje infekcije^{2,3}
- Kondomi mogu da smanje rizik od infekcije ali ne štite u potpunosti od prenošenja HPV^{2,3,4,5}

HPV prenošenje



Kontakt
kože o kožu

HPV prenošenje

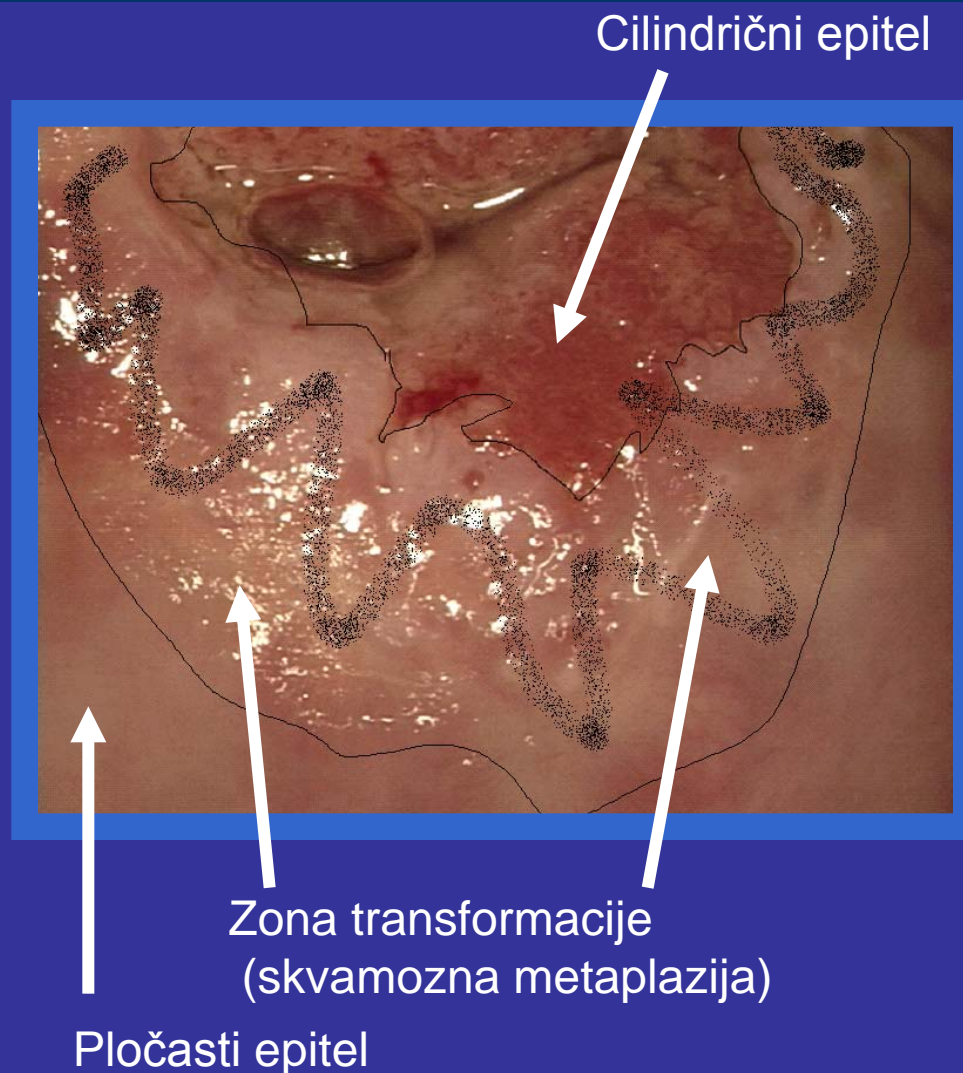


Kontakt
kože o kožu

Zona transformacije

Grlić materice je pokriven sa dva tipa ćelija:

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



Žene i HPV infekcija

- Zona transformacije je područje na grliću materice koje je u najvećem riziku od HPV infekcije i prekanceroznih i kanceroznih promena¹⁻⁴
- Iz tog razloga žene su u većem riziku od HPV infekcije od muškaraca i nose najveći teret bolesti izazvane HPV – rak grlića materice
 - Učestalost raka grlića materice je znatno veća od učestalosti kancera penisa^{4,5}
 - Zastupljenost specifičnih HPV tipova i seroprevalencija specifičnih HPV antitela su niži kod iste starosne populacije muškaraca u odnosu na žene⁴
- Žene inficirane sa HPV će najverovatnije inficirati svoje seksualne partnere (koji će ih preneti dalje)^{6,7}

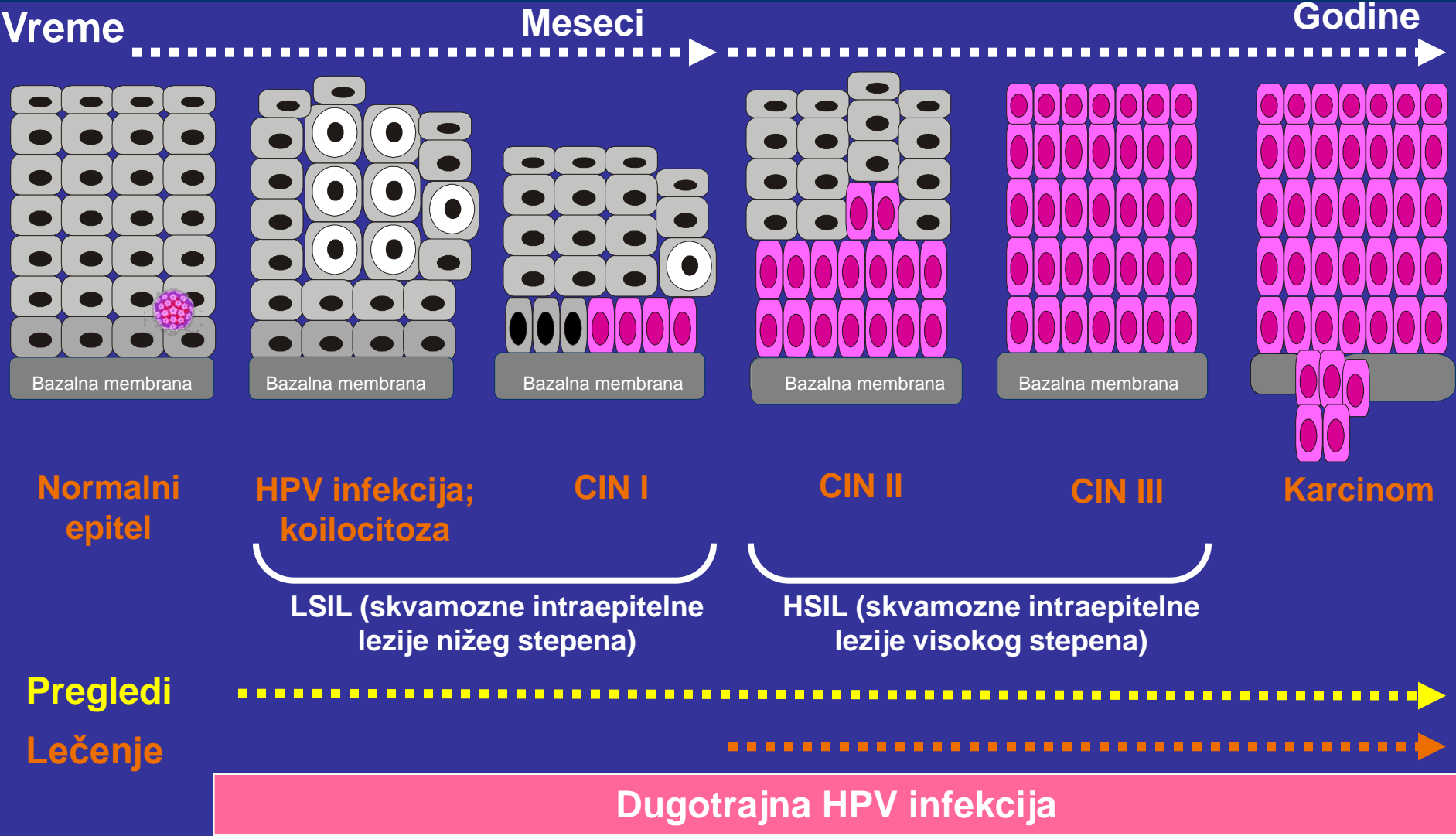
HPV – razlike između muškaraca i žena

- Žene nose najveći teret bolesti izazvanih HPV – to su prekancerozne lezije i rak grlića materice¹
- Rak grlića materice je daleko češći u odnosu na sve anogenitalne karcinome kod muškaraca^{2,3}
- Jedino populacija muškaraca koja upražnjava seks sa muškarcima - pokazuje učestalost analnih karcinoma koja se po učestalosti bliži učestalosti karcinoma grlića kod žena koje ne idu na ginekološke preglede²

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

- Onkogeni HPV tipovi su udruženi sa do 99.7% slučajeva raka grlića materice¹
- Samo mala grupa inficiranih žena će razviti rak grlića materice²
- Dodatni faktori mogu doprineti razvoju lezija grlića materice od početne HPV infekcije^{2,3}
 - Broj seksualnih partnera tokom života
 - Rani početak seksualne aktivnosti
 - Pušenje
 - Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva
 - Druge seksualno prenosive bolesti
 - Veći broj trudnoća

Prirodni tok – onkogenena HPV infekcija i razvoj raka grlića materice



CIN = Cervikalna intraepitelna neoplazija

Razvoj bolesti

- Na svakih 1 milion žena sa HPV infekcijom:¹
 - 100,000 će razviti prekancerozne promene u tkivu grlića materice (tzv. displazije) *
 - 8,000 će razviti neinvazivni karcinom (CIS) *
 - 1,600 će razviti invazivni rak grlića materice ukoliko prekancerozne promene i neinvazivni karcinom nisu otkriveni i lečeni*
- Rak grlića materice je relativno redak ishod česte onkogene HPV infekcije²
- Većina (preko 80%) HPV infekcija su prolazne, asimptomatske i spontano se povlače^{3,4,5,6}

*(najviša procena zasnovana na modelu bez skrininga)

Razvoj bolesti – CIN I

IZGLED:

- Tanka lezija koja sadrži abnormalne pločaste epitelne ćelije

CITOLOGIJA:

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



Normalan, zdrav grlić materice



Grlić materice sa CIN I

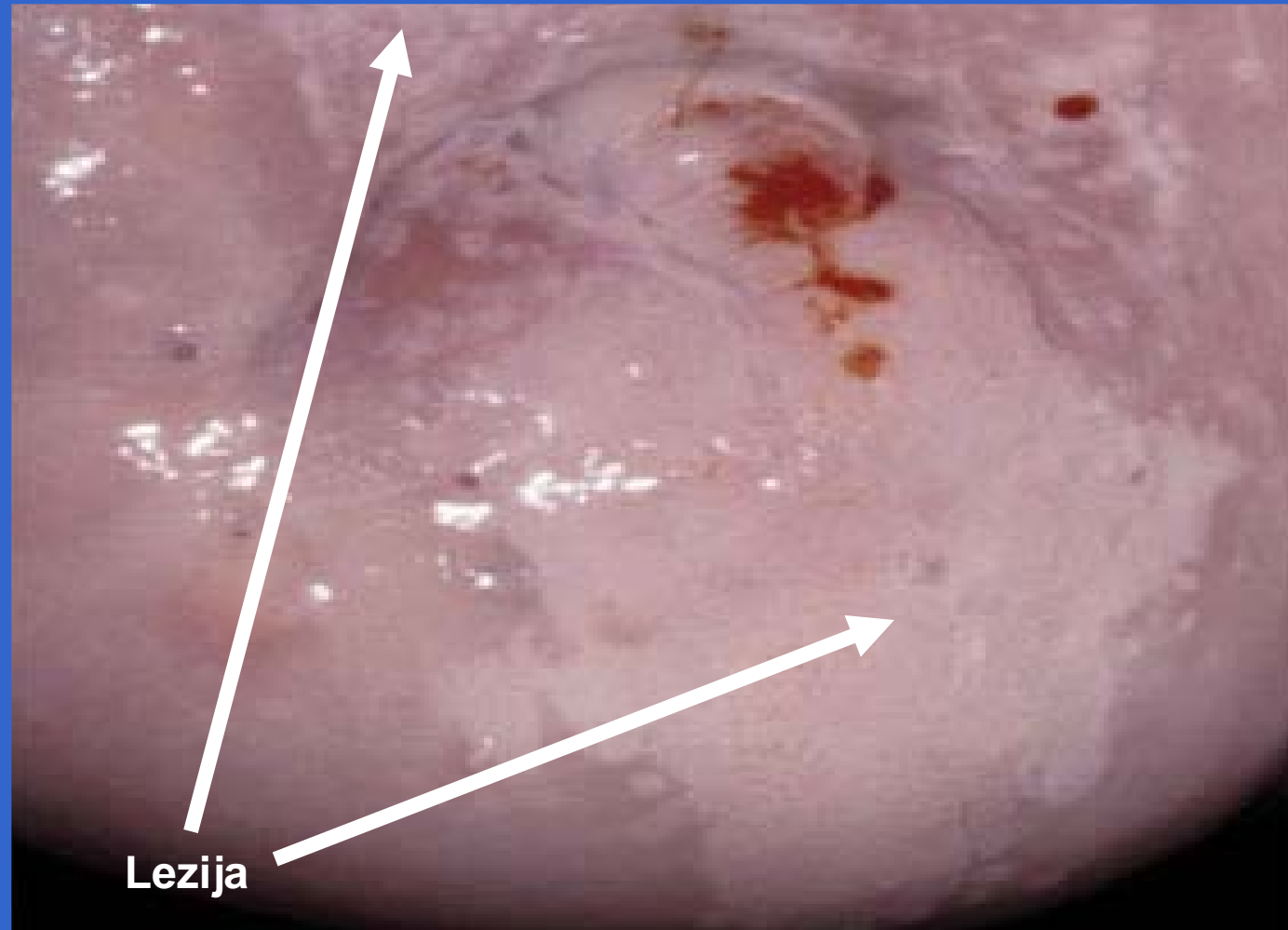
Razvoj bolesti – CIN II

IZGLED

- Više abnormalnih područja u odnosu na CIN I

CITOLOGIJA:

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



Lezija

Grlić materice sa CIN II

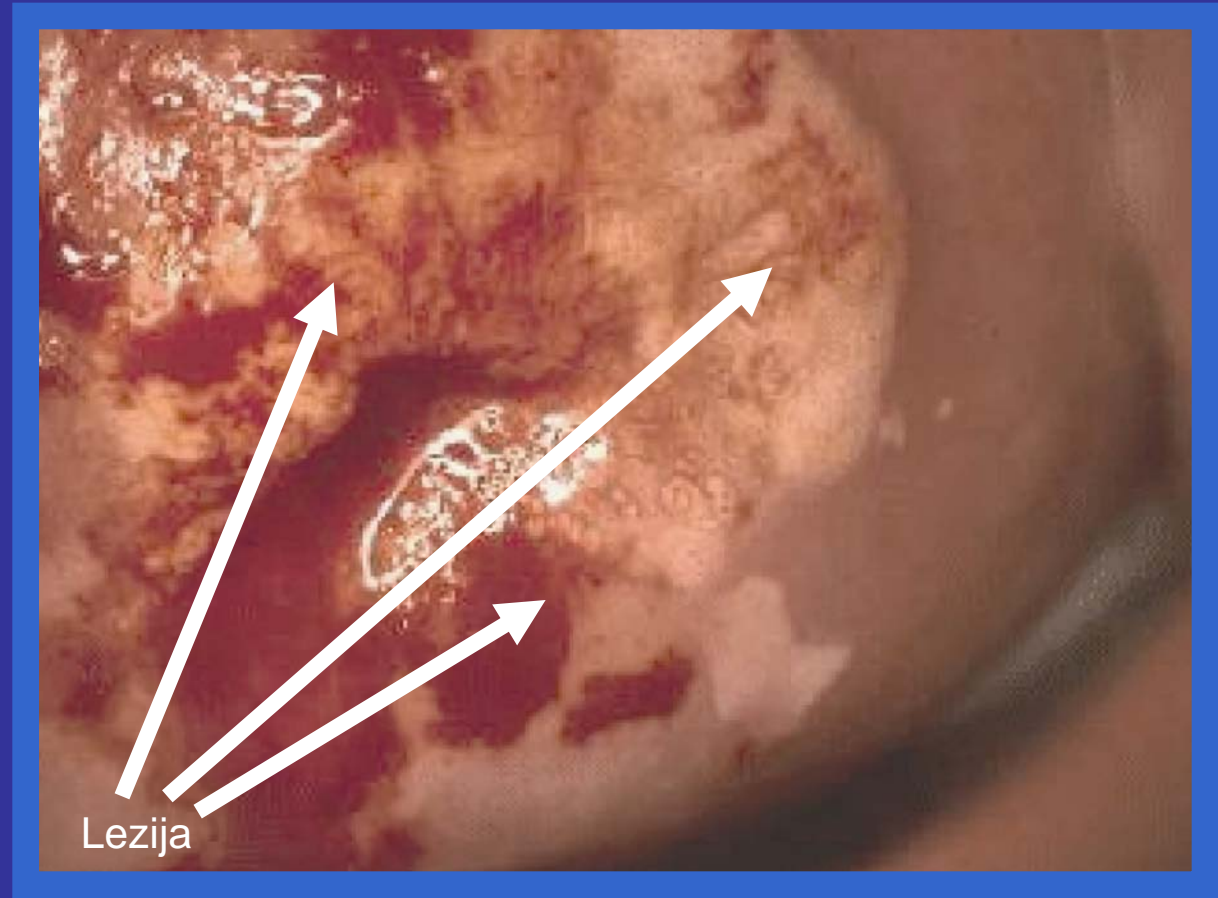
Razvoj bolesti – CIN III

IZGLED

- Teška displazija i neinvazivni karcinom

CITOLOGIJA:

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



Grlić materice sa CIN III

Razvoj bolesti – neinvazivni karcinom

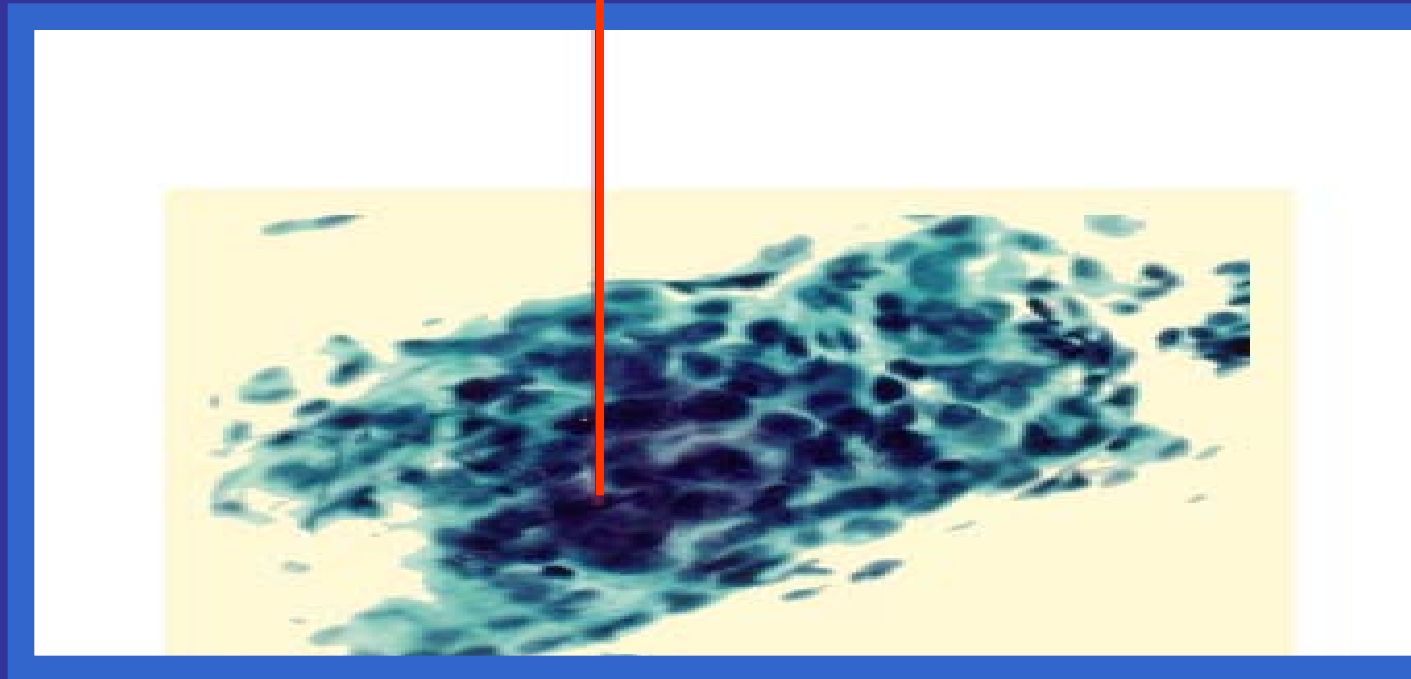
IZGLED:

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

SIMPTOMI

- Pojava krvi ili gnoja – posebno nakon seksualne aktivnosti

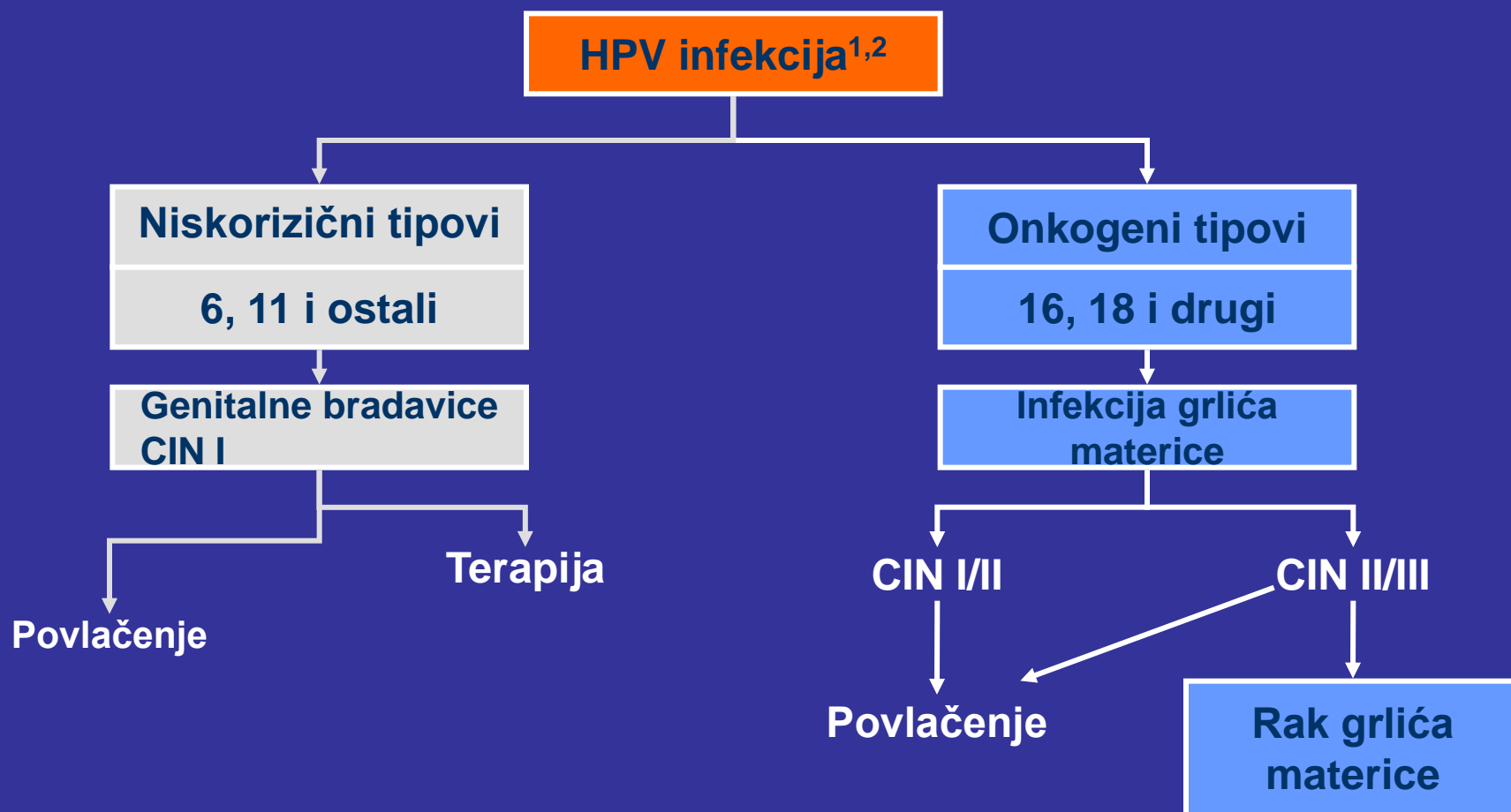
Abnormalna jedra, ćelijska prepunjenost i dezorganizacija



Neinvazivni karcinom

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

Rezultati HPV infekcije



Stadijumi raka grlića materice

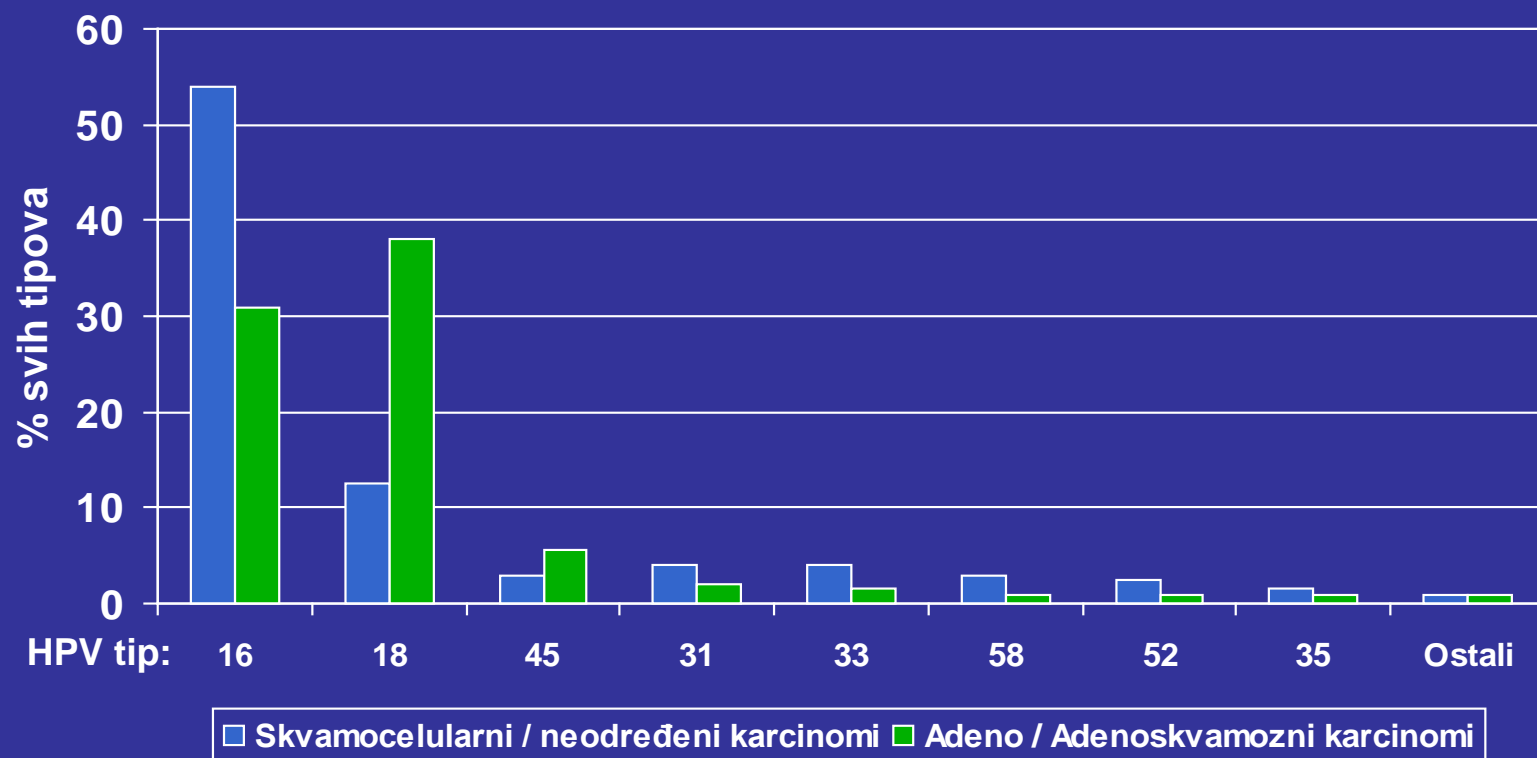
Stadijum	5-godišnja stopa preživljavanja	Opis
Ia	90–100%	Rak je zahvatio grlić ali se nije proširio
Ib	80–90%	Rak se može videti bez mikroskopa – mogao je da se proširi > 5mm duboko ili > 7mm široko
Ila	75%	Rak je van grlića proširio ka gornjoj vagini, nije zahvatio donju trećinu
Ilb	50–60%	Rak se proširio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

Adenokarcinomi

- Adenokarcinomi nastaju iz žlezdanih epitela endocerviksa, dok skvamocelularni karcinomi nastaju iz pločastog epitela ektocerviksa¹
- Adenokarcinomi čine oko 15 – 25 % svih invazivnih karcinoma²
- Do 30% dijagnostikovanih su žene <35 godina²
- Ponavljaju se sa većom verovatnoćom u poređenju sa skvamocelularnim karcinomima²
- Adenokarcinomi su snažno povezani sa infekcijom HPV tipom 18. ^{2,3,4,5}

Adenokarcinomi

Tipsko specifična zastupljenost HPV kod histoloških tipova invazivnog karcinoma grlića materice



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

Šta treba zapamtiti?

- Svaka seksualno aktivna žena je u riziku od dobijanja onkogene HPV infekcije¹
- Žene ostaju u riziku tokom celog svog života²
- HPV infekcija se lako prenosi kontaktom kože o kožu u genitalnoj regiji³
- Žene podnose najveći teret posledica ove infekcije: uglavnom prekancerozne lezije i rak⁴

Šta treba zapamtiti?

- Perzistentna infekcija onkogenim HPV tipovima je neophodan uzrok progresije ka raku grlića materice^{1,2}
- Rak grlića materice se razvija u stadijumima koji se mogu detektovati skriningom, ukoliko je dostupan³
- Adenokarcinomi su snažno udruženi sa infekcijom HPV tipom 18^{1,4,5,6}

Epidemiologija HPV i raka grlića materice

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



Ciljevi

Kako bismo razumeli:

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

Rak grlića materice u svetu

- Godišnje 500,000 žena dobije dijagnozu raka grlića materice¹
- U svetu – svaka 2 minuta žena strada od raka grlića materice¹
 - Godišnje u svetu – 270.000 smrtnih slučajeva¹
 - U manje razvijenim zemljama, rak grlića materice ostaje vodeći uzrok smrti od raka među ženama
 - Projekcije ukazuju da će do 2050. godine biti više od 1 milion novih slučajeva svake godine¹

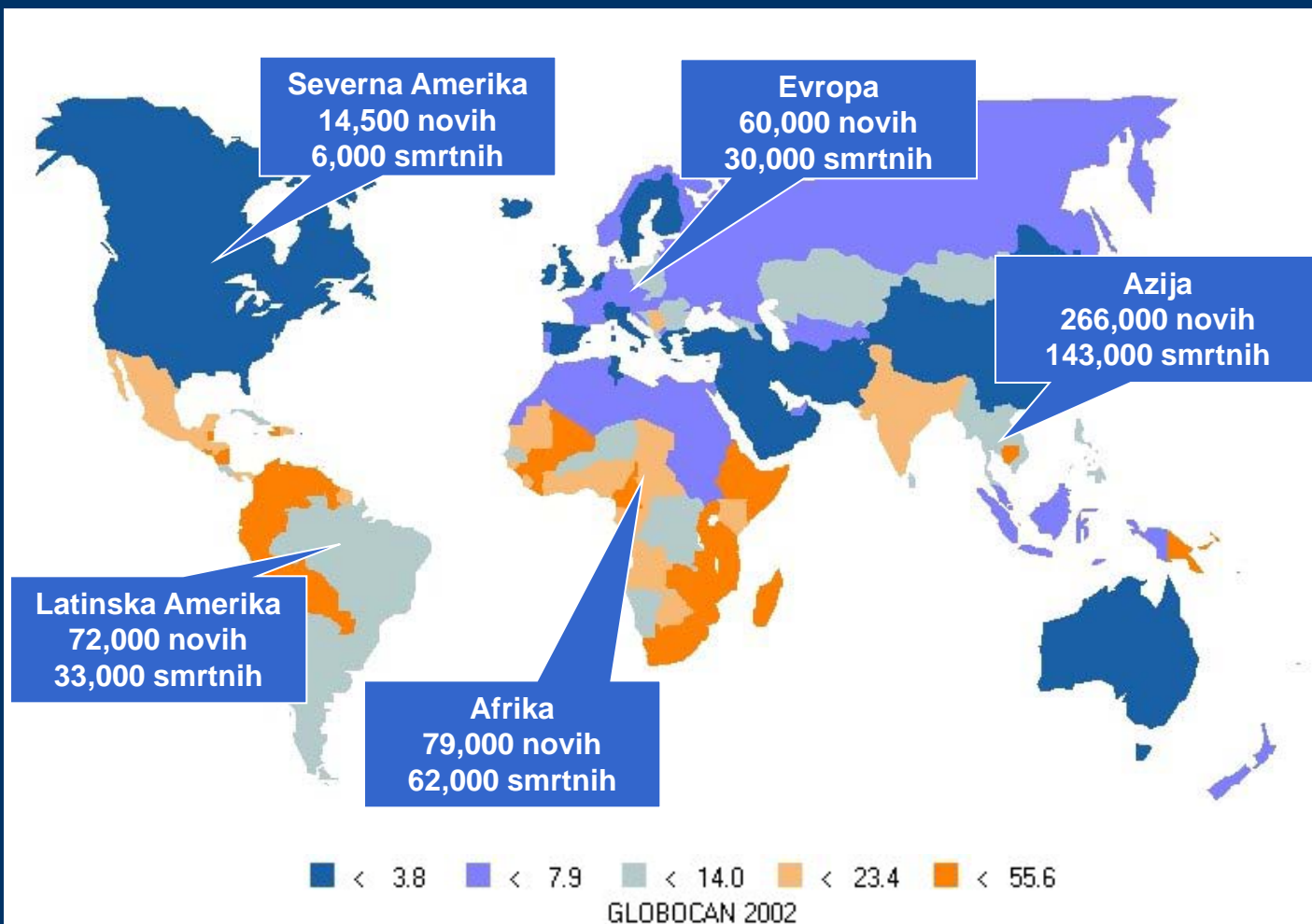
Svetska godišnja stopa smrtnosti

Broj novootkrivenih i smrtnih slučajeva

Svaka 2 minuta u svetu – žena umre od raka grlića materice¹

Bolest najteže pogađa (do 80%) manje razvijene regije¹ u kojima ne postoje organizovani skrining programi

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



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

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

Evropa - učestalost



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

- Svake godine u Evropi¹
 - Dijagnostikuje se 60.000 slučajeva raka grlića materice
 - 30.000 žena će umreti od ove bolesti
- Prema domaćim podacima:²
 - Srbija ima najveću učestalost (24,3 slučaja na 100.000)
 - U tri regiona (uglavnom u istočnoj Srbiji) učestalost je veća:
 - Braničevski (41,6),
 - Zaječarski (32,9)
 - Moravički (30,0)

1. Ferlay J *et al.* Globocan 2002. IARC Press 2004
2. Prevencija malignih bolesti. SLD, 11/2005. 27-44

Evropa - smrtnost



■ < 3.1 ■ < 3.9 ■ < 5.2 ■ < 7.4 ■ < 13.0
GLOBOCAN 2002

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

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

1. Ferlay J *et al.* Globocan 2002. IARC Press 2004

Rak grlića materice i starost

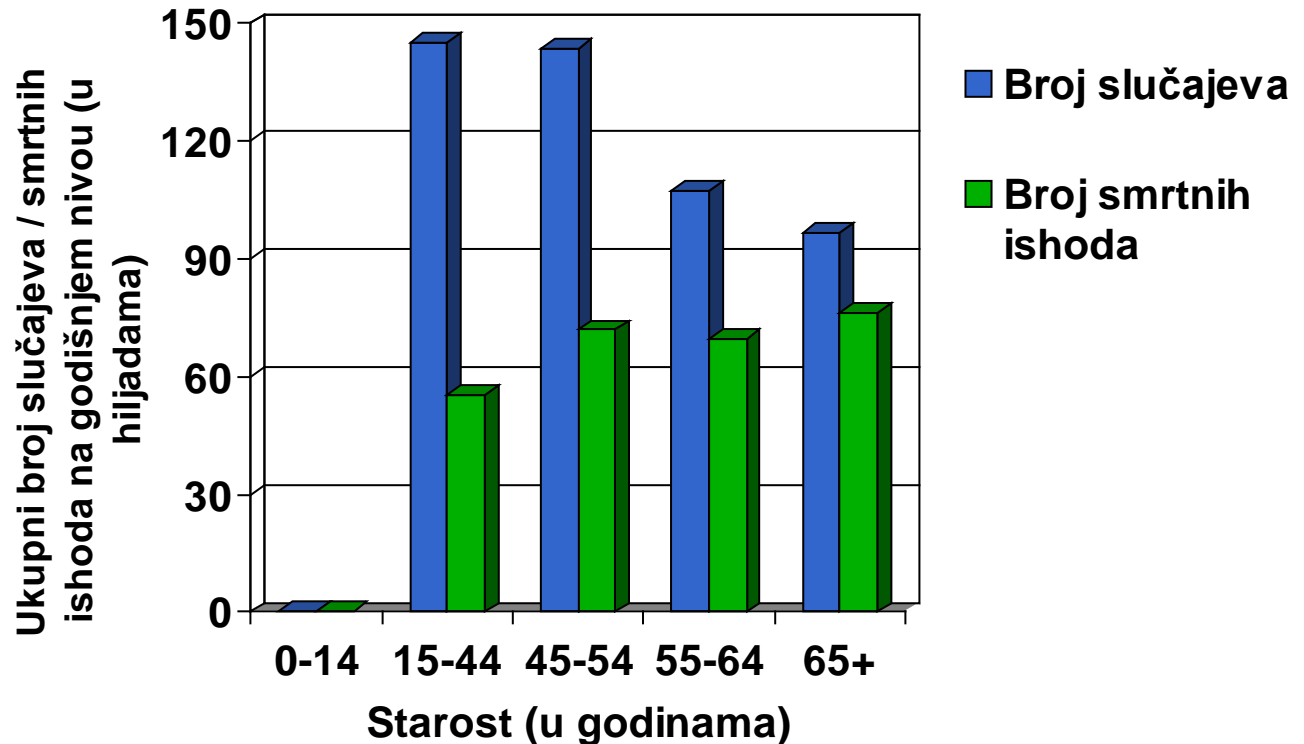
- Rizik od dobijanja HPV infekcija počinje sa prvim seksualnim iskustvom¹
- I mlađe i starije žene su u riziku od raka grlića materice zbog novih infekcija ili reinfekcija HPV virusima koji ga mogu izazvati^{2,3,4}
- Rak grlića može biti prisutan u bilo kom uzrastu – ali je izuzetno redak kod žena < 20 godina⁵
- 30% slučajeva raka grlića materice nastaju kod žena mlađih od 45 godina⁴ a najučestaliji je kod žena > 45 godina starosti⁵

Uzrasno-zavisna učestalost raka grlića materice

Rak grlića materice je 2. najčešći tip raka među ženama 15 - 44 godina starosti u svetu¹

Oko 30% novih slučajeva raka grlića se dijagnostikuje kod žena mlađih od 45 godina¹

Rizik od nastanka raka grlića materice počinje sa prvim seksualnim iskustvom a onkogeni infekcija može pogovditi i mlađe i starije žene^{2,3}



Globalna uzrasno-zavisna učestalost i smrtnost od raka grlića materice

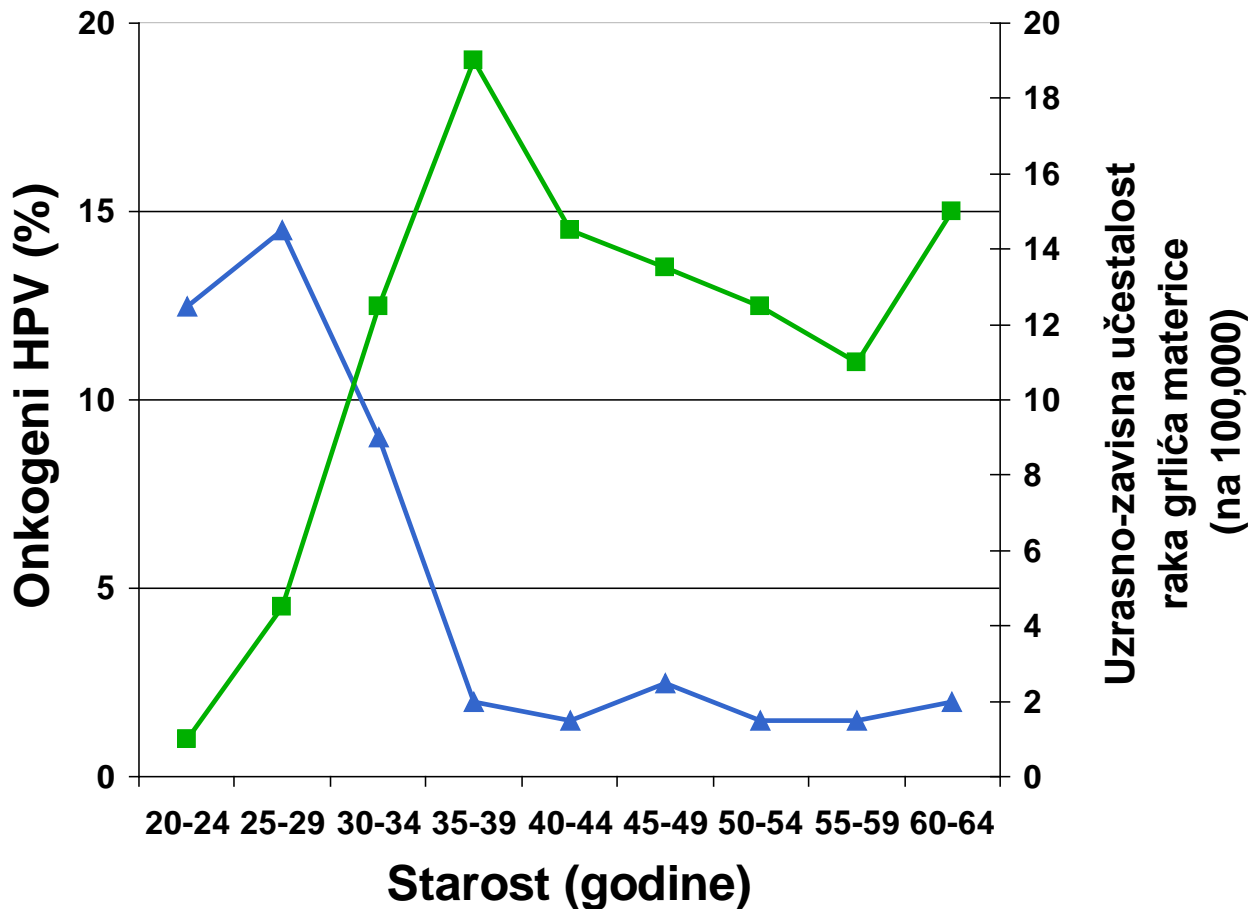
1. Ferlay J *et al.* Globocan 2002. IARC Press 2004; 2. Gravitt PE *et al.* Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 439-58; 3. Baseman JG *et al.* J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1: S16-24.

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

HPV infekcija često nekoliko decenija prethodi raku grlića materice¹

Najveće posledice se viđaju kod žena starijih od 45 godina života²

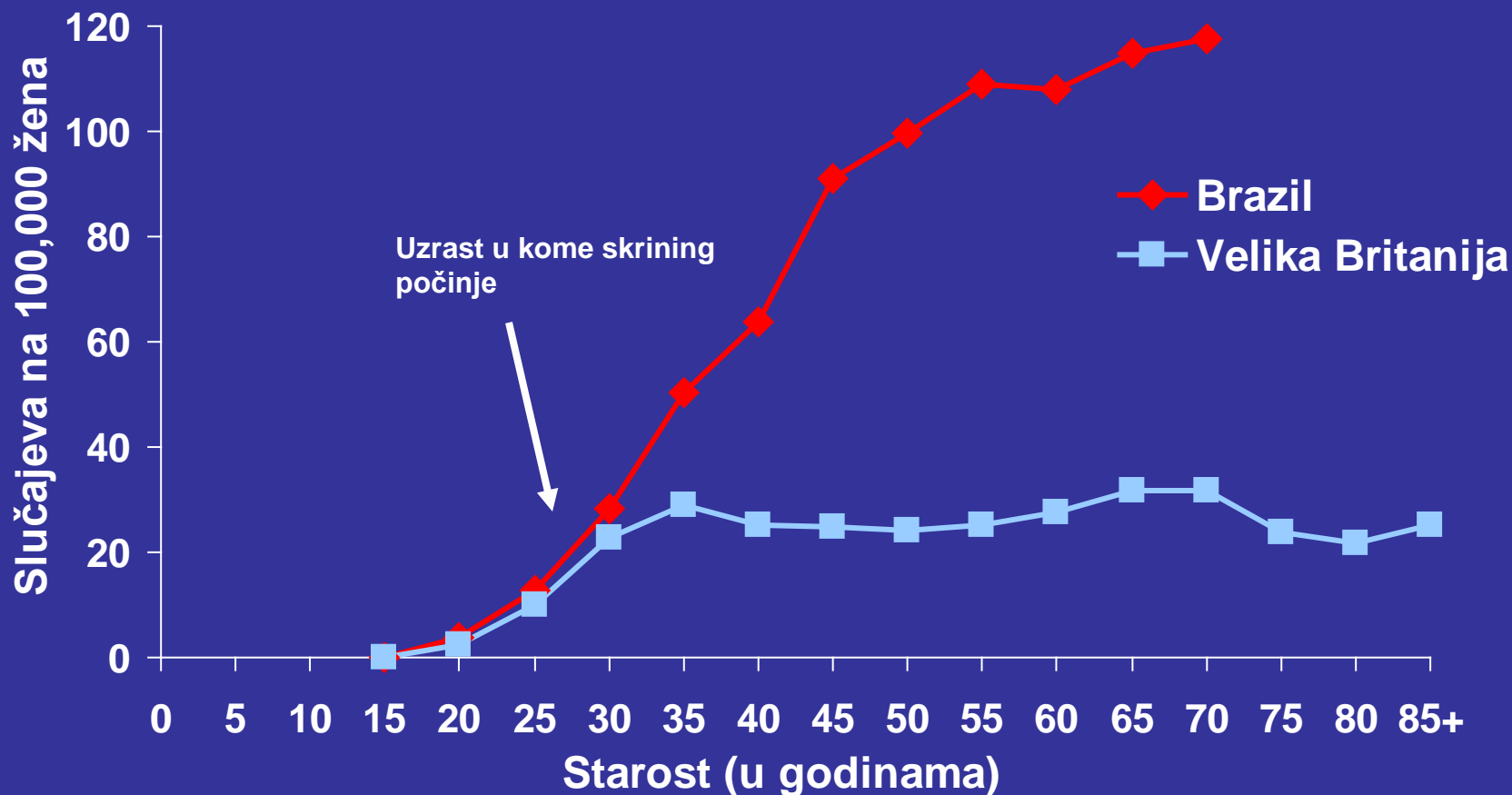
Ipak 30% slučajeva se javlja kod žena mlađih od 45 godina²



■ Učestalost raka grlića materice ■ Zastupljenost onkogene HPV infekcije

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

Uticaj skrininga na uzrasno-zavisnu učestalost raka grlića materice

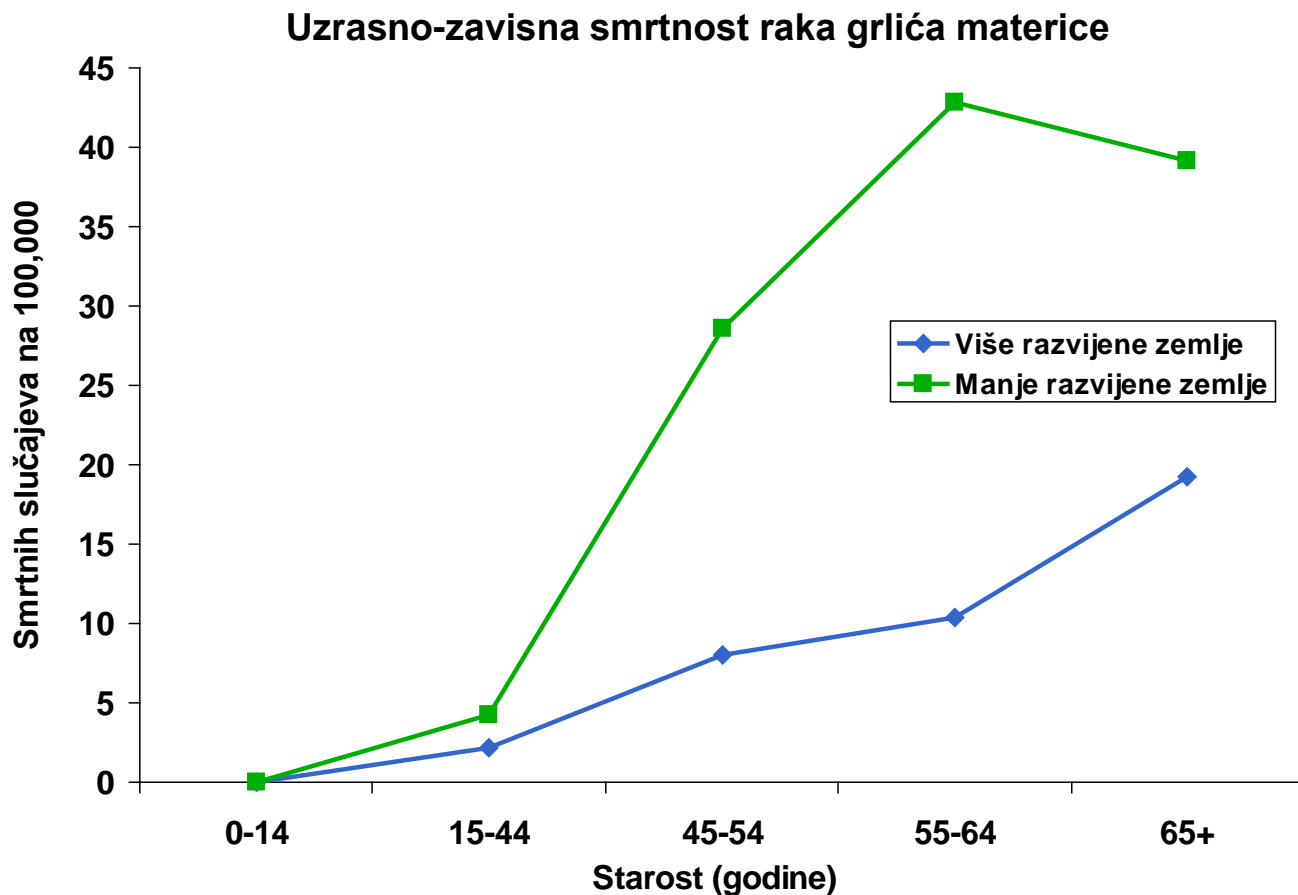


Uticaj skrining programa

Na svetskom nivou – uzrasno standardizovana smrtnost raka grlića materice iznosi 9,0 na 100.000¹ žena

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

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

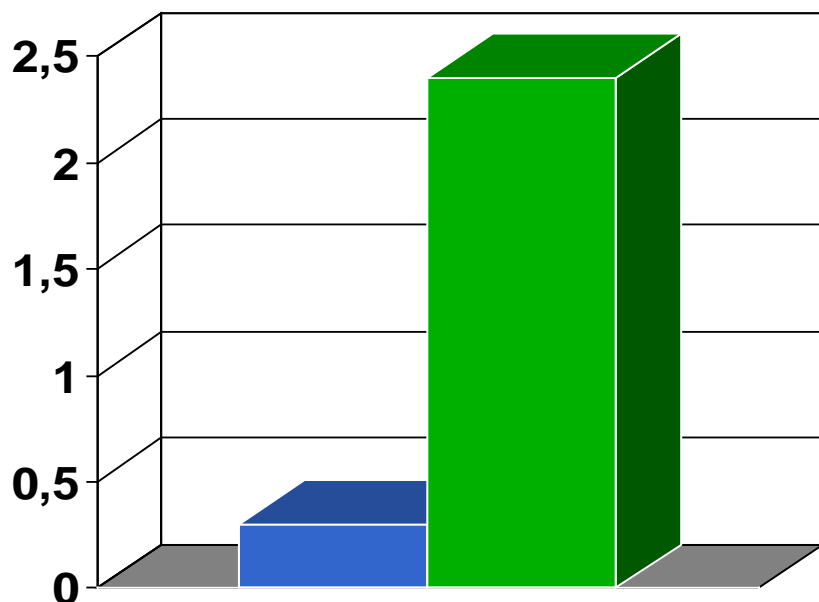


Doživotni rizik od raka grlića materice

- Postoje značajne razlike u svetu u vezi doživotnog rizika od nastanka i umiranja od raka grlića materice¹
- Doživotni rizik od raka grlića materice je viši u zemljama bez dobro utvrđenih skrining programa²
- Međutim, čak i u zemljama sa dobro utvrđenim skrining programima, doživotni rizik od raka grlića materice je još uvek značajan²

Broj izgubljenih godina života (BIG)

BIG žena starosti 25-64 godina
(milioni)



■ Razvijene zemlje ■ Zemlje u razvoju

- Rak grlića materice je vodeći uzrok rakom izazvanih BIG u južnoj Centralnoj Aziji, Latinskoj Americi i Supsaharskoj Africi¹
- Značajniji uzrok BIG od side, tuberkuloze i maternalnih komplikacija u Latinskoj Americi, Evropi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu¹
- 7 puta više BIG u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje¹

Šta treba zapamtiti?

- U svetu – svaka 2 minuta žena umre od raka grlića materice¹
 - 500.000 novih slučajeva godišnje sa 270,000 smrtnih slučajeva¹
 - Projekcije ukazuju do 2050. godine više od 1 milion novih slučajeva svake godine¹
- Velike varijacije učestalosti i smrtnosti su povezane sa implementacijom skrining programa i nedostatkom skrininga²
 - 80% smrtnih slučajeva od raka grlića materice nastaje u zemljama u razvoju^{1,2}
- Rak grlića materice se može javiti kod žena svih uzrasta²
- Značajniji uzročnik izgubljenih godina života od side, tuberkuloze i maternalnih komplikacija u mnogim regijama sveta²

Prevenција raka grlića materice

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



Ciljevi

Kako bismo razumeli:

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

Primarna i sekundarna prevencija raka grlića materice

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

Rutinski skrining

- Rutinski skrining na rak grlića materice kao sekundarna metoda prevencije je trenutno jedina uspešna metoda za otkrivanje prekaceroznih lezija i raka grlića materice¹
- Optimalnim skriningom može se postići značajno smanjenje učestalosti raka grlića materice¹

Skrining metoda: Pap test

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



Dr Papanikolau

Dijagnostička metoda: Kolposkopija

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



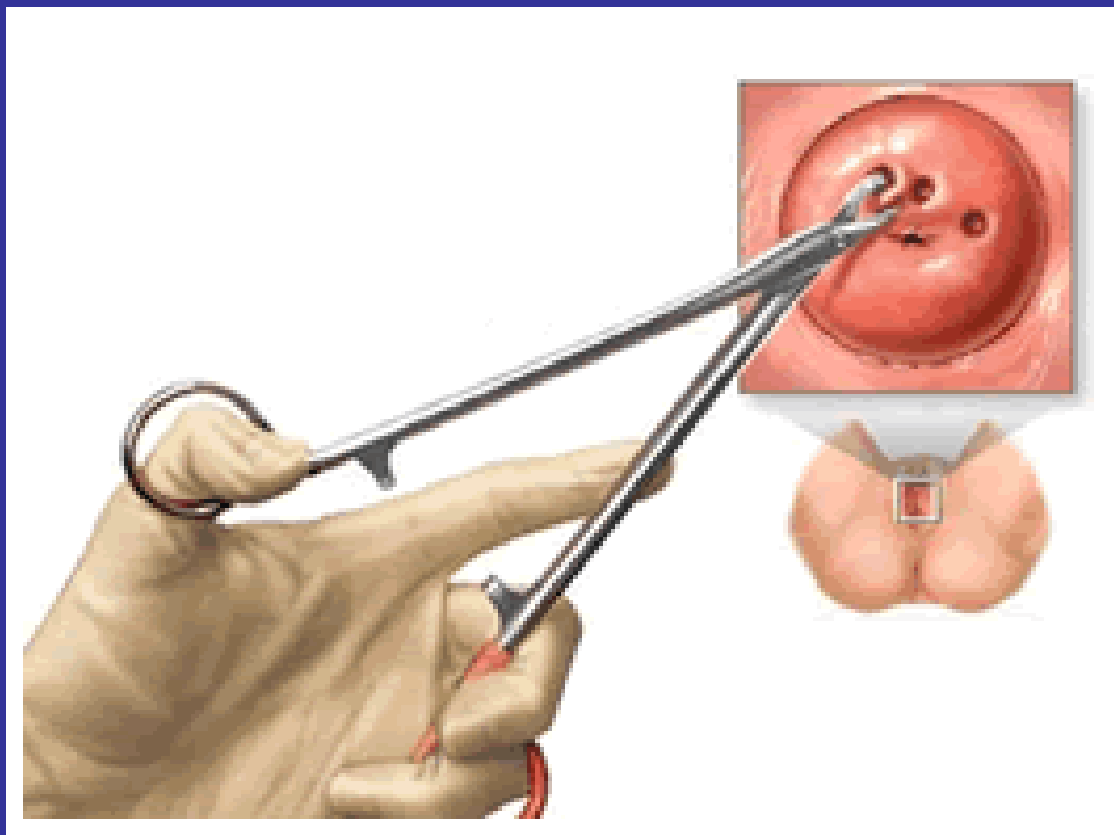
Početni, normalni izgled blage displazije



Blaga displazija nakon primene sirćetne kiseline

Dijagnostička metoda: Biopsija

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



Metode lečenja

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

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

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

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

Histerektomija: uklanjanje kompletne materice zajedno sa grličem kod žena sa značajnom displazijom

DNK testiranje

- Testiranje na prisustvo onkogene HPV DNK:
 - Relativno nova metoda skrininga
 - Najpoznatija metoda je Hybrid capture II (HCII) test kojim se otkriva 13 od 18 poznatih onkogenih HPV tipova
 - Amplicor DNK test omogućava pojačanu osetljivost na DNK virusa iz iste grupe 13 onkogenih – onda kada je infekcija slabo izražena ili kada je lošije sakupljanje uzoraka
- DNK onkogenih HPV tipova je nađena u 99,7 % bioptata raka grlića materice¹
- HPV 16 i 18 su pronađeni u 70% slučajeva raka grlića materice^{2,3}

Citološka i histološka terminologija

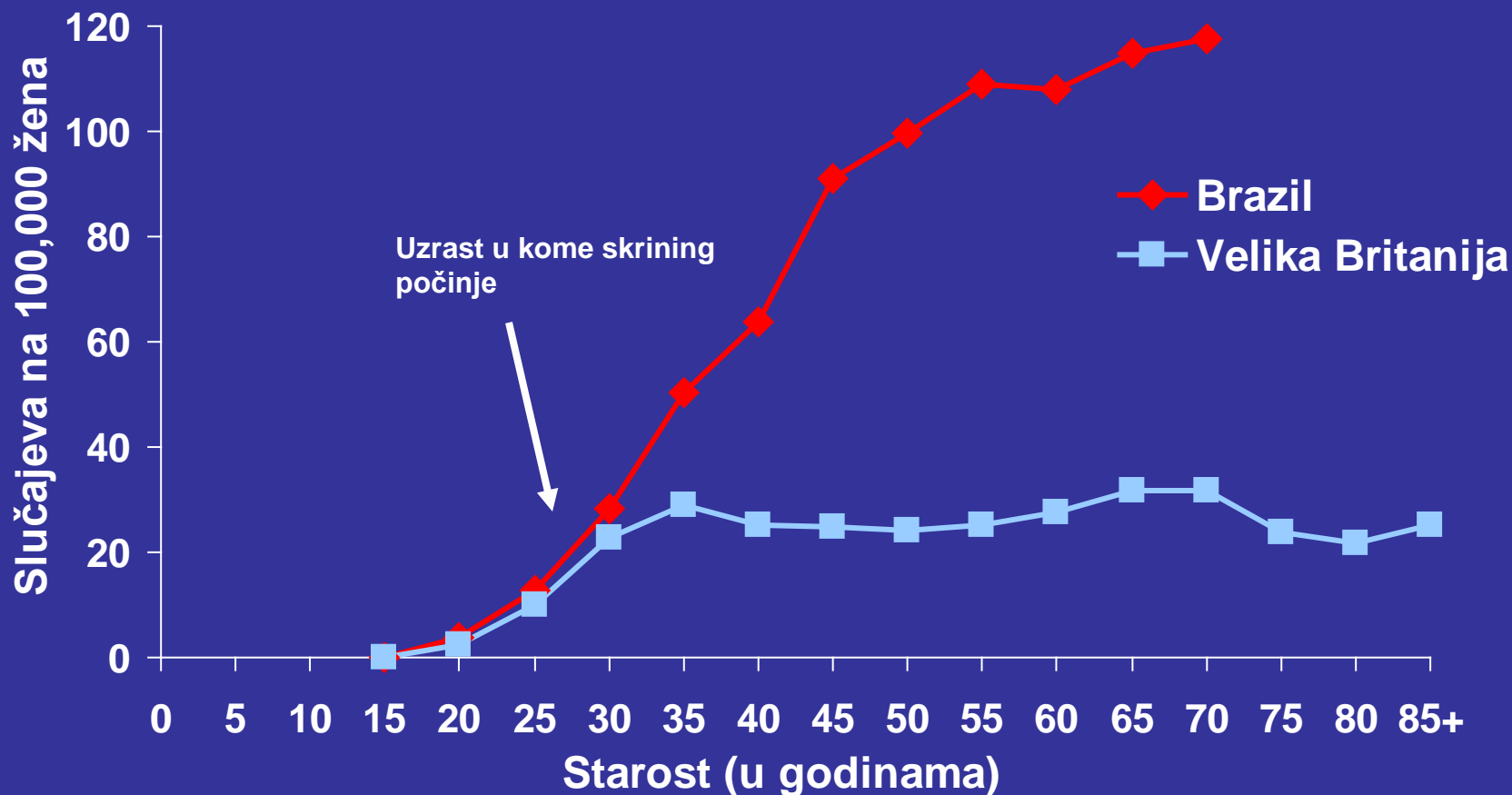
Citološki termini (Pap test) ¹	Histološki termini (biopsija)	
Bethesda system	CIN klasifikacija	SZO klasifikacija
Normalan	Normalan	Normalan
ASC-US	Inflamatorno/reparativni odgovori	Inflamatorno/reparativni odgovori
LSIL	CIN1	Blaga displazija
HSIL	CIN2	Umerena displazija
	CIN3	Teška displazija; neinvazivni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

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

Vrednost skrininga na rak grlića materice

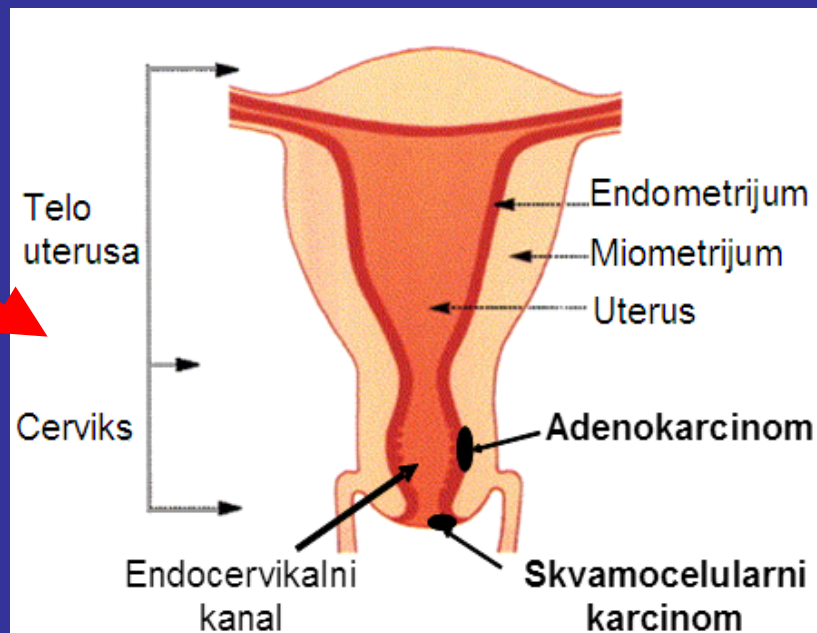
- Skrining može da omogući prepoznavanje abnormalnih i prekanceroznih ćelija grlića materice¹
 - Skrining ne može da spreči uzročnika – nastanak onkogene HPV infekcije¹
- Ako se dokažu abnormalne ćelije – lezije se mogu pratiti i lečiti pre nego što se dalje razviju
- Rizik od nastanka raka grlića materice je 3-10 puta viši kod žena koje ne učestvuju u redovnom skriningu²

Uticaj skrininga na uzrasno-zavisnu učestalost raka grlića materice



Ograničenja skrininga

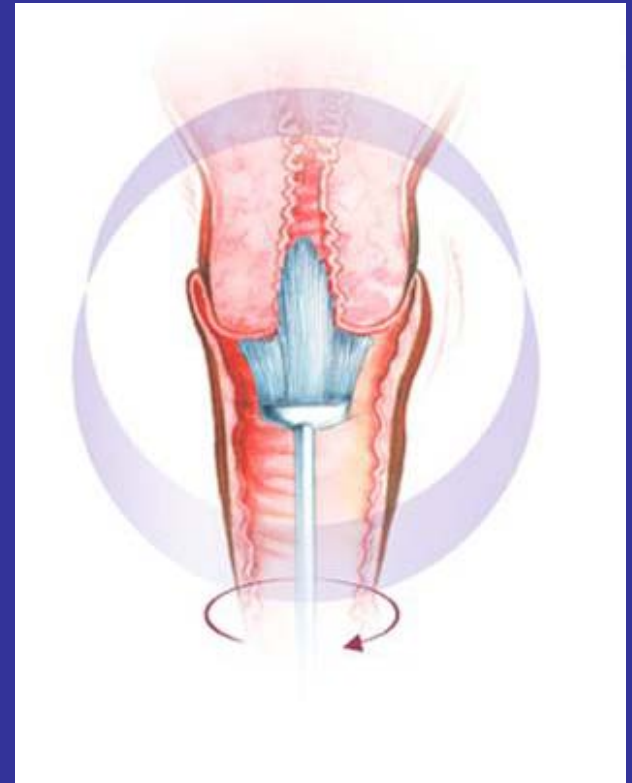
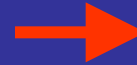
- Ne utiče na osnovni uzrok raka grlića materice – onkogenu HPV infekciju ^{1,2}
- Najbolje organizovani skrining programi pokazuju uspeh u smanjenju učestalosti raka grlića materice od 80 % ³
- Uspešnost skrininga u dijagnostici adenokarcinoma može biti niža u odnosu na skvamocelularni karcinom ⁴



1. Franco EL, Harper DM. *Vaccine* 2005; 23:2388-2394;
2. Sankaranarayanan R *et al.* *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89 Suppl 2: S4-S12;
3. Cervical cancer, HPV and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007
4. Castellsague *et al.* *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303-315.

Skrining i adenokarcinomi

- Adenokarcinomi nastaju u žlezdanim ćelijama endocerviksa nasuprot pločastim ćelijama dostupnim Pap testom¹
- Adenokarcinomi se teže otkrivaju postojećim skrining metodama u odnosu na skvamozne karcinome grlića materice^{1,2}



Primarna prevencija: vakcinacija

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

Skrining i vakcinacija

- Skrining je osnova prevencije raka grlića materice – ali ne detektuje sve prekancerozne promene i slučajeve raka grlića materice¹
- U zemljama sa optimalnim skrining programima – dodatak vakcinacije na postojeći skrining bi mogao da dodatno smanji rizik od raka grlića materice i značajno umanja broj abnormalnih rezultata koji zahtevaju lečenje^{1,3}

1. Goldie *et al*. *J Nat Cancer Inst* 2004; 111: 278–85; 2. Sankaranarayanan *et al* *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89 Suppl 2: S4-S12;

3. Harper *et al*. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

Skrining i vakcinacija

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

Šta treba zapamtiti

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

Šta treba zapamtiti

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

HVALA NA PAŽNJI!